



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-123378

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 205/04**

A61K 31/397

71. SOLICITANTE **MERCK & CO., INC.**

DOMICILIO **RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **25 DIC 2005**

55

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05123376 00000000

Folios: 293

Fecha (AMB): 2005-12-05 17:53:09

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-01-06

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
Estado de New Jersey 07065-0907, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 39.690.713

TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: BAKER, Robert, K.; BAO, Jianming; MIAO, Shouwu y RUPPRECHT,
Kathleen, M.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/018348

Fecha: 09.06.2004

Publicación Internacional No. WO2005/000809 A1

Fecha: 06.01.2005

6

Título (54) "DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS"

7

Clasificación Internacional (51) C07D 205/04

A61K 31/397 A61P 25/04

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11.06.2003

(31) Número de Solicitud

60/477,850

9

Comprobante de Pago No. 05-88,685

Fecha: Noviembre 17 de 2005

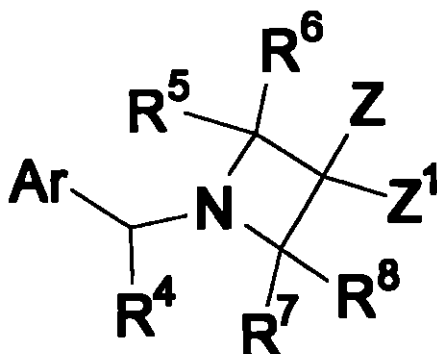
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo: Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, Anexo: explicativo de modificaciones a las reivindicaciones y opinión escrita autoridad de búsqueda internacional con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ANICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05123378 00000000 Folia: 293
Fecha (AMD): 2005-12-05 17:53:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,689
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077333	17/11/2005	120.
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400621	17/11/2005	32,832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a **ALICIA LLOREDA**,
y/o **GUSTAVO TAMAYO**, y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/ **ENRIQUE ALVAREZ**
otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

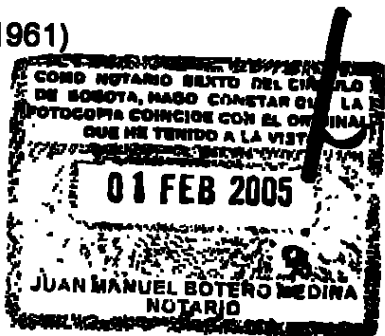
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**



Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

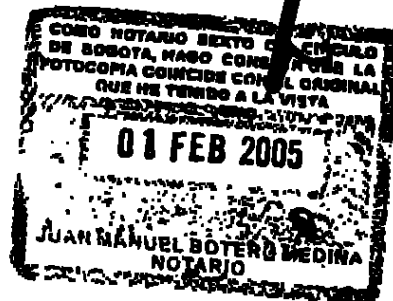
Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
JCO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINIST CIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

U 5 b b 5 5
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE LA



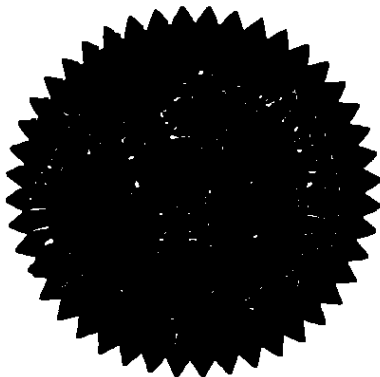
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

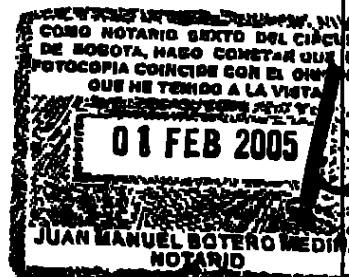
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

con domicilio en

126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

The undersigned,
MERCK & CO., INC.

a corporation organized and existing under the laws of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at

126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New Jersey 07065-0907, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del Artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of Article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to Industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full power to make arrangements, to desist, to appeal, to collect, to appeal and to take such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents, by any one of them appointed may do for our benefit.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotta*
Donna L. Margiotta, Senior Manager, Patent Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

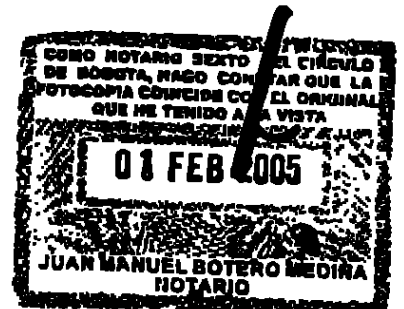
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de New Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder, que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotto,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Gozzi

BARBARA ANN GOZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008





Expediente No			No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: contiene Afe Final			

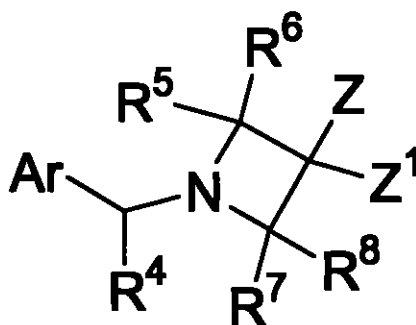
TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21336Y	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/018348	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/06/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 11/06/2003
Solicitante MERCK & CO., INC.		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>8</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla 1. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 5. Respecto al resumen, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV.. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

Folios 10 y 11 extracto
 12 y 13 tarjetas
 or

RESUMEN DE LA INVENCION

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 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.



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 C07D205/04, C07D401/06, C07D409/06, C07D403/06, C07D205/06, C07D403/10, A61K31/397, A61K31/4427, A61K 31/381, A61K31/4178, A61K31/4196, A61P25/04, A61P3/04 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7 C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato CHEM ABS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud página 46, línea 13-página 48, línea 2; reivindicaciones 1,10,56	1-11, 13-15, 18-31
X	& US 6 479 479 B2 12 de noviembre de 2002 (2002-11-12) citado en la solicitud	1-11, 13-15, 18-31
A	US 6 355 631 B1 (ACHARD DANIEL ET AL) 12 de marzo de 2002 (2002-03-12) citado en la solicitud columna 14, línea 32-columna 15, línea 14; reivindicaciones 1-11	1-31
A	& WO 01/64634 A 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud ----- -/-	
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 22 de noviembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 06/12/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Hass, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud página 18, línea 3-página 19, línea 17; reivindicaciones 1-8	1-31
A	US 4 133 881 A (CALE JR ALBERT D ET AL) 9 de enero de 1979 (1979-01-09) reivindicación 1, ejemplos	1,25
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 de diciembre de 1980 (1980-12-30) ejemplo 6	1

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud internacional No.
PCT/US2004/018348**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 19-24 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0164632	A	07-09-2001	FR	2805818 A1	07-09-2001
			AU	3752501 A	12-09-2001
			BG	107056 A	31-07-2003
			BR	0108871 A	29-04-2003
			CA	2400116 A1	07-09-2001
			CN	1423633 T	11-06-2003
			CZ	20022931 A3	15-01-2003
			EE	200200487 A	16-02-2004
			EP	1263720 A1	11-12-2002
			WO	0164632 A1	07-09-2001
			HU	0301404 A2	28-08-2003
			JP	2003525268 T	26-08-2003
			MX	PA02008360 A	13-12-2002
			NO	20024175 A	29-10-2002
			PL	357534 A1	26-07-2004
			SK	12452002 A3	02-05-2003
			US	2003055033 A1	20-03-2003
			US	2001027193 A1	04-10-2001
			ZA	200206905 A	26-08-2003
US 6479479	B2	04-10-2001	FR	2805818 A1	07-09-2001
			US	2001027193 A1	04-10-2001
			US	2003055033 A1	20-03-2003
			AU	3752501 A	12-09-2001
			BG	107056 A	31-07-2003
			BR	0108871 A	29-04-2003
			CA	2400116 A1	07-09-2001
			CN	1423633 T	11-06-2003
			CZ	20022931 A3	15-01-2003
			EE	200200487 A	16-02-2004
			EP	1263720 A1	11-12-2002
			WO	0164632 A1	07-09-2001
			HU	0301404 A2	28-08-2003
			JP	2003525268 T	26-08-2003
			MX	PA02008360 A	13-12-2002
			NO	20024175 A	29-10-2002
			PL	357534 A1	26-07-2004
			SK	12452002 A3	02-05-2003
			ZA	200206905 A	26-08-2003
US 6355631	B1	12-03-2002	FR	2805817 A1	07-09-2001
			AU	3752701 A	12-09-2001
			BG	107058 A	31-07-2003
			BR	0108893 A	05-11-2002
			CA	2400141 A1	07-09-2001
			CN	1418192 T	14-05-2003
			EE	200200485 A	16-02-2004
			EP	1263722 A1	11-12-2002
			WO	0164634 A1	07-09-2001
			HU	0400636 A2	28-06-2004
			JP	2003525270 T	26-08-2003
			MX	PA02008349 A	13-12-2002
			NO	20024177 A	29-10-2002
			NZ	521077 A	24-09-2004
			SK	12432002 A3	03-06-2003
			ZA	200206912 A	03-11-2003
WO 0164634	A	07-09-2001	FR	2805817 A1	07-09-2001

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0164634	A		AU	3752701 A	12-09-2001
			BG	107058 A	31-07-2003
			BR	0108893 A	05-11-2002
			CA	2400141 A1	07-09-2001
			CN	1418192 T	14-05-2003
			EE	200200485 A	16-02-2004
			EP	1263722 A1	11-12-2002
			WO	0164634 A1	07-09-2001
			HU	0408636 A2	28-06-2004
			JP	2003525270 T	26-08-2003
			MX	PA02008349 A	13-12-2002
			NO	20024177 A	29-10-2002
			NZ	521077 A	24-09-2004
			SK	12432002 A3	03-06-2003
			US	6355631 B1	12-03-2002
			ZA	200206912 A	03-11-2003
WO 0164633	A	07-09-2001	FR	2805810 A1	07-09-2001
			AU	3752601 A	12-09-2001
			BG	107057 A	31-07-2003
			BR	0108894 A	29-04-2003
			CA	2400138 A1	07-09-2001
			CN	1411440 T	16-04-2003
			EA	4649 B1	24-06-2004
			EE	200200486 A	16-02-2004
			EP	1263721 A1	11-12-2002
			WO	0164633 A1	07-09-2001
			HU	0300350 A2	28-06-2003
			JP	2003525269 T	26-08-2003
			MX	PA02008346 A	13-12-2002
			NO	20024176 A	29-10-2002
			NZ	521076 A	27-08-2004
			SK	12442002 A3	04-02-2003
			US	2003119810 A1	26-06-2003
			US	2004157823 A1	12-08-2004
			US	2002019383 A1	14-02-2002
			ZA	200206916 A	17-07-2003
US 4133881	A	09-01-1979	CA	1103674 A1	23-06-1981
			DE	2818672 A1	09-11-1978
			FR	2388793 A1	24-11-1978
			GB	1598846 A	23-09-1981
			JP	1403376 C	09-10-1987
			JP	53137950 A	01-12-1978
US 4242261	A	30-12-1980	JP	62006545 B	12-02-1987
			AU	538138 B2	02-08-1984
			AU	6061780 A	22-01-1981
			BE	884357 A1	17-11-1980
			CA	1128939 A1	03-08-1982
			CH	646954 A5	28-12-1984
			DE	3027168 A1	12-02-1981
			DK	311680 A ,B,	20-01-1981
			EG	14720 A	31-03-1986
			ES	8106491 A1	01-11-1981
			FR	2461703 A1	06-02-1981
			GB	2058049 A ,B	08-04-1981
			HK	385 A	11-01-1985

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4242261	A	IE 49945 B1 IL 60375 A IT 1141609 B JP 1003186 B JP 1524424 C JP 56025153 A KR 8402233 B1 NL 8004165 A PH 15057 A PT 71581 A SE 448993 B SE 8005235 A SG 26284 G ZA 8003778 A	08-01-1986 31-07-1983 01-10-1986 19-01-1989 12-10-1989 10-03-1981 06-12-1984 21-01-1981 03-06-1982 01-08-1980 30-03-1987 20-01-1981 08-03-1985 30-09-1981

21

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21336Y	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/018348	International filing date (day/month/year) 09/06/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/06/2003
Applicant MERCK & CO., INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

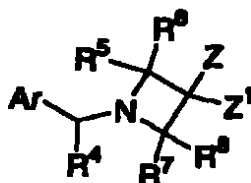
International application No.

PCT/U82004/018348

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

ABSTRACT OF THE INVENTION

Novel compounds of the structural formula (I) are antagonists and/or inverse agonists of the Cannabinoid-1 (CB1) receptor and are useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the CB1 receptor. The compounds of the present invention are useful as centrally acting drugs in the treatment of psychosis, memory deficits, cognitive disorders, migraine, neuropathy, neuro-inflammatory disorders including multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome and the inflammatory sequelae of viral encephalitis, cerebral vascular accidents, and head trauma, anxiety disorders, stress, epilepsy, Parkinson's disease, movement disorders, and schizophrenia. The compounds are also useful for the treatment of substance abuse disorders, the treatment of obesity or eating disorders, as well as the treatment of asthma, constipation, chronic intestinal pseudo-obstruction, and cirrhosis of the liver.



(I)

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D205/04	C07D401/06
	C07D403/10	A61K31/397
	A61K31/4196	A61P25/04
		A61P3/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X 1	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application page 46, line 13 - page 48, line 2; claims 1,10,56	1-11, 13-15, 18-31
X	& US 6 479 479 B2 12 November 2002 (2002-11-12) cited in the application	1-11, 13-15, 18-31
A 2	US 6 355 631 B1 (ACHARD DANIEL ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12) cited in the application column 14, line 32 - column 15, line 14; claims 1-11	1-31
A	& WO 01/64634 A 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application	
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
"A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 November 2004		06/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hass, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A 3	WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application page 18, line 3 - page 19, line 17; claims 1-8	1-31
A 4	US 4 133 881 A (CALE JR ALBERT D ET AL) 9 January 1979 (1979-01-09) claim 1; examples	1,25
A 5	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30) example 6	1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/018348

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/018348

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164632 A	07-09-2001	FR 2805818 A1	07-09-2001
		AU 3752501 A	12-09-2001
		BG 107056 A	31-07-2003
		BR 0108871 A	29-04-2003
		CA 2400116 A1	07-09-2001
		CN 1423633 T	11-06-2003
		CZ 20022931 A3	15-01-2003
		EE 200200487 A	16-02-2004
		EP 1263720 A1	11-12-2002
		WO 0164632 A1	07-09-2001
		HU 0301404 A2	28-08-2003
		JP 2003525268 T	26-08-2003
		MX PA02008360 A	13-12-2002
		NO 20024175 A	29-10-2002
		PL 357534 A1	26-07-2004
		SK 12452002 A3	02-05-2003
		US 2003055033 A1	20-03-2003
US 6479479 B2	04-10-2001	US 2001027193 A1	04-10-2001
		US 2003055033 A1	20-03-2003
		AU 3752501 A	12-09-2001
		BG 107056 A	31-07-2003
		BR 0108871 A	29-04-2003
		CA 2400116 A1	07-09-2001
		CN 1423633 T	11-06-2003
		CZ 20022931 A3	15-01-2003
		EE 200200487 A	16-02-2004
		EP 1263720 A1	11-12-2002
		WO 0164632 A1	07-09-2001
		HU 0301404 A2	28-08-2003
		JP 2003525268 T	26-08-2003
		MX PA02008360 A	13-12-2002
		NO 20024175 A	29-10-2002
		PL 357534 A1	26-07-2004
		SK 12452002 A3	02-05-2003
US 6355631 B1	12-03-2002	ZA 200206905 A	26-08-2003
		FR 2805817 A1	07-09-2001
		AU 3752701 A	12-09-2001
		BG 107058 A	31-07-2003
		BR 0108893 A	05-11-2002
		CA 2400141 A1	07-09-2001
		CN 1418192 T	14-05-2003
		EE 200200485 A	16-02-2004
		EP 1263722 A1	11-12-2002
		WO 0164634 A1	07-09-2001
		HU 0400636 A2	28-06-2004
		JP 2003525270 T	26-08-2003
		MX PA02008349 A	13-12-2002
		NO 20024177 A	29-10-2002
		NZ 521077 A	24-09-2004
		SK 12432002 A3	03-06-2003
		ZA 200206912 A	03-11-2003
WO 0164634 A	07-09-2001	FR 2805817 A1	07-09-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/018348

24

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164634 A		AU 3752701 A	12-09-2001
		BG 107058 A	31-07-2003
		BR 0108893 A	05-11-2002
		CA 2400141 A1	07-09-2001
		CN 1418192 T	14-05-2003
		EE 200200485 A	16-02-2004
		EP 1263722 A1	11-12-2002
		WO 0164634 A1	07-09-2001
		HU 0400636 A2	28-06-2004
		JP 2003525270 T	26-08-2003
		MX PA02008349 A	13-12-2002
		NO 20024177 A	29-10-2002
		NZ 521077 A	24-09-2004
		SK 12432002 A3	03-06-2003
WO 0164633 A	07-09-2001	US 6355631 B1	12-03-2002
		ZA 200206912 A	03-11-2003
		FR 2805810 A1	07-09-2001
		AU 3752601 A	12-09-2001
		BG 107057 A	31-07-2003
		BR 0108894 A	29-04-2003
		CA 2400138 A1	07-09-2001
		CN 1411440 T	16-04-2003
		EA 4649 B1	24-06-2004
		EE 200200486 A	16-02-2004
		EP 1263721 A1	11-12-2002
		WO 0164633 A1	07-09-2001
		HU 0300350 A2	28-06-2003
		JP 2003525269 T	26-08-2003
US 4133881 A	09-01-1979	MX PA02008346 A	13-12-2002
		NO 20024176 A	29-10-2002
		NZ 521076 A	27-08-2004
		SK 12442002 A3	04-02-2003
		US 2003119810 A1	26-06-2003
		US 2004157823 A1	12-08-2004
		US 2002019383 A1	14-02-2002
		ZA 200206916 A	17-07-2003
		CA 1103674 A1	23-06-1981
		DE 2818672 A1	09-11-1978
		FR 2388793 A1	24-11-1978
		GB 1598846 A	23-09-1981
		JP 1403376 C	09-10-1987
		JP 53137950 A	01-12-1978
		JP 62006545 B	12-02-1987
US 4242261 A	30-12-1980		
		AU 538138 B2	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A1	17-11-1980
		CA 1128939 A1	03-08-1982
		CH 646954 A5	28-12-1984
		DE 3027168 A1	12-02-1981
		DK 311680 A ,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 8106491 A1	01-11-1981
		FR 2461703 A1	06-02-1981
		GB 2058049 A ,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/018348

25

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4242261 A		IE 49945 B1	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B1	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981

2

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de enero de 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/000809 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 205/04, 401/06, 409/06, 403/06, 205/06, 403/10, A 61K 31/397, 31/4427, 31/381, 31/4178, 31/4196, A61P 25/04, 3/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/018348

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de junio de 2004
(09.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/477,850 11 de junio de 2003 (11.06.2003) US

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

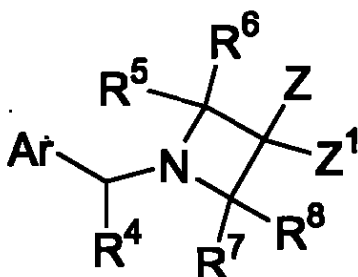
(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): BAKER, Robert, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). BAO, Jianming [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MIAO, Shouwu [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). RUPPRECHT, Kathleen, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(54) Título: DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS



(57) Resumen: 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 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.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000809 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 205/04,
401/06, 409/06, 403/06, 205/06, 403/10, A61K 31/397,
31/4427, 31/381, 31/4178, 31/4196, A61P 25/04, 3/04

(21) International Application Number:
PCT/US2004/018348

(22) International Filing Date: 9 June 2004 (09.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/477,850 11 June 2003 (11.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): BAKER, Robert, K.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). BAO, Jianming [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MIAO, Shouwu
[CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). RUPPRECHT, Kathleen, M. [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

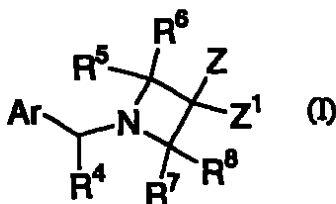
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED 3-ALKYL AND 3-ALKENYL AZETIDINE DERIVATIVES

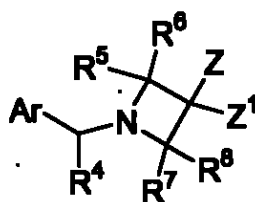


(57) Abstract: Novel compounds of the structural formula (I) are antagonists and/or inverse agonists of the Cannabinoid-1 (CB1) receptor and are useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the CB1 receptor. The compounds of the present invention are useful as centrally acting drugs in the treatment of psychosis, memory deficits, cognitive disorders, migraine, neuropathy, neuro-inflammatory disorders including multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome and the inflammatory sequelae of viral encephalitis, cerebral vascular accidents, and head trauma, anxiety disorders, stress, epilepsy, Parkinson's disease, movement disorders, and schizophrenia. The compounds are also useful for the treatment of substance abuse disorders, the treatment of obesity or eating disorders, as well as the treatment of asthma, constipation, chronic intestinal pseudo-obstruction, and cirrhosis of the liver.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

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;

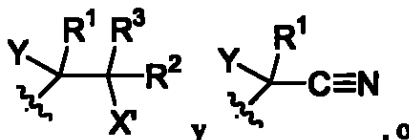
R⁴ se selecciona de:

- (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;

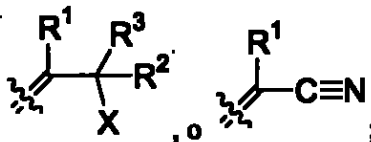
en los que alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b, y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c;

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 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 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,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, y
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) hidroxí,
- (3) alquilo C₁₋₃,
- (4) fluoro,
- (5) alquilo C₁₋₃,
- (6) trifluorometilo, y
- (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;

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,
- (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,
- (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;

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;

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,
- (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:

- (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) 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,
- (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 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),
- (3) carboxi,
- (4) alquilo C₁₋₄,
- (5) alcoxi C₁₋₄,
- (6) arilo,
- (7) arilalquilo C₁₋₄,
- (8) hidroxí,
- (9) CF₃,
- (10) -OC(O)alquilo C₁₋₄, y
- (11) ariloxi,

en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) -OR¹⁰,
- (3) -CF₃,
- (4) arilo,
- (5) heteroarilo,
- (6) ciano,
- (7) -C(O)R¹⁰,
- (8) -C(O)OR¹⁰,
- (9) -C(O)N(R^e)(R^f),
- (10) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,

- (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) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,
- (15) $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$,
- (16) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, n
- (17) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$, y
- (18) $-\text{NO}_2$,
- (19) cicloalquilo C₃₋₇, y
- (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,
- (2) $-\text{OR}^{10}$,
- (3) $-\text{CF}_3$,
- (4) arilo,
- (5) heteroarilo,
- (6) ciano,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- (9) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
- (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) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- (13) $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
- (14) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,
- (15) $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$,
- (16) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (17) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
- (18) $-\text{NO}_2$,
- (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 cuatros 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,
- (4) alcoxi C1-4,
- (5) arilo,
- (6) arilalquilo C1-4,
- (7) hidroxilo,
- (8) CF_3 ,
- (9) $-OCF_3$,
- (10) $-C(O)R^{10}$,
- (11) $-CO_2R^{10}$,
- (12) $-C(O)NR^{11}R^{12}$,
- (13) $-OC(O)alquilo\ C1-4$,
- (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
- (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 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo 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 átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo 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 alquilo C₁-6,
- (7) cicloalquilo C₃-7,
- (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 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,
- (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,
- (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 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-R^g;

n se selecciona de 0, 1, y 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 hidrógeno, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Ar se selecciona de:

- (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
- (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.

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
- (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.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R⁴ se selecciona de:

- (1) metilo,
- (2) n-butilo,
- (3) 3-butenilo,
- (4) fenilo,
- (5) 4-clorofenilo,
- (6) 4-fluorofenilo,
- (7) 3-cianofenilo,
- (8) 3-bromofenilo,
- (9) 4-trifluorometilfenilo,
- (10) 4-metilsulfonilfenilo,

- (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.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 se selecciona de:

- (1) fenilo,
- (2) imidazolilo,
- (3) tienilo,
- (4) piridilo,
- (5) ciclopropilo,
- (6) ciclopentilo, y
- (7) ciclohexilo,

en el que 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 , y trifluorometilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

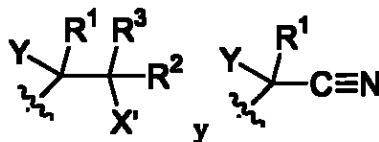
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 es 3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil, 3-fluoro-5(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 3,5-difluorofenilo, y 3-ciano-5-fluorofenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) hidroxilo, y
- (4) trifluorometilo, o

R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

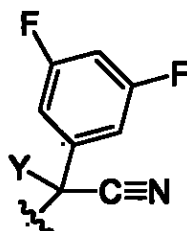
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-NH_2$, y Z^1 se selecciona de:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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.

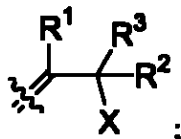
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Y es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que X' se selecciona de:

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

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

- (6) sec-butilo,
- (7) n-butilo,
- (8) hidroximetil-
- (9) metoxi,
- (10) trifluorometilo,
- (11) alilo,
- (12) ciano,
- (13) $-C(O)CH_3$,
- (14) $-C(O)OH$,
- (15) $-C(O)OCH_3$,
- (16) $-C(O)N(CH_3)_2$,
- (17) $-C(O)NH-CH(CH_3)_2$,
- (18) $-NHS(O)_2C(CH_3)_3$,
- (19) NH_2 ,
- (20) $-N(CH_3)_2$,
- (21) $-NH-CH(CH_3)_2$
- (22) $-OC(O)CH_3$,
- (23) $-OC(O)N(CH_3)_2$, y
- (24) $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$;

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;
- (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;
- (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;
- (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);
- (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]azetidin-3-iliden]-2-hidroxi-2-metilpropil}benzonitrilo;
- (18) 5-{1-[1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden]-2-hidroxi-2-metilpropil}nicotinonitrilo;
- (19) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- (20) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- (21) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (22) 1-{1-[1-(4-clorofenil)etil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (23) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (24) 1-{1-[(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (25) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (26) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (27) 1-{1-[(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (28) 1-{1-[(4-clorofenil)(4-metilsulfonilfenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (29) 4-[(4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo;
- (30) 1-{1-[(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (31) 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol;
- (32) carbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etil 4-nitrofenilo;
- (33) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (34) dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;

- (35) 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol;
- (36) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (37) 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (38) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (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;
- (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;
- (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)acetoniitrilo;
- (47) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-amina;
- (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;
- (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;
- (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;
- (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;
- (59) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (60) (1RS)-1-(1-[(SR)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil]azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (61) (1RS)-1-(1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonil)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;
- (64) (1SR)-1-{1-[(SR)-(2-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (65) (1RS)-1-{1-[(SR)-(2-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (66) (1SR)-1-{1-[(SR)-(2-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (67) (1RS)-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-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (69) 3-((S)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1S)-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;
- (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-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina;
- (75) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (76) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (77) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (78) (1R)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol;
- (79) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (80) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (81) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (82) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-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-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (85) 3-((S)-{3-[(1S)-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-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- (88) 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- (89) 3-((R)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1S)-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;
- (91) 3-((S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (92) 3-((R)-(4-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (93) 3-((S)-(4-cianofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (94) 3-((R)-(4-cianofenil){3-[(1R)-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;

- (96) 3-((*R*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il})[3-(metilsulfonil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (97) 3-((*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il})[3-(metilsulfonil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (98) 2-cloro-5-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)piridina;
- (99) 1-((4-clorofenil)[3-(metilsulfonil)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]azetidina-1-il}metil)benzonitrilo;
- (101) 4-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)-2-metilpiridina;
- (102) 3-[(3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il)(4-fluorofenil)metil]benzonitrilo;
- (103) 5-cloro-2-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)piridina;
- (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]azetidina-1-il}metil)tiofen-3-carbonitrilo;
- (106) 3-[(3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il)(4-metilfenil)metil]benzonitrilo;
- (107) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidina-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;
- (110) 1-{1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidina-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (111) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-idroxi-2,2-dimetilpropil]azetidina-1-il}metil)benzonitrilo;
- (112) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidina-1-il}metil)benzonitrilo;
- (113) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidina-1-il}metil)benzonitrilo;
- (114) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzonitrilo;
- (115) 3-[(*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil]benzonitrilo;
- (116) 3-[(*R*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil]benzonitrilo;

- (117) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-1-[3-(etiltio)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (118) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(isopropiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (119) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (120) 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;
- (121) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (122) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (123) 3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3-azetidin-1-il-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo;
- (124) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (125) 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (126) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (127) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (128) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (129) 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- (130) 3-[(1*S*)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo;
- (131) 3-[(1*R*)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo;
- (132) 3-(1-{1-[(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (133) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (134) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*R*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (135) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*R*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;

- (136) 3-((1*R*)-1-{1-[(*S*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (137) 3-(1-{1-[(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (138) 3-((1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (139) 3-((1*R,S*)-1-{1-[(*R*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (140) 3-((1*R*)-1-{1-[(*S*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (141) 3-((1*S*)-1-{1-[(*R*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (142) (3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)amina
- (143) 4-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-4*H*-1,2,4-triazol;
- (144) 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;
- (145) 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;
- (146) 3-[(*S,R*)-(4-clorofenil)(3-{(1*R,S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (147) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-{(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metoxi-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (148) dimetilcarbarnato de (2*S*)-2-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletilo;
- (149) 3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-2-(aliloxi)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo; y
- (150) [(2*S*)-2-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletiletoxi]acetato de *terc*-butilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor cannabinoide-1 que comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19 en el que la enfermedad mediada por el receptor cannabinoide-1 se selecciona de: psicosis, falta de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuro-inflamatorios, accidentes vasculares

cerebrales, trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos por abuso de sustancias, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal crónica, cirrosis del hígado, asma, obesidad, y otros trastornos de la alimentación asociados con excesiva ingesta de alimentos.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 en el que la enfermedad mediada por el receptor cannabinoide-1 es un trastorno de la alimentación asociado con ingesta de alimentos excesiva.

22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el trastorno de la alimentación asociado con ingesta de alimentos excesiva se selecciona de obesidad, bulimia nerviosa y trastornos de la alimentación compulsivos.

23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el trastorno de la alimentación asociado con ingesta de alimentos excesiva es la obesidad.

24. Un procedimiento de prevención de la obesidad en una persona en riesgo de obesidad, que comprende la administración a dicha persona de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

25. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor cannabinoide-1 en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la enfermedad mediada por el receptor cannabinoide-1 se selecciona de: psicosis, falta de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuro-inflamatorios, accidentes vasculares cerebrales, trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos por abuso de sustancias, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal crónica, cirrosis del hígado, asma, obesidad, y otros trastornos de la alimentación asociados con excesiva ingesta de alimentos.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la enfermedad mediada por el receptor cannabinoide-1 es un trastorno de la alimentación asociado con ingestión de alimentos excesiva.

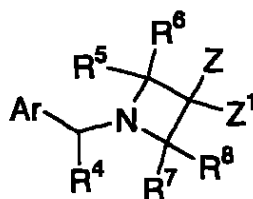
29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el trastorno de la alimentación asociado con la ingesta de alimentos excesiva se selecciona de obesidad, bulimia nerviosa, y trastornos de la alimentación compulsiva.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el trastorno de la alimentación asociado con ingesta de alimentos excesiva es la obesidad.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la prevención de la obesidad en una persona

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



(I)

wherein:

Ar is selected from:

- (1) phenyl, and
- (2) pyridyl;

wherein phenyl and pyridyl are unsubstituted or substituted with one or two R^C substituents;

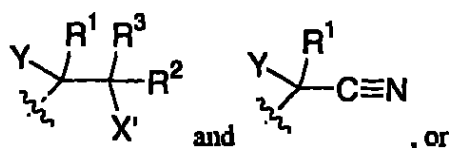
R^4 is selected from:

- (1) C1-6alkyl, straight chain or branched,
- (2) C2-6alkenyl, straight chain or branched,
- (3) C2-6alkynyl, straight chain or branched,
- (4) C3-7cycloalkyl,
- (5) phenyl, and
- (6) heteroaryl;

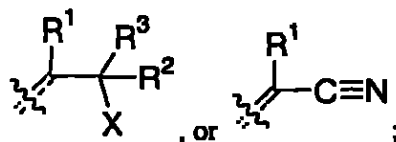
wherein alkyl, alkenyl, and alkynyl are unsubstituted or substituted with one to three R^b substituents, and cycloalkyl, phenyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted with one or two R^C substituents;

R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 are each independently selected from: hydrogen, C 1-6 alkyl, unsubstituted or substituted with R^b , and C2-6 alkenyl, unsubstituted or substituted with R^b ;

Z is selected from hydrogen, hydroxy, fluoro, methyl, and $-N(R^{11})(R^{12})$, and Z^1 is selected from:



Z and Z^1 together form:



X and X' are independently selected from:

- (1) hydroxy,
- (2) C₁-6alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to two R^b substituents,
- (3) perfluoro C₁-6alkyl,
- (4) C₂-6alkenyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to two R^b substituents,
- (5) C₂-6alkynyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to two R^b substituents,
- (6) cyano,
- (7) -C(O)R¹⁰,
- (8) -C(O)OR¹⁰,
- (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- (10) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, and
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

Y is selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) hydroxy,
- (3) C₁-3 alkyloxy,
- (4) fluoro,
- (5) C₁-3 alkyl,
- (6) trifluoromethyl, and
- (7) -N(R¹¹)(R¹²);

R¹ is selected from:

- (1) aryl,
- (2) heteroaryl,

(3) C₃₋₇ cycloalkyl, and

(4) cycloheteroalkyl,

wherein aryl, heteroaryl, cycloalkyl and cycloheteroalkyl are unsubstituted or substituted with one to three R^c substituents;

5 R² is selected from:

(1) hydrogen,

(2) C₁₋₆alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one or two R^b substituents,

(3) fluoro,

10 (4) hydroxyl,

(5) perfluoro C₁₋₆alkyl, straight chain or branched; and

R³ is selected from:

(1) hydrogen,

(2) C₁₋₆alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one or two R^b substituents,

15 (3) fluoro,

(4) hydroxy,

(5) perfluoro C₁₋₆alkyl, straight chain or branched;

20 or R² and R³, together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group or a 3 to 7 membered carbocyclic ring;

provided that when X' is hydroxy, -NR⁹C(O)R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), or OR¹⁰, then R² and R³ are not:

(1) both hydrogen, nor

(2) form a carbonyl group together with the carbon to which they are attached;

25 R⁹ is selected from: hydrogen, C₁₋₆alkyl, and C₂₋₆alkenyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to three halogen atoms;

R¹⁰ is selected from:

(1) C₁₋₄alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to three R^a substituents,

30 (2) aryl, unsubstituted or substituted with one to three R^a substituents,

(3) aryl C₁₋₄alkyl, wherein alkyl is straight or branched chain, unsubstituted or substituted on one, two or three carbon atoms with one to three R^a substituents, and

(4) -CF₃;

R¹¹ and R¹² are each independently selected from:

35 (1) hydrogen,

- (2) C₁-8 alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from R^a,
- (3) C₂-8 alkenyl, straight chain or branched,
- (4) perfluoro C₁-6 alkyl, straight chain or branched,
- 5 (5) C₃-7cycloalkyl, unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from R^a,
- (6) cycloalkyl-C₁-6alkyl, wherein alkyl is straight chain or branched,
- (7) cycloheteroalkyl,
- (8) aryl, unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from R^a,
- 10 (9) heteroaryl, unsubstituted or substituted on a carbon or nitrogen atom with one to three substituents selected from R^a,
- (10) aryl C₁-6alkyl, wherein alkyl is straight chain or branched,
- (11) heteroaryl C₁-6alkyl, wherein alkyl is straight chain or branched, or

R¹¹ and R¹² together with the atom(s) to which they are attached form a heterocyclic ring of 4 to 7
 15 members containing 0-2 additional heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and N-R⁹;

each R^a is independently selected from:

- (1) halogen,
- (2) N(R^e)(R^f),
- 20 (3) carboxy,
- (4) C₁-4alkyl,
- (5) C₁-4alkoxy,
- (6) aryl,
- (7) aryl C₁-4alkyl,
- 25 (8) hydroxy,
- (9) CF₃,
- (10) -OC(O)C₁-4alkyl, and
- (11) aryloxy,

wherein alkyl is straight chain or branched;

30 each R^b is independently selected from:

- (1) halogen,
- (2) -OR¹⁰,
- (3) -CF₃,
- (4) aryl,
- 35 (5) heteroaryl,

- (6) cyano,
- (7) $-C(O)R^{10}$,
- (8) $-C(O)OR^{10}$,
- (9) $-C(O)N(R^e)(R^f)$,
- (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) $-S(O)_2OR^{10}$,
- (16) $-OC(O)R^{10}$, n
- (17) $-OC(O)N(R^e)(R^f)$, y
- (18) $-NO_2$,
- (19) C₃₋₇ cycloalkyl, and
- (20) cycloheteroalkyl;

wherein cycloalkyl, cycloheteroalkyl, heteroaryl and aryl are optionally substituted with one to four substituents selected from a group independently selected from R^d;

each R^c is independently selected from:

- (1) halogen,
- (2) $-OR^{10}$,
- (3) $-CF_3$,
- (4) aryl,
- (5) heteroaryl,
- (6) cyano,
- (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) $-NR^9C(O)R^{10}$,
- (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
- (13) $-N(R^{11})(R^{12})$,
- (14) $-S(O)_nR^{10}$,
- (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
- (16) $-OC(O)R^{10}$,
- (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,
- (18) $-NO_2$,

- (19) C₃₋₇ cycloalkyl,
- (20) cycloheteroalkyl;
- (21) C₁₋₆ alkyl,
- (22) C₂₋₆ alkenyl,
- (23) C₂₋₆ alkynyl, and
- (24) aryl-C₁₋₆ alkyl;

wherein alkyl, alkenyl, alkynyl are straight chain or branched; alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloheteroalkyl and aryl are optionally substituted with one to four substituents selected from a group independently selected from R^d;

each R^d is independently selected from:

- (1) halogen,
- (2) -NR¹¹R¹²
- (3) C₁₋₄alkyl,
- (4) C₁₋₄alkoxy,
- (5) aryl,
- (6) aryl C₁₋₄alkyl,
- (7) hydroxy,
- (8) CF₃,
- (9) -OCF₃,
- (10) -C(O)R¹⁰,
- (11) -CO₂R¹⁰,
- (12) -C(O)NR¹¹R¹²,
- (13) -OC(O)C₁₋₄alkyl,
- (14) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (15) -OC(O)NR¹¹R¹²,
- (16) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (17) -NR⁹C(O)NR¹¹R¹²,
- (18) -OC(O)NR¹¹R¹², and
- (19) aryloxy,

wherein alkyl is straight chain or branched;

R^e and R^f are each independently selected from:

- (1) hydrogen
- (2) C₁₋₈ alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from halogen, hydroxyl, and C₁₋₆alkyloxy-,
- (3) C₂₋₈ alkenyl, straight chain or branched,

- (4) perfluoro C₁₋₆ alkyl, straight chain or branched,
- (5) C₁₋₈ alkylcarbonyl-, straight chain or branched, unsubstituted or substituted on a carbon atom with one to three substituents selected from halogen, hydroxyl, and C₁₋₆alkyloxy-,
- (6) C₁₋₈ alkylcarbonyloxy-, straight chain or branched, unsubstituted or substituted on a carbon atom with one to three substituents selected from halogen, hydroxyl, and C₁₋₆alkyloxy-,
- (7) C₃₋₇cycloalkyl,
- (8) cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, wherein alkyl is straight chain or branched,
- (9) cycloheteroalkyl,
- (10) aryl, unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from halogen, amino, carboxy, methyl, methoxy, hydroxy, trifluoromethyl, and methylcarbonyloxy,
- (11) arylcarbonyl-, unsubstituted or substituted on a carbon atom with one to three substituents selected from halogen, amino, carboxy, methyl, methoxy, hydroxy, trifluoromethyl, and methylcarbonyloxy,
- (12) arylcarbonyloxy-, unsubstituted or substituted on a carbon atom with one to three substituents selected from halogen, amino, carboxy, methyl, methoxy, hydroxy, trifluoromethyl, and methylcarbonyloxy,
- (13) heteroaryl, unsubstituted or substituted on a carbon or nitrogen atom with one to three substituents selected from halogen, amino, carboxy, methyl, methoxy, hydroxy, trifluoromethyl, and methylcarbonyloxy,,
- (14) aryl C₁₋₆alkyl, wherein alkyl is straight chain or branched, and
- (15) heteroaryl C₁₋₆alkyl, wherein alkyl is straight chain or branched, or

R^e and R^f together with the atom(s) to which they are attached form a heterocyclic ring of 4 to 7 members containing 0-2 additional heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and N-R^g;

n is selected from 0, 1, and 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to Claim 1, wherein:

one of R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ is methyl and the other three are each hydrogen, or R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸ are each hydrogen, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. The compound according to Claim 2, wherein Ar is selected from:

- (1) phenyl,

57

- (2) 3-cyanophenyl,
(3) 4-trifluoromethylphenyl,
(4) 4-chloro-3-iodophenyl,
(5) 4-bromophenyl,
5 (6) 3-methylsulfonylphenyl,
(7) 4-chlorophenyl,
(8) 4-fluorophenyl; and
(9) 4-methylphenyl,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

4. The compound according to Claim 3, wherein Ar is 4-chlorophenyl.

5. The compound according to Claim 3, wherein R⁴ is selected from:

- (1) C₁₋₆alkyl, straight chain or branched,
15 (2) C₂₋₆alkenyl, straight chain or branched,
(3) phenyl,
(4) thienyl, and
(5) pyridyl;

wherein alkyl and alkenyl are unsubstituted or substituted with one to three halogen substituents, and
20 phenyl and pyridyl are unsubstituted or substituted with one or two substituents independently selected from: halogen, cyano, -S(O)₂CH₃, -NHSO₂CH₃, trifluoromethyl, and methyl;
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. The compound according to Claim 5, wherein R⁴ is selected from:

- 25 (1) methyl,
(2) n-butyl,
(3) 3-butenyl,
(4) phenyl,
(5) 4-chlorophenyl,
30 (6) 4-fluorophenyl,
(7) 3-cyanophenyl,
(8) 3-bromophenyl
(9) 4-trifluoromethylphenyl,
(10) 4-methylsulfonylphenyl,
35 (11) thienyl,
(12) 4-bromo-2-thienyl,

- (13) 4-cyano-2-thienyl,
- (14) pyridyl,
- (15) 2-chloro-5-pyridyl.
- (16) 2-chloro-4-pyridyl, and
- (17) 3-chloro-6-pyridyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. The compound according to Claim 5, wherein R^1 is selected from:

- (1) phenyl,
- (2) imidazolyl,
- (3) thienyl,
- (4) pyridyl,
- (5) cyclopropyl,
- (6) cyclopentyl, and
- (7) cyclohexyl,

wherein the R^1 moiety is unsubstituted or substituted with one or two substituents independently selected from halogen, methyl, cyano, SO_2CH_3 , SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SCH(CH_3)_2$, NH_2 , and trifluoromethyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. The compound according to Claim 7, wherein R^1 is 3-fluoro-5-

(methylsulfonyl)phenyl, 3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl, 3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl, 3,5-difluorophenyl, and 3-cyano-5-fluorophenyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

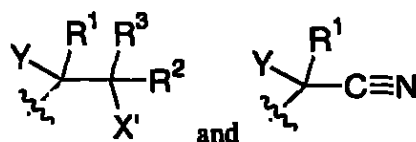
9. The compound according to Claim 7, wherein R^2 and R^3 are each independently selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) methyl,
- (3) hydroxyl, and
- (4) trifluoromethyl, or

R^2 and R^3 , together with the carbon atom to which they are attached, form a carbonyl group; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. The compound according to Claim 9, wherein Z is selected from hydrogen,

hydroxy, fluoro, methyl, and $-NH_2$, and Z^1 is selected from:



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

11. The compound according to Claim 10, wherein Z is selected from hydrogen, hydroxy, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. The compound according to Claim 11, wherein Z is hydrogen, and Z¹ is:



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. The compound according to Claim 10, wherein Y is selected from:

- (1) hydrogen,
- (2) hydroxy,
- (3) fluoro, and
- (4) methyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

14. The compound according to Claim 11, wherein Y is hydrogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

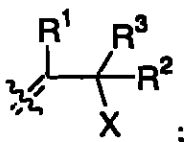
15. The compound according to Claim 13, wherein X' is selected from:

- (1) hydroxy,
- (2) C₁₋₄alkyl, straight chain or branched, unsubstituted or substituted with a substituent selected from halogen, hydroxy, and methoxy,
- (3) trifluoromethyl,
- (4) C₂₋₄alkenyl, straight chain or branched,
- (5) cyano,

- (6) -C(O)CH₃,
 (7) -C(O)OH,
 (8) -C(O)OCH₃,
 (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
 5 (10) -NHS(O)₂R¹⁰,
 (11) -NHC(O)R¹⁰,
 (12) -NHC(O)OR¹⁰,
 (13) -N(R¹¹)(R¹²),
 (14) -S(O)₂R¹⁰,
 10 (15) -OR¹⁰,
 (16) -OC(O)R¹⁰, and
 (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 15 16. The compound according to Claim 9, wherein:
 Z and Z¹ together form:



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 20 17. The compound according to Claim 16, wherein X is selected from:
- (1) hydroxy,
 (2) methyl,
 (3) ethyl,
 (4) isopropyl,
 25 (5) *t*-butyl,
 (6) *sec*-butyl,
 (7) *n*-butyl,
 (8) hydroxymethyl-
 (9) methoxy,
 30 (10) trifluoromethyl,
 (11) allyl,
 (12) cyano,

- (13) -C(O)CH₃,
- (14) -C(O)OH,
- (15) -C(O)OCH₃,
- (16) -C(O)N(CH₃)₂,
- 5 (17) -C(O)NH-CH(CH₃)₂,
- (18) -NHS(O)₂C(CH₃)₃,
- (19) NH₂,
- (20) -N(CH₃)₂,
- (21) -NH-CH(CH₃)₂
- 10 (22) -OC(O)CH₃,
- (23) -OC(O)N(CH₃)₂, and
- (24) -OC(O)NH-CH(CH₃)₂;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 18. A compound selected from:

- (1) {1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)propan-2-ol;
- (2) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)acetone;
- (3) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 20 (4) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (5) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3-chlorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (6) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-methyl-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]propan-2-ol;
- (7) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-methyl-1-pyridin-3-ylpropan-2-ol;
- 25 (8) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (9) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (10) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3-chlorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 30 (11) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-1-(4-fluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (12) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-methyl-1-pyridin-3-ylpropan-2-ol;
- 35 (13) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-methyl-1-thien-3-ylpropan-2-ol;

- (14) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-methyl-1-thien-2-ylpropan-2-ol;
- (15) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)propan-2-ol;
- (16) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-methyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-ol;
- (17) 3-{1-[1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene]-2-hydroxy-2-methylpropyl}benzonitrile;
- (18) 5-{1-[1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene]-2-hydroxy-2-methylpropyl}nicotinonitrile;
- (19) 3-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-3-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropanenitrile;
- (20) 3-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-3-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropanenitrile;
- (21) 3-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-3-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropanenitrile;
- (22) 1-{1-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (23) 1-{1-[1-(4-chlorophenyl)pentyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (24) 1-{1-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (25) 1-{1-[1-(4-chlorophenyl)pentyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (26) 1-{1-[1-(4-chlorophenyl)pentyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (27) 1-{1-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (28) 1-{1-[(4-chlorophenyl)(4-methylsulfonylphenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (29) 4-[(4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (30) 1-{1-[(4-chlorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (31) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)ethanol;
- (32) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl 4-nitrophenyl carbonate;

- (33) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl isopropylcarbamate;
- (34) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl dimethylcarbamate;
- 5 (35) 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene)-1-(3,5-difluorophenyl)propan-2-ol;
- (36) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)-1-methylethyl isopropylcarbamate;
- (37) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)-1-methylethyl 4-nitrophenyl carbonate;
- 10 (38) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)-1-methylethyl isopropylcarbamate;
- (39) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-2-(3,5-difluorophenyl)-1-methylethyl dimethylcarbamate;
- (40) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl isopropylcarbamate;
- 15 (41) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl dimethylcarbamate;
- (42) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl methylcarbamate;
- 20 (43) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl 2-hydroxyethylcarbamate;
- (44) 2-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)-1-methylethyl dimethylcarbamate;
- (45) 3-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-3-(3,5-difluorophenyl)-N-isopropyl-2,2-dimethylpropanamide;
- 25 (46) {1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}(3,5-difluorophenyl)acetonitrile;
- (47) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-amine;
- (48) 1-{1-[(3-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 30 (49) 3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl)benzonitrile;
- (50) 1-(3,5-difluorophenyl)-1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-methylpropan-2-ol;
- (51) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 35

- (52) 1-{1-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (53) (1*S*)-1-{1-[(*R*)-(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 5 (54) (1*R*)-1-{1-[(*S*)-(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (55) 3-[(4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (56) 3-[(*R*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 10 (57) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (58) 3-[(*R*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 15 (59) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (60) (1*RS*)-1-{1-[(*SR*)-(4-chlorophenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (61) (1*RS*)-1-{1-[(*RS*)-(4-chlorophenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 20 (62) 1-{1-[(4-chlorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (63) 1-{1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 25 (64) (1*SR*)-1-{1-[(*SR*)-(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (65) (1*RS*)-1-{1-[(*SR*)-(2-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (66) (1*SR*)-1-{1-[(*SR*)-(2-chlorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- 30 (67) (1*RS*)-1-{1-[(*SR*)-(2-chlorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (68) 3-[(*R*)-(4-chloro-3-iodophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 35 (69) 3-[(*S*)-(4-chloro-3-iodophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;

- (70) 1-{1-[1,1-bis(4-chlorophenyl)ethyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (71) 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl]azetidine;
- 5 (72) 3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl]-1-(diphenylmethyl)azetidine;
- (73) 3-((4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylprop-1-en-1-yl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (74) 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidine;
- 10 (75) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (76) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (77) 3-[(*R*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 15 (78) (1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-methylpropan-2-ol;
- (79) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (80) 3-[(*R*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 20 (81) 3-[(*R*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (82) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 25 (83) 3-{[3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl][4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}benzonitrile;
- (84) 3-{(*R*)-[3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl][4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}benzonitrile;
- (85) 3-{(*S*)-[3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl][4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}benzonitrile;
- 30 (86) 3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-1-(diphenylmethyl)azetidine;
- (87) 3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-1-(diphenylmethyl)azetidine;
- (88) 3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-1-(diphenylmethyl)azetidine;
- (89) 3-[(*R*)-(4-chloro-3-iodophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- 35

- (90) 3-((4-cyanophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- (91) 3-((S)-(4-cyanophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- 5 (92) 3-((R)-(4-cyanophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- (93) 3-((S)-(4-cyanophenyl){3-[(1R)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- (94) 3-((R)-(4-cyanophenyl){3-[(1R)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- 10 (95) 4-(3-bromophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- (96) 3-((R)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl})[3-(methylsulfonyl)phenyl)methyl]benzonitrile;
- 15 (97) 3-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl})[3-(methylsulfonyl)phenyl)methyl]benzonitrile;
- (98) 2-chloro-5-((4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)pyridine;
- (99) 1-[(4-chlorophenyl){3-(methylsulfonyl)phenyl)methyl}-3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidine;
- 20 (100) 3-((6-chloropyridin-3-yl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)benzonitrile;
- (101) 4-((4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)-2-methylpyridine;
- 25 (102) 3-[(3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)(4-fluorophenyl)methyl]benzonitrile;
- (103) 5-chloro-2-((4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)pyridine;
- (104) 1-[(4-bromo-2-thienyl)(4-chlorophenyl)methyl]-3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidine;
- 30 (105) 5-((4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl)thiophene-3-carbonitrile;
- (106) 3-[(3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)(4-methylphenyl)methyl]benzonitrile;
- 35 (107) 1-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropan-1-ol;

- (108) 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropylidene]azetidine;
- (109) 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-[1-(3,5-difluorophenyl)-1-fluoro-2,2-dimethylpropyl]azetidine;
- 5 (110) 1-{1-[(3-chlorophenyl)(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol;
- (111) 3-[(4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (112) 3-[(4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropylidene]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- 10 (113) 3-[(4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (114) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- 15 (115) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(methylthio)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (116) 3-[(R)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(methylthio)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (117) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-[3-(ethylthio)-5-fluorophenyl]-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- 20 (118) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(isopropylthio)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (119) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(methylthio)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- 25 (120) 3-[(R)-(4-chlorophenyl){3-[(1R)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (121) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- (122) 3-[(S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile;
- 30 (123) 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-azetidin-1-yl)-5-fluorophenyl]-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}-(4-chlorophenyl)methyl]benzonitrile;
- (124) 3-[(1S)-1-{1-[(S)-(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- 35 (125) 3-[1-{1-[(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;

- (126) 3-((1R)-1-{1-[(R)-(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (127) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- 5 (128) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (129) 3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorobenzonitrile;
- (130) 3-{(1S)-1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorobenzonitrile;
- 10 (131) 3-{(1R)-1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorobenzonitrile;
- (132) 3-(1-{1-[(3-bromophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (133) 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-bromophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- 15 (134) 3-((1R)-1-{1-[(R)-(3-bromophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (135) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(3-bromophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- 20 (136) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(3-bromophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (137) 3-(1-{1-[(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (138) 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- 25 (139) 3-((1R)-1-{1-[(R)-(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (140) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- 30 (141) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl)-5-fluorobenzonitrile;
- (142) (3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)amine
- (143) 4-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole;
- 35 (144) 3-[(4-chlorophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile;

- (145) 3-[(*R*)-(4-chlorophenyl)(3-[(1*R*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-2-methylpropyl)azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile;
- (146) 3-[(*SR*)-(4-chlorophenyl)(3-[(1*RS*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-2-methylpropyl)azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile;
- 5 (147) 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methoxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}benzonitrile;
- (148) (2*S*)-2-{1-[(*S*)-(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)-1,1-dimethylethyl dimethylcarbamate;
- (149) 3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-2-(allyloxy)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}(4-chlorophenyl)methyl]benzonitrile; and
- 10 (150) *tert*-butyl [(2*S*)-2-{1-[(*S*)-(4-chlorophenyl)(3-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophenyl)-1,1-dimethylethoxy]acetate;
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 19. A method of treating a disease mediated by the Cannabinoid-1 receptor comprising administration to a patient in need of such treatment of a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.

20 20. The method according to Claim 19 wherein the disease mediated by the Cannabinoid-1 receptor is selected from: psychosis, memory deficit, cognitive disorders, migraine, neuropathy, neuro-inflammatory disorders, cerebral vascular accidents, head trauma, anxiety disorders, stress, epilepsy, Parkinson's disease, schizophrenia, substance abuse disorders, constipation, chronic intestinal pseudo-obstruction, cirrhosis of the liver, asthma, obesity, and other eating disorders associated with excessive food intake.

25 21. The method according to Claim 20 wherein the disease mediated by the Cannabinoid-1 receptor is an eating disorder associated with excessive food intake.

30 22. The method according to Claim 21 wherein the eating disorder associated with excessive food intake is selected from obesity, bulimia nervosa, and compulsive eating disorders.

23. The method according to Claim 22 wherein the eating disorder associated with excessive food intake is obesity.

24. A method of preventing obesity in a person at risk for obesity comprising administration to said person of about 0.001 mg to about 100 mg per kg of a compound according to Claim 1.

5 25. A composition comprising a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

26. The use of a compound according to Claim 1 for the
10 manufacture of a medicament useful for the treatment of a disease mediated by the Cannabinoid-1 receptor in a human patient in need of such treatment.

27. The use according to Claim 26, wherein the disease mediated by the
15 Cannabinoid-1 receptor is selected from: psychosis, memory deficit, cognitive disorders, migraine, neuropathy, neuro-inflammatory disorders, cerebral vascular accidents, head trauma, anxiety disorders, stress, epilepsy, Parkinson's disease, schizophrenia, substance abuse disorders, constipation, chronic intestinal pseudo-obstruction, cirrhosis of the liver, asthma, obesity, and other eating disorders associated with excessive food intake.

28. The use according to Claim 27, wherein the disease mediated by the
20 Cannabinoid-1 receptor is an eating disorder associated with excessive food intake.

29. The use according to Claim 28, wherein the eating disorder associated with
excessive food intake is selected from obesity, bulimia nervosa, and compulsive eating disorders.

25 30. The use according to Claim 29 wherein the eating disorder associated with excessive food intake is obesity.

31. The use of a compound according to Claim 1 for the
30 manufacture of a medicament for the prevention of obesity in a person at risk therefor.

91

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21336Y	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/US 2004/018348	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.06.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D205/04, C07D401/06, C07D409/06, C07D403/06, C07D205/06, C07D403/10, A61K31/397, A61K31/4427, A61K 31/381, A61K31/4178, A61K31/4196, A61P25/04, A61P3/04																										
Solicitante MERCK & CO., INC.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>8</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 08.04.2005	Fecha de terminación de este reporte 23.08.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office-Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901-0 Fax: +49 30 25901-840	Funcionario autorizado Hass, C Teléfono No. +49 30 25901-340																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-152 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-31 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 19-24 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.19-24 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Hoja separada para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-31 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-31
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-18, 25-31 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 19-24 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

V.1 Documentos citados

D1: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07)

D2: US-B-6 355 6311 (ACHARD DANIEL ET AL) 12 de marzo de 2002 (2002-03-12)

D3: WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07)

D4: US-A-4 133 881 (CALE JR ALBERT D ET AL) 9 de enero de 1979 (1979-01-09)

D5: US-A-4 242 261 (CALE ALBERT D JR) 30 de diciembre de 1980 (1980-12-30)

Las designaciones indicadas se usan durante todo el procedimiento de examen.

V.2 Novedad

V.2.1 La materia objeto de esta reivindicación 1 contiene una renuncia relacionada con X', R² y R³. La renuncia excluye el caso en que ambos sustituyentes R² y R³ son hidrógeno o forman un grupo =O, si X' es OH, -NR⁹C(O)R¹⁰, NR⁸C(O)R¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), o OR¹⁰. Por medio de esta renuncia se evita una superposición que destruye la novedad entre la fórmula (I) de la solicitud y la fórmula (I) de la reivindicación 1 de D1.

V.2.2 En los compuestos revelados en D2 y D3, siempre hay un nitrógeno unido a la posición 3 del anillo de aziridina.

V.2.3 En los compuestos de D4 y D5, dos anillos de arilo están directamente unidos al átomo C- en la posición 3 del anillo de aziridina.

V.2.4 Por lo tanto, puede reconocerse la novedad para la materia objeto de todas las reivindicaciones en archivo (reivindicaciones 1-31) respecto a los documentos D1 a D5.

V.3 Paso Inventivo

V.3.1 De acuerdo con esta solicitud, el problema implícito en esta solicitud es proporcionar compuestos adicionales que actúan como antagonistas o agonistas inversos de los receptores de canabinoide, especialmente aquellos del tipo CB1.

V.3.2 Los documentos D1 a D3 representan la técnica anterior más cercana puesto que también revelan compuestos que están estructuralmente relacionados con estos compuestos y que son (ant)agonistas de CB1. D1 es particularmente relevante puesto que la revelación de D1 está estructuralmente tan estrechamente relacionada con la presente materia objeto que sin la renuncia de la reivindicación 1 existiría una parte que se superpone estructuralmente entre D1 y esta materia objeto. Además, los compuestos de D1 también están descritos como antagonistas del receptor CB1 (ver D1, página 46, líneas 13-19). Además, el efecto técnico de estos compuestos es esencialmente el mismo que el efecto técnico de los compuestos de D1: Se dice que estos compuestos así como los compuestos de D1 son útiles en el tratamiento de un número de enfermedades. Una lista de dichas enfermedades se encuentra en la solicitud así como en D1. Al menos las siguientes enfermedades están concretamente enumeradas en la solicitud y en D1:

- psicosis,
- deficiencias de memoria,
- trastornos cognitivos,
- trauma de cabeza,
- trastornos de ansiedad,
- enfermedad de Parkinson,
- trastornos de movimiento,
- esquizofrenia,
- trastornos de abuso de sustancias (en relación con opiáceos, alcohol),
- obesidad,
- pseudo-obstrucción intestinal,

- asma.

(Ver la descripción, página 2, líneas 7-17 y D1, página 46, línea 23 a la página 47, línea 15).

La persona versada, que proporciona compuestos estructuralmente tan cercanos a los compuestos conocidos (como en D1) que una renuncia es necesaria para cumplir con los requerimientos de novedad, debe esperar que los compuestos así proporcionados mostrarían esencialmente la misma actividad que los compuestos de la técnica anterior. La restante materia objeto (no renunciada) de esta reivindicación 1 combina parcialmente características estructurales de la revelación de D1 de una manera que no es clara cuál característica estructural puede considerarse como característica de novedad de *todos los compuestos reivindicados* hacia la revelación de D1. En otras palabras, la estructura de los compuestos reivindicados es tan semejante a la de los compuestos de D1 que no es claro sobre cuál característica técnica (v.g. estructural) se basa la presencia de un paso inventivo. Debe decirse que los compuestos actualmente reivindicados por lo tanto son estructuralmente obvios hacia D1.

V.3.3 Además, en ausencia de datos de examen comparativos de estos compuestos y los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercana, también debe decirse que el solicitante ha resuelto el problema sólo para proporcionar compuestos adicionales que tienen una estructura muy semejante (o aún genéricamente igual) a los compuestos de D1 y al mismo tiempo tienen la misma actividad de los compuestos de D1. También, se observa que el solicitante no ha hecho creíble que la actividad adicional asumida de los compuestos como "agonistas inversos" ocasiona un efecto técnico que no podría esperarse. Por lo tanto, se observa que no se ha mostrado un efecto de no obviedad respecto a D1.

V.3.4 Aún la materia objeto de estas reivindicaciones que es claramente novedosa sobre D1 no tiene una característica que pudiese considerarse que trae un aspecto inventivo a las reivindicaciones. En vista de D1 debe considerarse que la materia objeto representa un resultado obvio de la técnica anterior. Por lo tanto, respecto a D1, debe considerarse que la materia objeto de los compuestos reivindicaciones 1-18 así como de las reivindicaciones farmacéuticas 19-31 no se basa en un paso inventivo.

V.4 Aplicabilidad Industrial

V.4.1 La materia objeto de las reivindicaciones 1-18 y 25-31 es aplicable industrialmente.

V.4.2 Para la evaluación de estas reivindicaciones 19-24 sobre la pregunta de si son

aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud Internacional

VIII.1 En la reivindicación 1, los términos "arilo", "heteroarilo", "ariloxi" y "cicloheteralquilo" no están claramente definidos en cuanto a los átomos relevantes y el tamaño de anillo comprendido. Dichas definiciones, que pueden encontrarse en la página 40 de la descripción, debían haberse introducido en la reivindicación 1, más cuando la reivindicación 1 al mismo tiempo comprende definiciones exactas tales como "fenilo" y "piridilo".

VIII.2 Para fines de claridad, debería haberse introducido una referencia a la reivindicación 1 en la reivindicación 18.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 21336Y		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/418	
International application No. ... PCT/US2004/018348	International filing date (day/month/year) 09.06.2004	Priority date (day/month/year) 11.06.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D205/04, C07D401/06, C07D409/06, C07D403/06, C07D205/06, C07D403/10, A61K31/397, A61K31/4427, A61K31/381, A61K31/4178, A61K31/4196, A61P25/04, A61P3/04			
Applicant MERCK & CO., INC.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 08.04.2005		Date of completion of this report 23.08.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Gilchiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840		Authorized Officer Hass, C Telephone No. +49 30 25901-340 	

84

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/018348

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 19-24 (with regard to industrial applicability)
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 19-24 (with regard to industrial applicability)
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/018348

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18, 25-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 19-24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Cited documents

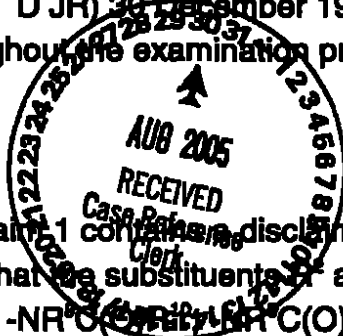
- 1.1 D1: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07)
- 2.17 D2: US-B-6 355 6311 (ACHARD DANIEL ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12)
- 3.1 D3: WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07)
- 4.1 D4: US-A-4 133 881 (CALE JR ALBERT D ET AL) 9 January 1979 (1979-01-09)
- 5.1 D5: US-A-4 242 261 (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30)

The indicated designations are used throughout the examination procedure.

V.2 Novelty

V.2.1 The subject-matter of present claim 1 contains a disclaimer concerning X' , R^2 and R^3 . The disclaimer excludes the case that the substituents R^2 and R^3 are both hydrogen or form an $=O$ group, if X' is OH , $-NR^9C(=O)OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, or OR^{10} . By this disclaimer a novelty-destroying overlap between formula (I) of the application and formula (I) of claim 1 of D1 is avoided.

V.2.2 In the compounds disclosed in D2 and D3, there is always a nitrogen attached to position 3 of the aziridine ring.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

V.2.3 In the compounds of D4 and D5, two aryl rings are directly attached to the C-atom at the 3-position of the aziridine ring.

V.2.4 Therefore novelty can be acknowledged for the subject-matter of all claims on file (claims 1-31) with regard to documents D1 to D5.

V.3 Inventive step

V.3.1 According to the application, the problem underlying the present application is to provide further compounds which act as **antagonists** or inverse agonists of **cannabinoid receptors**, especially those of the type **CB1**.

V.3.2 Documents D1 to D3 represent the closest prior art since they also disclose compounds which are structurally related to the present compounds and which are (ant)agonists of CB1. D1 is particularly relevant since the disclosure of D1 is structurally so closely related to the present subject-matter that without the disclaimer of claim 1 there would exist a structurally overlapping portion between D1 and the present subject-matter. Moreover, the D1 compounds are also described to be **antagonists of the CB1 receptor** (see D1, page 46, lines 13-19). Moreover, the *technical effect* of the present compounds is essentially the same as the technical effect of the D1 compounds: The present compounds as well as the D1 compounds are said to be useful in the treatment of a number of diseases. Lists of such diseases are contained in the application as well as in D1. At least the following diseases are concretely listed in the application and in D1:

- psychosis,
- memory deficits,
- cognitive disorders,
- head trauma,
- anxiety disorders,
- Parkinson's disease,
- movement disorders,
- schizophrenia,
- substance abuse disorders (in connection with opiates, alcohol),
- obesity,
- intestinal pseudo-obstruction,

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

- asthma.

(See the description, page 2, lines 7-17 and D1, page 46, line 23 to page 47, line 15.)

The skilled person, providing compounds structurally so close to known compounds (as in D1) that a disclaimer is necessary in order to comply with novelty requirements, must expect that the compounds thus provided would exhibit essentially the same activity as the prior art compounds. The remaining (non-disclaimed) subject-matter of present claim 1 partly combines structural features of the D1 disclosure in a manner that it is not clear which structural feature can be considered as novelty feature of all claimed compounds towards the disclosure of D1. In other words, the structure of the claimed compounds is so similar to that of the D1 compounds that it is not clear on which technical (e.g. structural) feature the presence of an inventive step may be based. It must be said that the presently claimed compounds are thus structurally obvious towards D1.

V.3.3 Moreover, in the absence of comparative test data of the present compounds and the structurally closest prior art compounds, it must also be said that the applicant has solved the problem just to provide further compounds having a structure very similar (or generically even equal) to the D1 compounds and at the same time having the same activity as the D1 compounds. Also, it is noted that the applicant has not made credible that the assumed additional activity of the compounds as "inverse agonists" cause a technical effect which could not be expected. It is thus noted that **no non-obvious effect** has been shown with regard to D1.

V.3.4 Even the subject-matter of the present claims which is clearly novel over D1 does not have a feature which could be considered to bring an inventive aspect into the claims. In view of D1 the present subject-matter must be considered as to represent an obvious result from the prior art. Therefore, with regard to D1, the subject-matter of the compound claims 1-18 as well as of the pharmaceutical claims 19-31 must be considered not to be based on an inventive step.

V.4 Industrial applicability

V.4.1 The subject-matter of claims 1-18 and 25-31 is industrially applicable.

V.4.2 For the assessment of the present claims 19-24 on the question whether they

189

90

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PCT

ver forma PCT/ISA/220

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/018348	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 11.06.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D205/04, C07D401/06, C07D409/06, C07D403/06, C07D205/06, C07D403/10, A61K31/397, A61K31/4427,			
Solicitante MERCK & CO., INC.			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office- Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel +49 30 25901-0 Fax: +49 30 25901-840		Funcionario Autorizado Hass, C Teléfono No. +49 30 25901-340	

Forma PCT/ISA/237 (Carátula) (Enero de 2004)

V 97

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348**

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de la prioridad porque una copia del documento de la prioridad no había sido requerido por la ISA en el tiempo que la búsqueda fue conducida (Regla 17.1) Sin embargo esta opinión no ha sido establecida en la asunción que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 19-24 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.19-24 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no se ha proporcionado

☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

☐ no se ha proporcionado

☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles.

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/018348

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	4, 7-18, 24
	No: Reivindicaciones	1-3, 5, 6, 19-23, 25-31
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	-
	No: Reivindicaciones	1-31
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-18, 25-31
	No: Reivindicaciones	-

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas:

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 19-24 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

V.1 Documentos citados

- D1: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07)
- D2: US-B-6 355 6311 (ACHARD DANIEL ET AL) 12 de marzo de 2002 (2002-03-12)
- D3: WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07)
- D4: US-A-4 133 881 (CALE JR ALBERT D ET AL) 9 de enero de 1979 (1979-01-09)
- D5: US-A-4 242 261 (CALE ALBERT D JR) 30 de diciembre de 1980 (1980-12-30)

Las designaciones indicadas se usan durante todo el procedimiento de examen.

V.2 Novedad

V.2.1 La materia objeto de estas reivindicaciones 1-3, 5 y 6 se sobrepone con la materia objeto de D1 si las siguientes definiciones aplican:

- en la fórmula (I) de la solicitud:

Ar es fenilo o piridilo;

R⁴ es fenilo o heteroarilo;

R⁵ = R⁶ = R⁷ = R⁸ = H;

Z es H;

Z¹ es -C(Y)(R¹)-C(X')(R²)(R³);

donde

Y es H o C₁₋₃ alquilo;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² = R³ = H

X'es OH o -N(R¹¹)(R¹²);

donde

R¹¹ es H;

R¹² es C₁₋₃ alquilo o arilo C₁ alquilo (= benzilo).

- en la fórmula (I) de la solicitud 1 de D1:

R₃ y R₄ son fenilo o heteroarilo, v.g. piridilo;

R es CR₁R₂;

donde

R₁ = H;

R₂ es -C(R₈)(R₉)(R₁₀);

donde

R₈ es H o arilo;

R₁₀ es arilo o heteroarilo;

R₉ es -CH₂OH o -CH₂NHR₂₈;

donde

R₂₈ es -CH₂-alquilo o benzilo.

Si la fórmula (I) de esta solicitud y la fórmula (I) de D1 están definidas según se describen anteriormente, ambas definen la materia objeto (el mismo grupo de compuestos químicos). Esta materia objeto representa la superposición entre D1 y esta materia objeto; la superposición no es una selección de D1, y no es "pequeña". Por consiguiente, la parte que se sobrepone no puede considerarse novedosa en vista de D1. D1 por lo tanto destruye la novedad de las reivindicaciones 1-3, 5 y 6 por la superposición con esta materia objeto.

V.2.2 En los compuestos en D2 y D3, siempre hay un nitrógeno unido a la posición 3 del anillo de aziridina.

V.2.3 En los compuestos de D4 y D5, dos anillos de arilo están directamente unidos al átomo C- en la posición 3 del anillo de aziridina.

V.3 Paso Inventivo

V.3.1 De acuerdo con esta solicitud, el problema implícito en esta solicitud es proporcionar compuestos adicionales que (ant)agonizan receptores de canabinoide, especialmente aquellos del tipo CB1.

V.3.2 Los documentos D1 a D3 representan la técnica anterior más cercana puesto que también revelan compuestos que están estructuralmente relacionados con estos compuestos y que son (ant)agonistas de CB1. D1 es particularmente relevante puesto que la revelación de D1 se superpone con esta materia objeto (ver los pasajes relevantes dados en el reporte de búsqueda internacional). Aún la materia objeto de estas reivindicaciones que claramente es novedosa sobre D1 no tiene una característica que pudiese considerarse que trae un aspecto inventivo a las reivindicaciones. En vista de D1 esta materia objeto (especialmente en ausencia de una reivindicación 1 que es novedosa) debe considerarse que representa un resultado obvio de la técnica anterior. Por lo tanto, respecto a D1, debe considerarse que la materia objeto de los compuestos de las reivindicaciones 1-18 así como la de las reivindicaciones farmacéuticas 19-31 no se basan en un paso inventivo.

V.4 Aplicabilidad Industrial

V.4.1 La materia objeto de las reivindicaciones 1-18 y 25-31 es aplicable industrialmente.

V.4.2 Para la evaluación de estas reivindicaciones 19-24 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

VIII.1 En la reivindicación 1, los términos "arilo", "heteroarilo", "ariloxi" y "cicloheteralquilo" no están claramente definidos en cuanto a los átomos relevantes y el tamaño de anillo comprendido. Dichas definiciones,

que pueden encontrarse en la página 40 de la descripción, debían haberse introducido en la reivindicación 1, más cuando la reivindicación 1 al mismo tiempo comprende definiciones exactas tales como "fenilo" y "piridilo".

VIII.2 Para fines de claridad, debería haberse introducido una referencia a la reivindicación 18.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/018348

International filing date (day/month/year)
09.06.2004

Priority date (day/month/year)
11.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D205/04, C07D401/06, C07D409/06, C07D403/06, C07D205/08, C07D403/10, A61K31/397, A61K31/4427,

Applicant
MERCK & CO., INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Giltachiner Str. 103
D-10856 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Hass, C

Telephone No. +49 30 25901-340



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/018348

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/018348

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).~~☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).~~

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/018348

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 19-24 (with regard to industrial applicability)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 19-24 (with regard to industrial applicability)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/018348

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4, 7-18, 24
	No: Claims	1-3, 5, 6, 19-23, 25-31
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18, 25-31
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 19-24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Cited documents

- D1: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07)
- D2: US-B-6 355 6311 (ACHARD DANIEL ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12)
- D3: WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07)
- D4: US-A-4 133 881 (CALE JR ALBERT D ET AL) 9 January 1979 (1979-01-09)
- D5: US-A-4 242 261 (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30)

The indicated designations are used throughout the examination procedure.

V.2 Novelty

V.2.1 The subject-matter of present claims 1-3, 5 and 6 overlaps with the subject-matter of D1 if the following definitions apply:

- in formula (I) of the application:

Ar is phenyl or pyridyl;

R⁴ is phenyl or heteroaryl;

R⁵ = R⁶ = R⁷ = R⁸ = H;

Z is H;

Z¹ is -C(Y)(R¹)-C(X)(R²)(R³);

wherein

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

Y is H or C₁₋₃ alkyl;

R¹ is aryl or heteroaryl;

R² = R³ = H;

X' is OH or -N(R¹¹)(R¹²);

wherein

R¹¹ is H;

R¹² is C₁₋₃ alkyl or aryl C₁alkyl (= benzyl).

- in formula (I) of claim 1 of D1:

R₃ and R₄ are phenyl or heteroaryl, e.g. pyridyl;

R is CR₁R₂;

wherein

R₁ = H;

R₂ is -C(R₈)(R₉)(R₁₀);

wherein

R₈ is H or alkyl;

R₁₀ is aryl or heteroaryl;

R₉ is -CH₂OH or -CH₂NHR₂₈;

wherein

R₂₈ is -CH₂-alkyl or benzyl.

If formula (I) of the present application and formula (I) of D1 are defined as described above, they define both the same subject-matter (the same group of chemical compounds). This subject-matter represents the overlap between D1 and the present subject-matter; the overlap is not a selection from D1, and it is not "small". Consequently, the overlapping portion cannot be considered novel in view of D1. D1 thus destroys the novelty of claims 1-3, 5 and 6 because of the overlap with the present subject-matter.

V.2.2 In the compounds disclosed in D2 and D3, there is always a nitrogen attached to position 3 of the aziridine ring.

V.2.3 In the compounds of D4 and D5, two aryl rings are directly attached to the C-atom at the 3-position of the aziridine ring.

V.3 Inventive step

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

V.3.1 According to the application, the problem underlying the present application is to provide further compounds which (ant)agonize cannabinoid receptors, especially those of the type CB1.

V.3.2 Documents D1 to D3 represent the closest prior art since they also disclose compounds which are structurally related to the present compounds and which are (ant)agonists of CB1. D1 is particularly relevant since the disclosure of D1 overlaps with the present subject-matter (see the relevant passages given in the international search report). Even the subject-matter of the present claims which is clearly novel over D1 does not have a feature which could be considered to bring an inventive aspect into the claims. In view of D1 the present subject-matter (especially in the absence of a claim 1 that is novel) must be considered as to represent an obvious result from the prior art. Therefore, with regard to D1, the subject-matter of the compound claims 1-18 as well as of the pharmaceutical claims 19-31 must be considered not to be based on an inventive step.

V.4 Industrial applicability

V.4.1 The subject-matter of claims 1-18 and 25-31 is industrially applicable.

V.4.2 For the assessment of the present claims 19-24 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re item VIII

Certain observations on the International application

VIII.1 In claim 1, the terms "aryl", "heteroaryl", "aryloxy" and "cycloheteralkyl" are not clearly defined as to the relevant atoms and the ring size involved. Such definitions, which

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/018348

can be found on page 40 of the description, should have been introduced into claim 1, the more as claim 1 at the same time comprises exact definitions such as "phenyl" and "pyridyl".

VIII.2 For the sake of clarity, a reference to claim 1 should have been introduced into claim 18.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del Invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

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-émesis y estimulación del apetito.

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.

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.

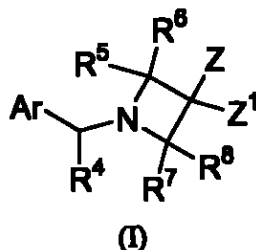
Los documentos US 6.355.631, US 6.479.479 y las publicaciones PCT WO 01/64632, 01/64633, y 01/64634 se refieren a derivados de azetidina como antagonistas cannabinoides.

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:



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 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 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 cirrosis del hígado. Los compuestos son también útiles para el tratamiento del asma.

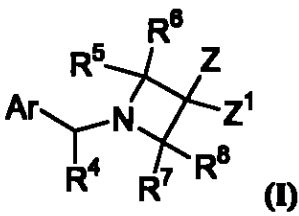
La presente invención está relacionada también con el tratamiento de estas afecciones, y el uso de compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de estas afecciones. La presente invención está relacionada también con el tratamiento de estas afecciones 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 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;

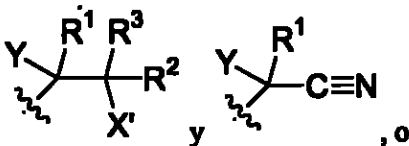
R⁴ se selecciona de:

- (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;

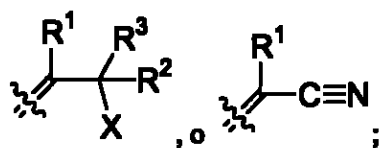
en los que alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b, y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c;

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) 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
20 anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros;

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:

- 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,
 - (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:

- 20
- (1) halógeno,
 - (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:

- 35
- (1) halógeno,
 - (2) -OR¹⁰,
 - (3) -CF₃,
 - (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) $-NO_2$,

- (19) cicloalquilo C₃₋₇,
- (20) cicloheteroalquilo;
- (21) alquilo C₁₋₆,
- (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 cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d,

10 cada R^d se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) -NR¹¹R¹²
- (3) alquilo C₁₋₄,
- (4) alcoxi C₁₋₄,
- (5) arilo,
- (6) arilalquilo C₁₋₄,
- (7) hidroxilo,
- (8) CF₃,
- (9) -OCF₃,
- (10) -C(O)R¹⁰,
- (11) -CO₂R¹⁰,
- (12) -C(O)NR¹¹R¹²,
- (13) -OC(O)alquilo C₁₋₄,
- (14) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (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 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) 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,
- 5 (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,
- (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 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,
- 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

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-R^g;

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; |

35 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 .

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, 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 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 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 alquenilo 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) alquenilo C_2-6 , de cadena lineal o ramificada,
- (3) fenilo, y
- (4) 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, $-S(O)_2CH_3$.

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 C₂₋₆ 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) 4-clorofenilo,
- (6) 4-fluorofenilo, y
- (7) 3-cianofenilo.

5

En una realización de la presente invención, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, no sustituido o sustituidos con R^b , y alqueno C₂₋₆, no sustituido o sustituido con R^b .

10

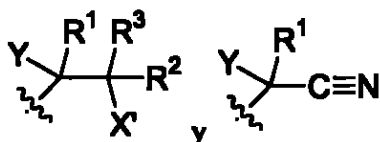
En una clase de esta realización, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, metilo y alqueno C₂.

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.

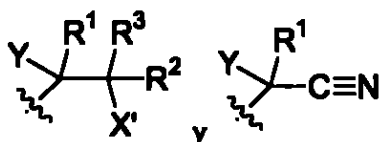
En una realización de la presente invención, Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-N(R^{11})(R^{12})$, y Z^1 se selecciona de:



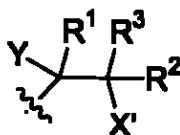
En una clase de esta realización Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-NH_2$, y

20

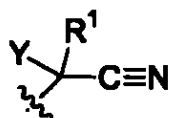
Z^1 se selecciona de:



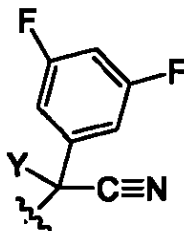
En una subclase de esta clase, Z se selecciona de hidrógeno e hidroxilo, y Z^1 es:



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) hidroxí,
 (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) hidroxí,
 15 (3) metoxi,
 (4) fluoro,
 (5) metilo,
 (6) trifluorometilo, y
 (7) -NH₂.

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

- 20 (1) hidrógeno,
 (2) hidroxí, y
 (3) metilo.

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

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

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) 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,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- (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,
- (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
25 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,
- (5) ciano,
- (6) -C(O)R¹⁰,
- (7) -C(O)OR¹⁰,
- (8) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- (9) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- (10) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (11) -NR⁹C(O)OR¹⁰,

- (12) $-N(R^{11})(R^{12})$,
- (13) $-S(O)_2R^{10}$,
- (14) $-OR^{10}$,
- (15) $-OC(O)R^{10}$, y
- (16) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$.

5

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

- (1) hidroxil,
- (2) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, y metoxil,
- (3) trifluorometil,
- (4) alquénil C_{2-4} , de cadena lineal o ramificada,
- (5) ciano,
- (6) $-C(O)CH_3$,
- (7) $-C(O)OH$,
- (8) $-C(O)OCH_3$,
- (9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$,
- (10) $-NHS(O)_2R^{10}$,
- (11) $-NHC(O)R^{10}$,
- (12) $-NHC(O)OR^{10}$,
- (13) $-N(R^{11})(R^{12})$,
- (14) $-S(O)_2R^{10}$,
- (15) $-OR^{10}$,
- (16) $-OC(O)R^{10}$, y
- (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$.

10

15

20

25

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

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

30

35

- (11) ciano,
- (12) $-C(O)CH_3$,
- (13) $-C(O)OH$,
- (14) $-C(O)OCH_3$,
- 5 (15) $-C(O)N(CH_3)_2$,
- (16) $-C(O)NH-CH(CH_3)_2$,
- (17) $-NHS(O)_2C(CH_3)_3$,
- (18) $-N(CH_3)_2$,
- (19) $-NH-CH(CH_3)_2$
- 10 (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) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente
15 seleccionado de halógeno, hidroxilo, y metoxi,
- (2) trifluorometilo
- (3) alqueno C_{2-4} , de cadena lineal o ramificada,
- (4) ciano,
- (5) $-C(O)CH_3$,
- 20 (6) $-C(O)OH$,
- (7) $-C(O)OCH_3$,
- (8) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$,
- (9) $-NHS(O)_2R^{10}$,
- (10) $-S(O)_2R^{10}$,
- 25 (11) $-OC(O)R^{10}$, y
- (12) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,
- (13) $-OCH_3$, y,
- (14) $-NH_2$.

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

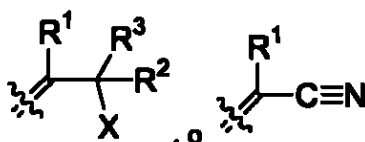
- 30 (1) hidroxilo,
- (2) NH_2 ,
- (3) metilo, y
- (4) metoxi.

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

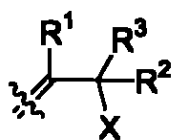
- 35 (1) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente
seleccionado de halógeno, hidroxilo, y metoxi,

- (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).

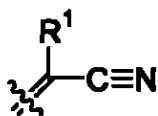
En otra realización de la presente invención, Z y Z¹ conjuntamente forman:



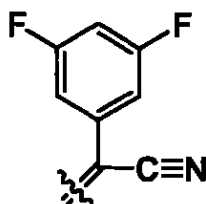
En una clase de esta realización, Z y Z¹ conjuntamente forman:



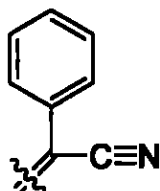
En otra clase de esta realización, Z y Z¹ conjuntamente forman:



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



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,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- (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,
- (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
25 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,
- (5) ciano,
- (6) -C(O)R¹⁰,

- (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) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
 5 (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 C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente
 seleccionado de halógeno, hidroxí, y metoxí,
 15 (3) trifluorometilo,
 (4) alquenilo C₂₋₄, 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) -NH-CH(CH₃)₂,
- (20) -OC(O)CH₃,
- (21) -OC(O) N(CH₃)₂,
- (22) -OC(O)NH-CH(CH₃)₂,
- (23) metoxi, y
- (24) NH₂.

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

- (1) hidroxí,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) metoxi,
- (5) ciano,
- (6) NH₂,
- (7) N(CH₃)₂,
- (8) -NH-(CH₃)₂,
- (9) -OC(O)CH₃,
- (10) -OC(O)N(CH₃)₂, y
- (11) -OC(O)NH-CH(CH₃)₂.

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

- (1) hidroxí,
- (2) NH₂,
- (3) metilo, y
- (4) metoxi.

En otra realización de la presente invención, 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.

En una clase de esta realización, R¹ se selecciona de:

- (1) fenilo,
- (2) imidazolilo,
- (3) tienilo,
- (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-1H-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:

- (1) fenilo,
- (2) imidazolilo,
- (3) tienilo,
- (4) piridilo,
- 5 (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:

- (1) fenilo,
- (2) 3,5-difluorofenilo,
- (3) 3-clorofenilo,
- (4) 3-fluorofenilo,
- 15 (5) 4-fluorofenilo,
- (6) 3-trifluorometilfenilo,
- (7) 3-cianofenilo,
- (8) 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo,
- (9) tien-3-ilo,
- 20 (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,
- 25 (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,
- 30 (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, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de:

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

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

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

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

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

- (1) cloro,
- (2) fluoro,
- (3) NH₂,
- (4) carboxi,
- (5) metilo,
- (6) etilo,
- (7) isopropilo,
- (8) n-propilo,
- (9) n-butilo,
- (10) t-butilo,
- (11) sec-butilo,
- (12) metoxi,
- (13) fenil,
- (14) bencilo,
- (15) hidroxi,
- (16) CF₃,

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

(18) fenoxi.

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

(1) fluoro,

(2) cloro,

(3) metilo,

(4) metoxi,

(5) hidroxilo, y

(6) CF_3 .

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,

(5) heteroarilo,

(6) ciano,

(7) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,

(9) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$,

(10) $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,

(11) $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,

(12) $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,

(13) $-\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$,

(14) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,

(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

(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:

(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) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

5 en los que cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes 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) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

20 en los que cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes 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) $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,

- (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 (16) $-OC(O)R^{10}$,
 (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 5 (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) alquenilo C₂-6, y
- (24) bencilo;

5 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 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) $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$,
- (23) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
- (24) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
- (25) $-\text{NO}_2$,
- (26) ciclopropilo,
- (27) metilo,
- (28) alquenilo C₂₋₆, y
- (29) bencilo;

en los que alquilo, alquenilo, son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alquenilo, 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) $-\text{OH}$,
- (3) $-\text{OCH}_3$,
- (4) $-\text{CF}_3$,
- (5) ciano,
- (6) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
- (7) triazolilo
- (8) azetidínilo,
- (9) imidazólilo,
- (10) SCH_3 ,
- (11) SCH_2CH_3 ,
- (12) $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, y
- (13) NH_2 .

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

- (1) halógeno,
- (2) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$
- (3) alquilo C₁₋₄,
- (4) alcoxi C₁₋₄,
- (5) arilo,
- (6) arilalquilo C₁₋₄,
- (7) hidroxilo,
- (8) CF_3 ,
- (9) $-\text{OCF}_3$,

- (10) $-C(O)R^{10}$,
 (11) $-CO_2R^{10}$,
 (12) $-C(O)NR^{11}R^{12}$,
 (13) $-OC(O)\text{alquilo } C_{1-4}$,
 5 (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:

- (1) halógeno,
 15 (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

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

- (1) halógeno,
- (2) metilo,
- (3) metoxi,
- (4) hidroxilo,
- (5) CF_3 , y
- (6) $-\text{OCF}_3$.

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- R^g .

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:

- (1) hidrógeno
- (2) alquilo C_{1-8} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ,
- (3) alquenilo C_{2-8} , de cadena lineal o ramificada,
- (4) perfluoroalquilo C_{1-6} , de cadena lineal o ramificada,
- (5) alquil C_{1-8} -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 alquilo C_{1-6} ,
- (6) alquil C_{1-8} 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 C_{1-6} ,
- (7) cicloalquilo C_{3-7} ,
- (8) cicloalquil-alquilo C_{1-6} , 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-,
- (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 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo-,

- (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:

- (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,
- (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,
- (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,
- (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.

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.

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 hidroxilo, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, 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, alcanoflo, 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.

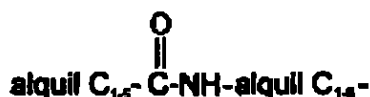
"Heteroarilo" significa un anillo aromático mono- o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 25 tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, furó(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-sustituídas (uracilos N-sustituídos). 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

5 amina ópticamente activa como un agente de resolución o en una columna de HPLC quiral.

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

10 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

15 enantiómeros individuales mediante cualquiera de un número de procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un agente auxiliar quiral 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

20 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

25 de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, 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, procaina, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable"

30 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,

35 gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsenilato, 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 el 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. Lo 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 oral tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, siendo preferidas las preparaciones para
- 25 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 (LM.)</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/prevencción/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 anoréticos, 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.

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 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.

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 invención incluyen, pero sin limitarse a estos, aminorex, amfecloral, anfetamina, benzofetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropiona, difemetoxidina, *N*-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, 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.

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 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; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; 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 A1-3688, y similares; (8) segregadores de insulina tales como linogirida; 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; caroxán; 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 glucogenofosforilasa (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

- 10 (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
- 15 HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción del colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glicósidos de esteroles tales como tiquesida; y azetidionas 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
- 20 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 fibrico, 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
- 25 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;
- 30 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
- 35 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) como 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, eprenona, y similares; (2) bloqueadores beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, 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, nimodipina, 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 tezocentano, A308165, y YM62899, y similares; (7) vasodiladores 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 angiotensina-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), tales/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
 5 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
 10 (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 nalmefeno
 (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, y naltrexona; y aquellos descritos en el documento WO
 15 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;
 20 (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
 25 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 5HT_{2c}
 (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
 30 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
 35 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

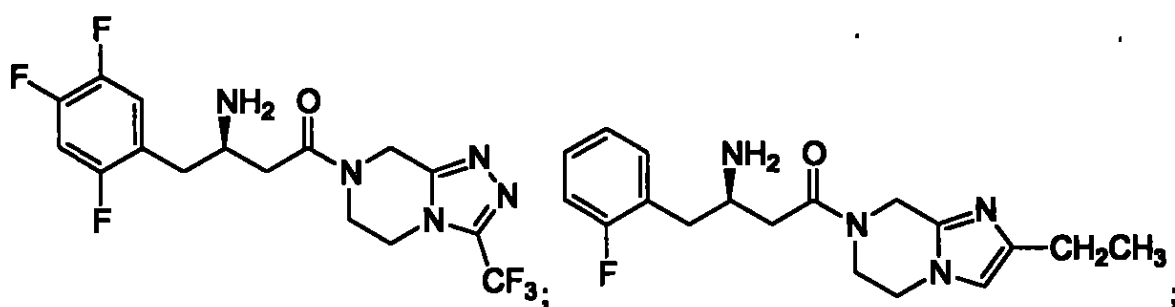
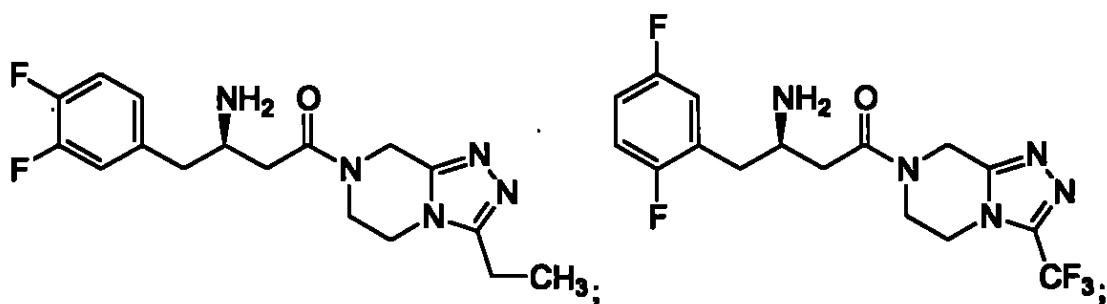
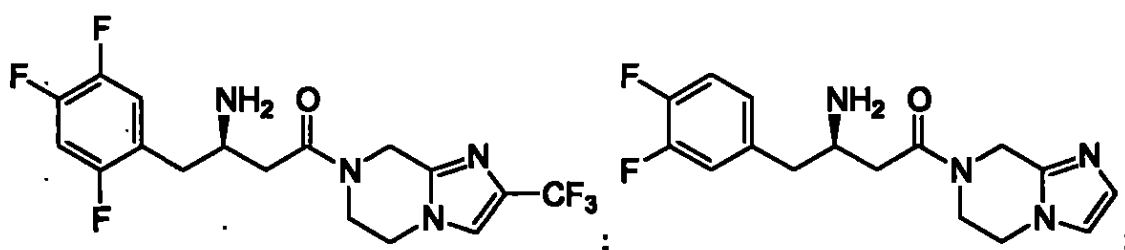
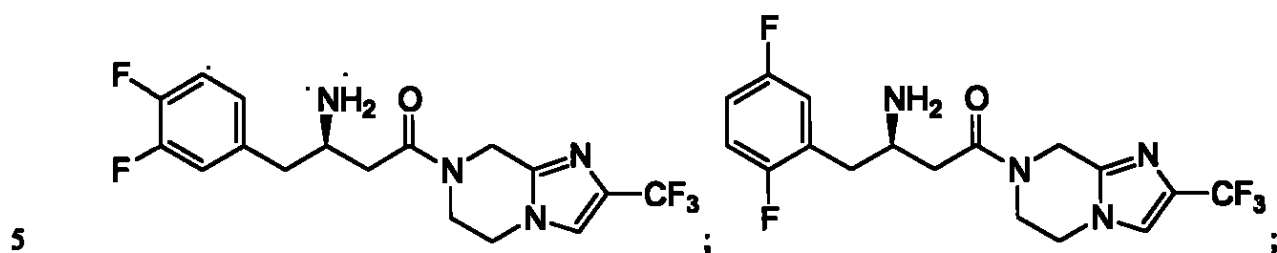
- 03/013509, y WO 03/031410; (22) inhibidores de recaptación de la monoamina, tal como sibutramina (Meridia ®/Reductil®) y sales de los mismos, y aquellos compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.746.680, 4.806.570, y 5.436.272, y publicación de patente de Estados Unidos número 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 (Nissin 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-estrona, 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-(etilíio)-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,

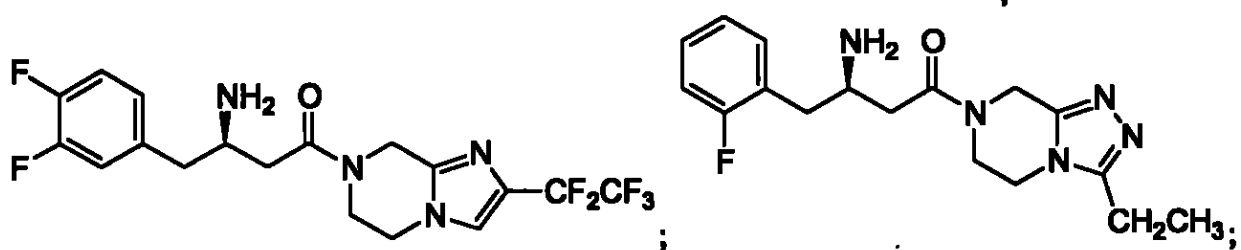
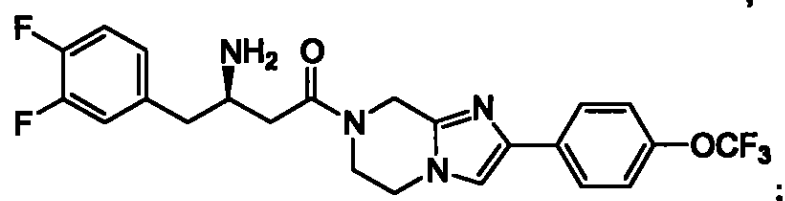
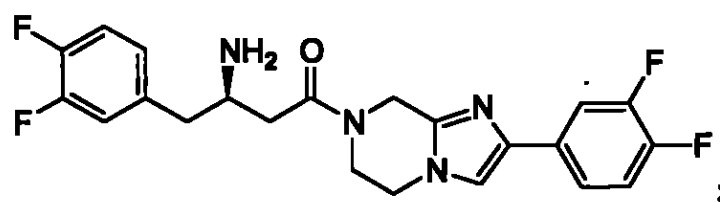
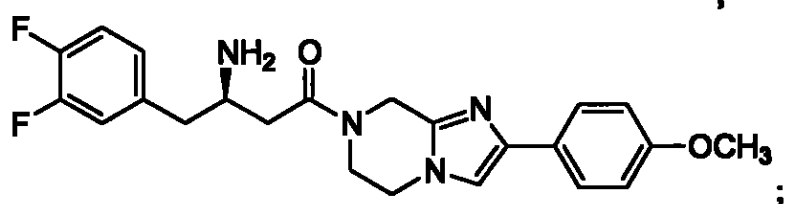
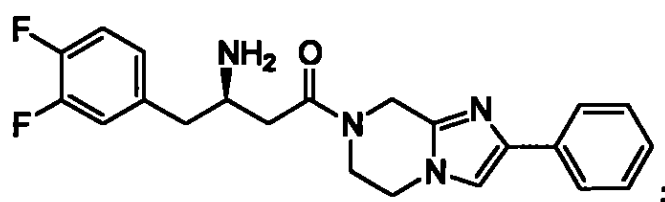
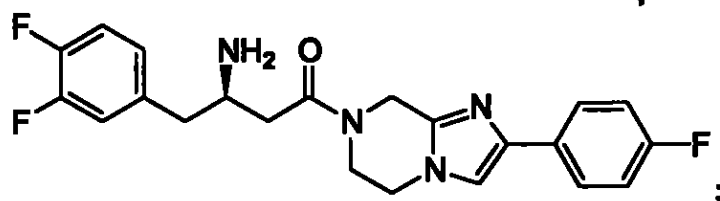
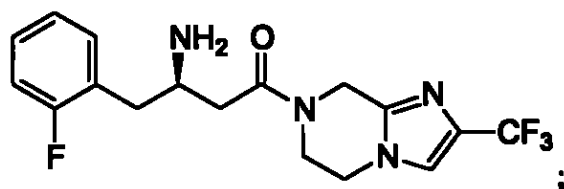
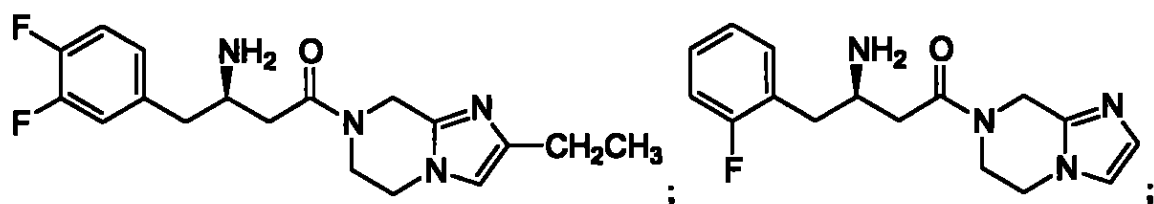
teasaponina, y fosfato de dietilumbeliferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B, y RHC 80267, y aquellos descritos en el documento WO 01/77094, y patentes de Estados Unidos números 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438, y 4.242.453; (41) inhibidores del transportador de ácido graso; (42) inhibidores del 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, eritrodio, 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 receptor 5HT₆, tales como aquellos de los documentos WO 03/030901, WO 03/035061, WO 03/039547, y similares; (52) moduladores de 5HT_{1a} 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 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.

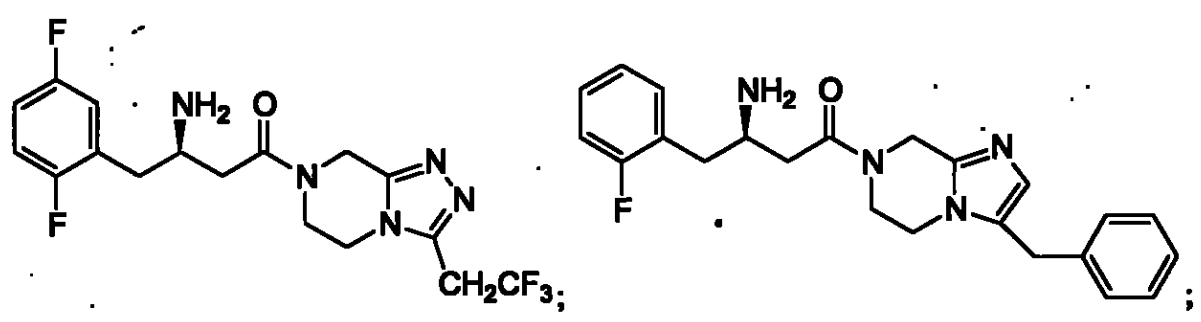
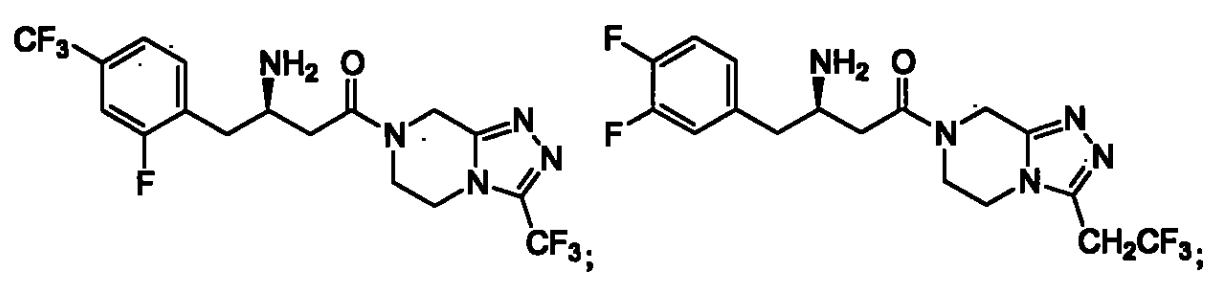
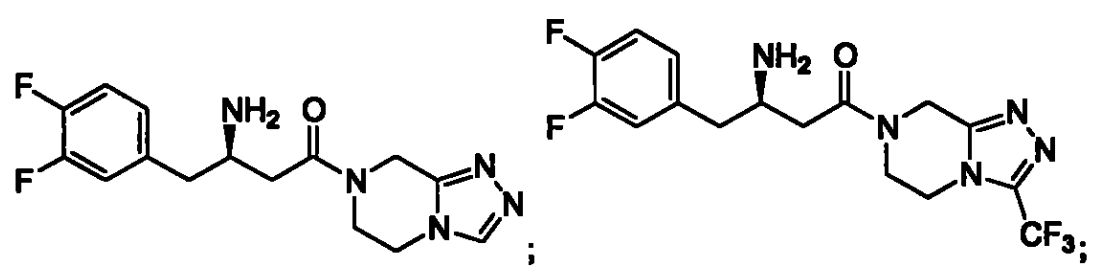
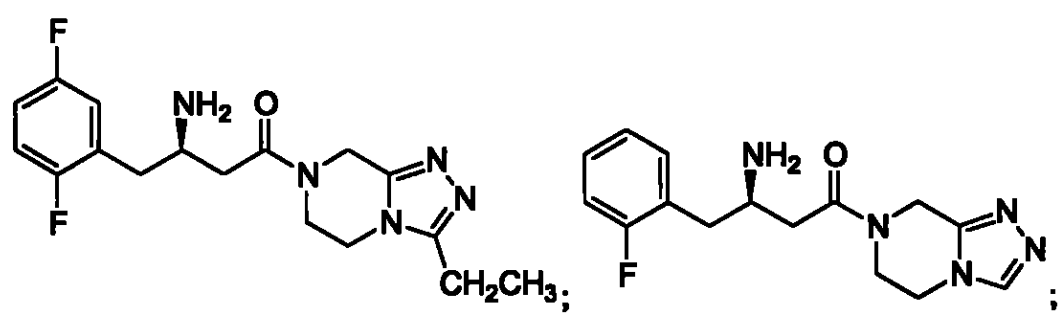
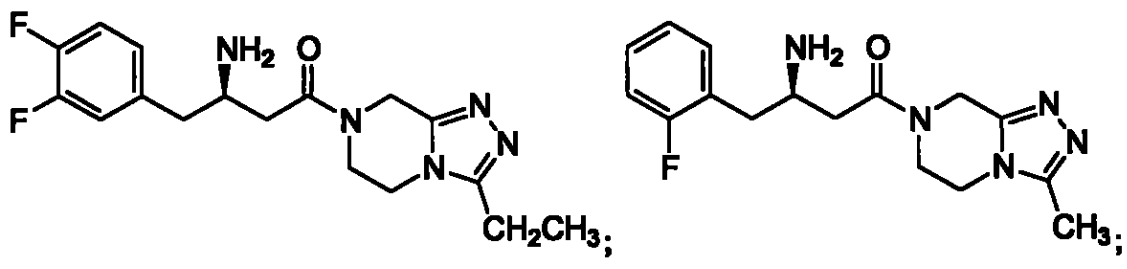
Antagonistas de NPY₅ específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-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-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaisobenzofuran-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-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:

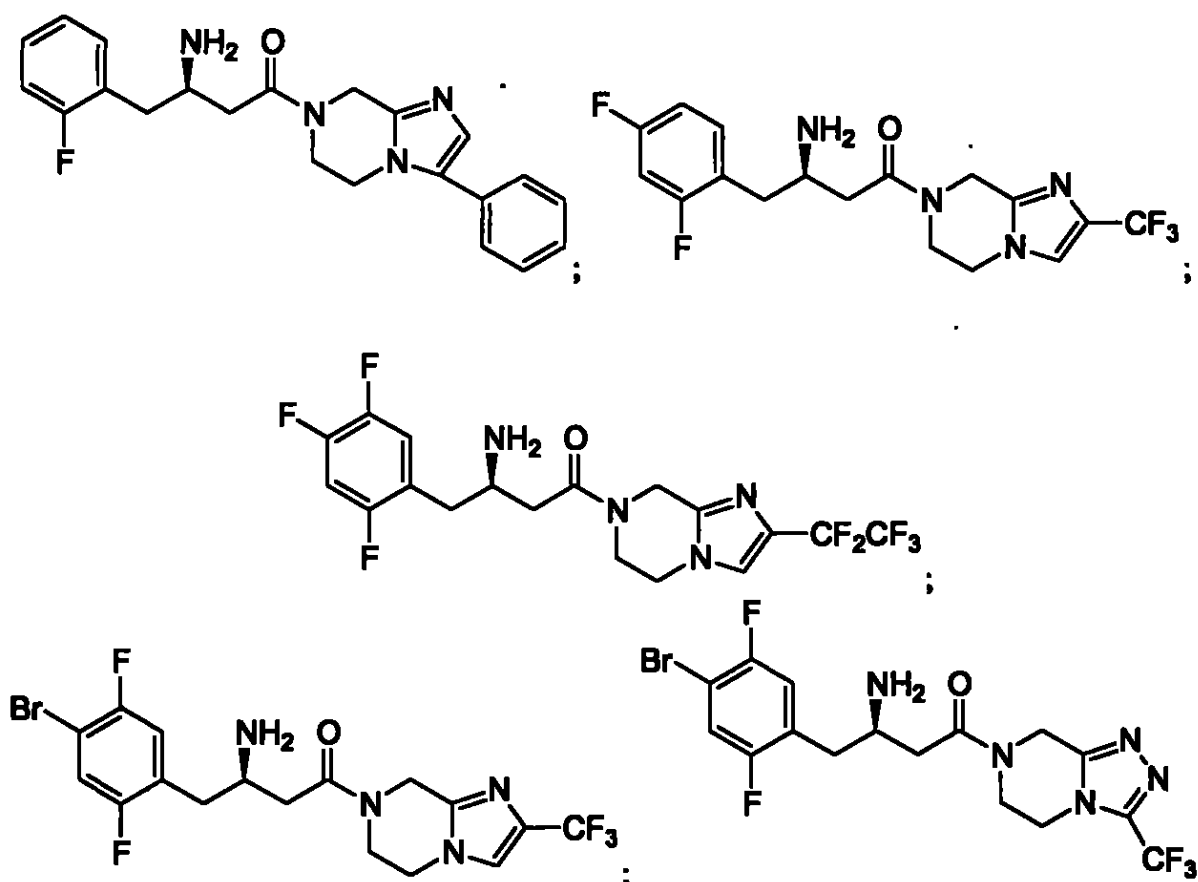






5

165



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 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 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 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 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 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.

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 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 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), 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.

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 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

5 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.

20 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: fluoxétina, 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.

30 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.

35 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.

25 Antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±)-(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.

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

35 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} buspirona, 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 deshabitución a fármacos tales como deshabitución a alcohol con o sin alteraciones preceptuales; delirio de deshabitución al alcohol; deshabitución a anfetamina; deshabitución a cocaína; deshabitución a nicotina; deshabitución a opiáceos; deshabitución a sedantes, hipnóticos o anxiolíticos con o sin alteraciones preceptuales, delirio por deshabitución a sedantes, hipnóticos o 20 anxiolíticos; y síntomas de deshabitución debidos a otras sustancias. Se apreciará que la referencia al tratamiento de deshabitución a nicotina incluye el tratamiento de síntomas asociados con dejar de fumar.

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

30 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 deshabitución a la nicotina. Los compuestos de fórmula I producen en los consumidores de nicotina, tales como fumadores de tabaco, una abstinencia total o parcial de fumar. Además se reducen o no existen los síntomas de deshabitución y la ganancia de peso que acompaña por lo general al cese del consumo de tabaco. Para 35 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 como bupropiona, doxepina, ornortriptilina; o un anxiolítico tal como buspirona 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 período 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, acatésia y temblor.

Tal como se usa en esta invención el término "trastornos esquizofrénicos" incluye esquizofrenia
15 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 clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno 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 clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, olanzapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan habitualmente en una forma no de sal.
30

Otras clases de agente antipsicótico de uso en combinación con un modulador del receptor CB1
35 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-HT2A, ejemplos de los cuales incluyen MDL100907 y fananscrina.

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-HT2A 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, descarboetoxiloratadina, 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, antagonistas 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) 30 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.

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 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 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 clase particularmente adecuada de agentes de carga incluyen, pero sin limitarse a estos, psilio, metilcelulosa, y policarbofil cálcico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una clase particularmente adecuada de estimulantes incluyen, pero sin limitarse a estos, antrquinonas, 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 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 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, corticosteroides, penicilamina, colquicina, interferón- γ , análogos de 2-oxoglutarato, análogos de prostaglandina, y otros fármacos anti-inflamatorios y 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 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.

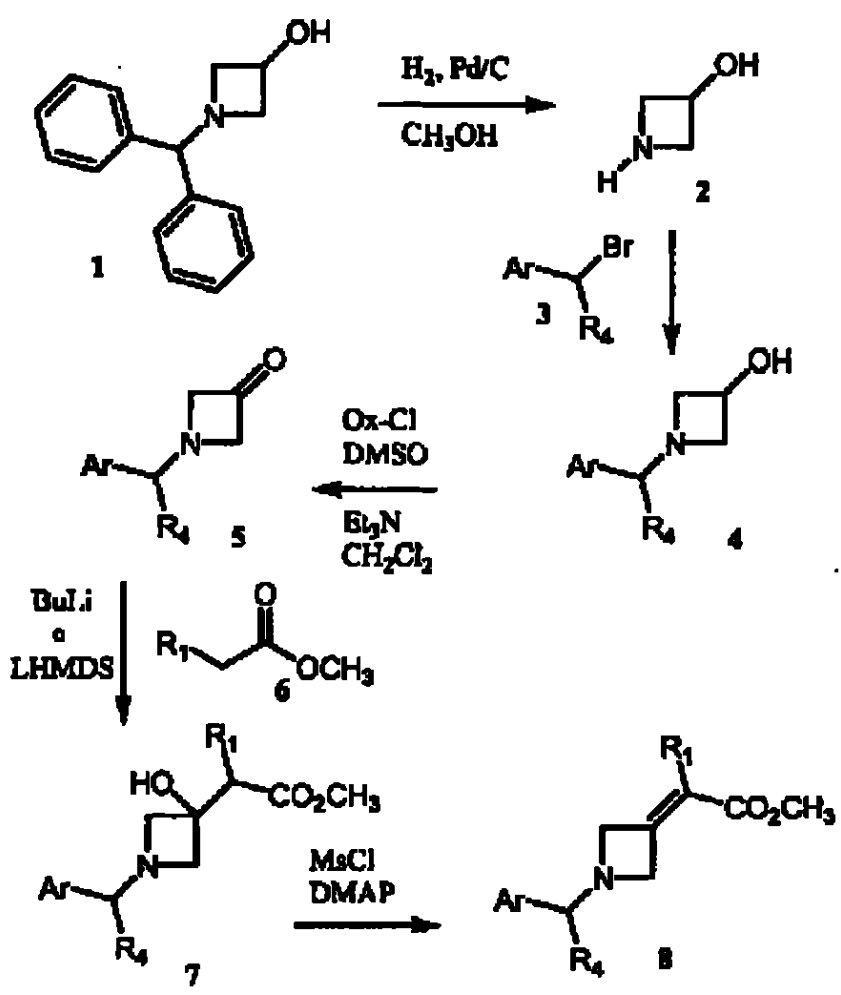
La relación en peso del compuesto de fórmula I al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Por lo general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de fórmula I con un agonista de β -3 la relación 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.

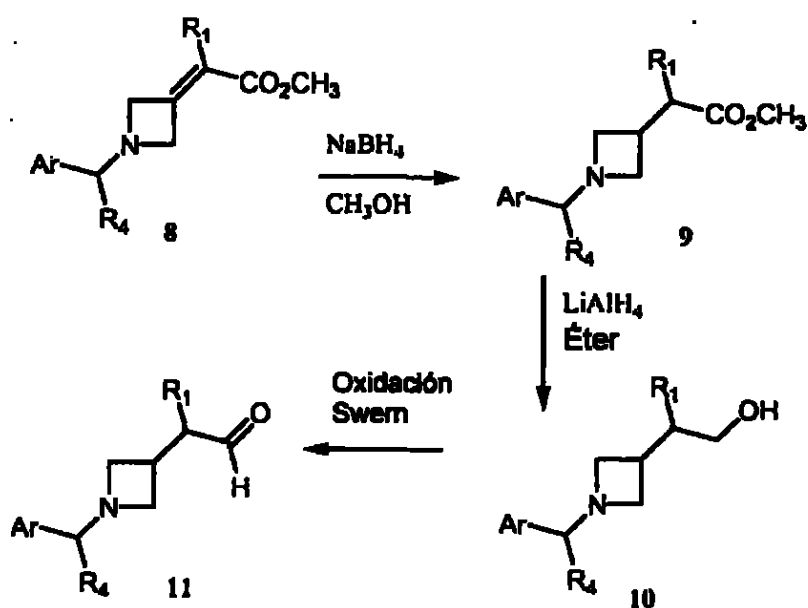
Esquema 1



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 hidroxieéster 7. Activación del grupo hidroxilo de 7 con cloruro de metanosulfonilo o anhídrido

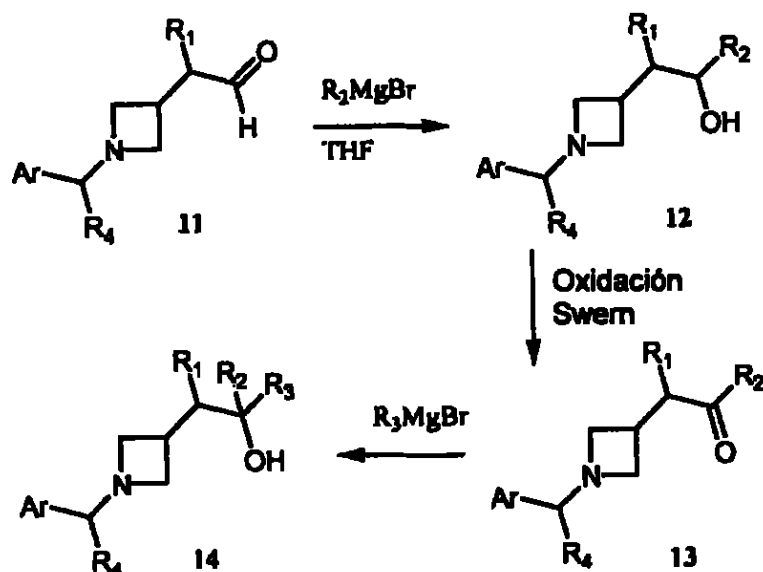
metanosulfónico en presencia de una base tal como DMAP o piridina/DBU efectúa la eliminación para dar la olefina 8.

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.

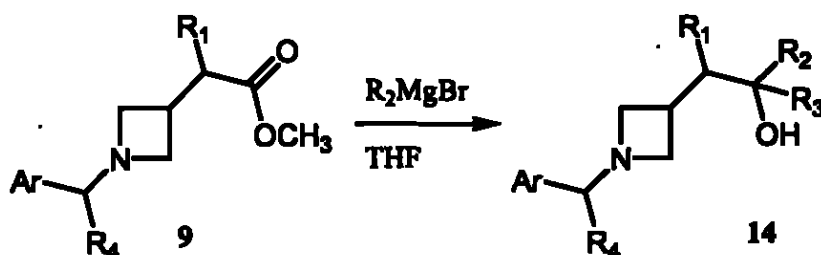
- 10 Esquema 3



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 hidroxi de 12 se puede oxidar a la cetona 13 en condiciones de Swern.

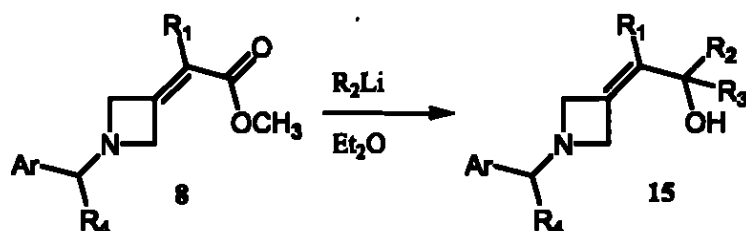
- 5 Se añade luego otro carbanión (bien el mismo o diferente del usado en la primera etapa) al grupo carbonilo de 13 para formar el compuesto hidroxi terciario 14.

Esquema 4



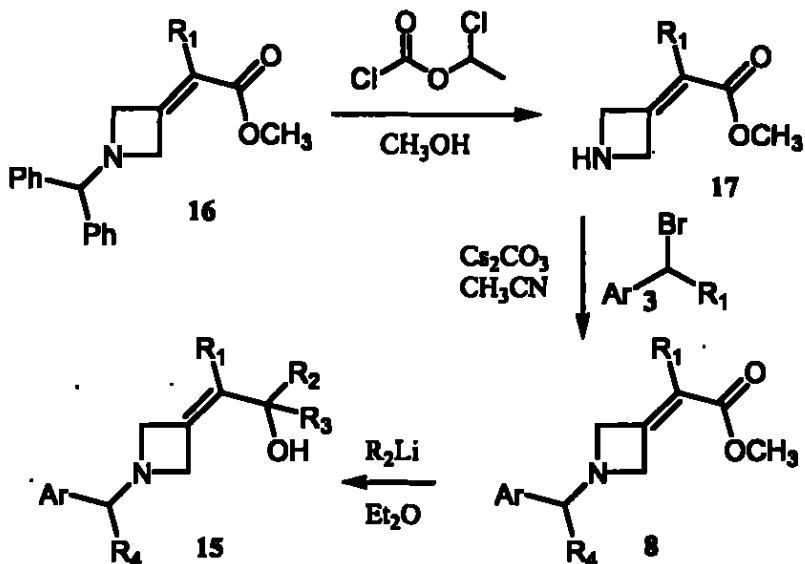
- 10 El esquema 4 ilustra el caso en el que R_2 y R_3 son iguales. La reacción del grupo carbonilo del éster 9 con un exceso de un carbanión tal como reactivo de Grignard o reactivo de alquil litio en un disolvente aprótico tal como éter o THF a temperaturas bajas para dar el alcohol terciario 14.

Esquema 5



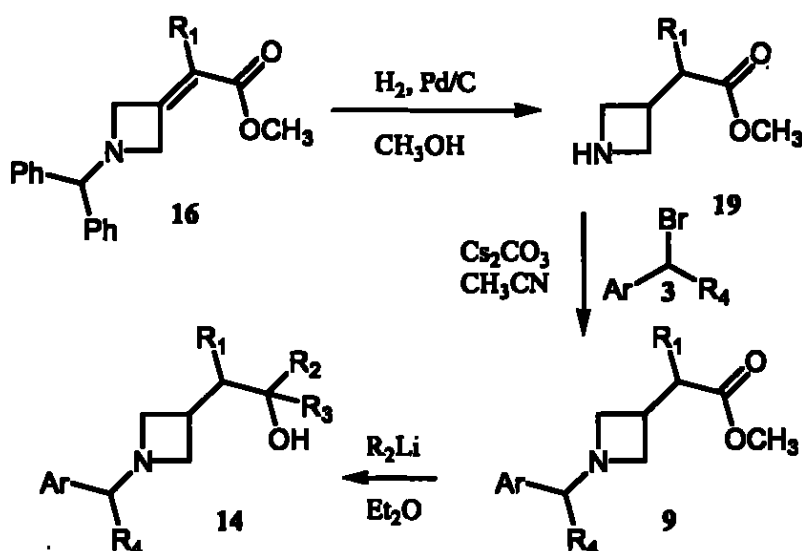
El esquema 6 también ilustra el caso en el que R_2 y R_3 son iguales. La reacción del éster **8** con un exceso de carbanión tal como un reactivo de alquillitio en un disolvente aprótico tal como éter a temperaturas bajas da el alcohol terciario **15**.

5 Esquema 6



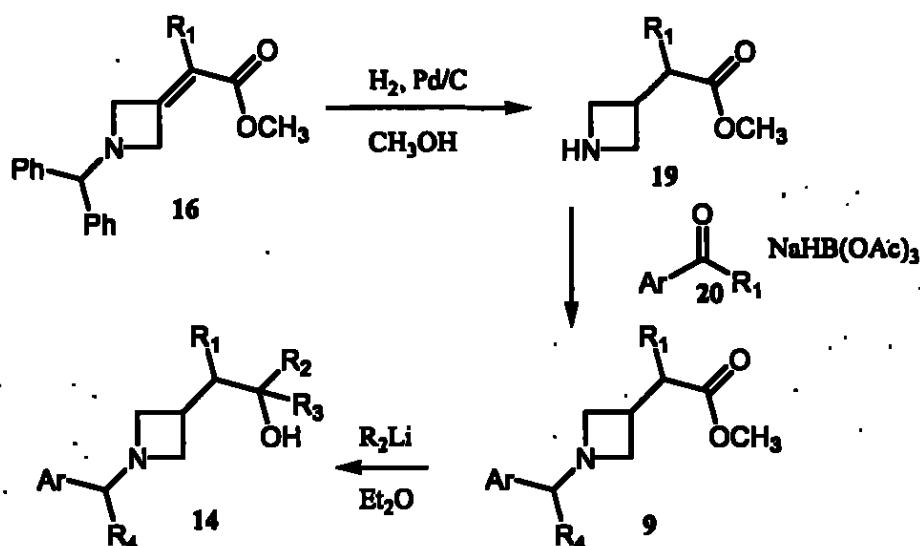
En el esquema 6, el grupo benzhidrido del éster **16** se elimina de forma selectiva mediante tratamiento con un agente de activación tal como cloroformato de 1-cloroetilo en THF seguido de solvólisis en un disolvente nucleófilo tal como metanol para dar la amina libre **17**. El grupo amino de **17** 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 alquillitio 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

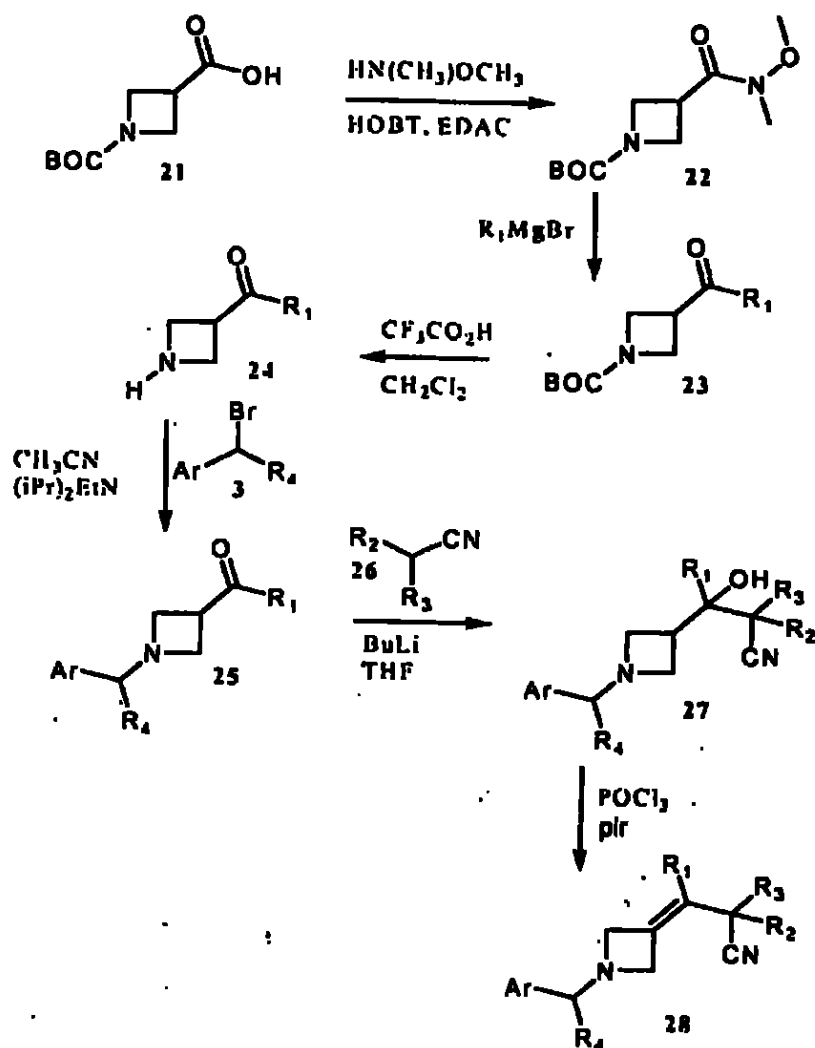


El esquema 8 representa una síntesis alternativa de 14. El grupo benzhidrido del éster 16 se elimina y se reduce la olefina mediante hidrogenación catalítica en un disolvente alcohólico usando un catalizador de paladio-carbón vegetal y 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno para dar el aminoéster 19. El

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



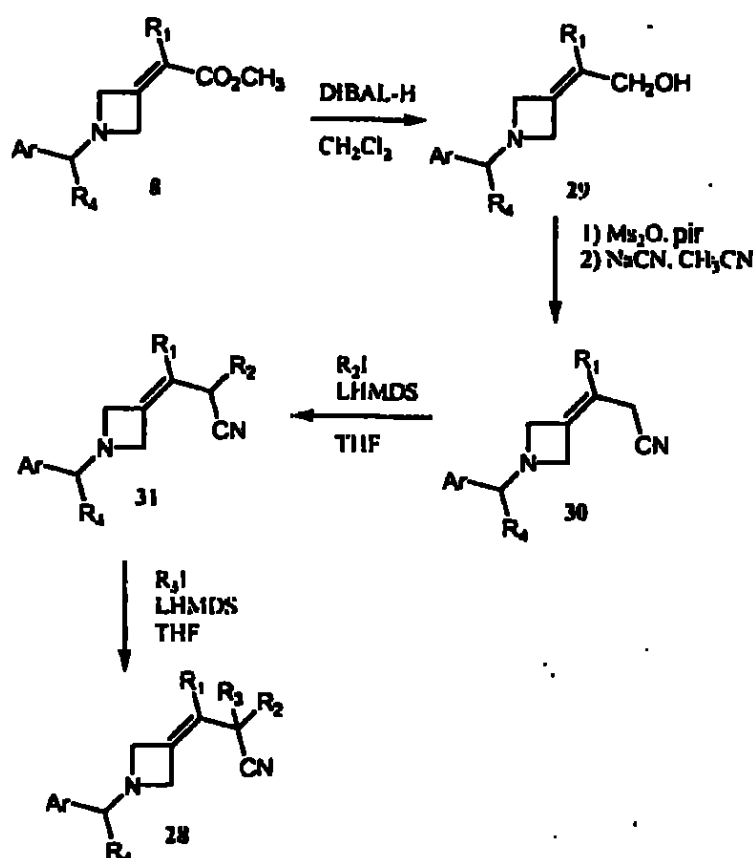
En el esquema 9, el material de partida 21 es el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-azetidin-3-carboxílico comercialmente disponible (PepTech Corporation). El grupo carboxi de 21 está activado con un reactivo tal como EDAC (clorhidrato de 1-etil-3-(3,3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en presencia de clorhidrato 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 diisopropiltilamina en un disolvente aprótico como CH₃CN para dar la cetona 25.

Se forma un carbanión in situ mediante desprotonación de un nitrilo 26 sustituido de forma apropiada

5 con una base fuerte tal como butillitio en un disolvente aprótico tal como THF a -78° C. Este se añade al grupo carbonilo de 25 para dar el hidroxí nitrilo 27. La activación del grupo hidroxí de 7 con oxícloruro de fósforo en presencia de una base tal como piridina efectúa la eliminación para dar la olefina 28.

Esquema 10

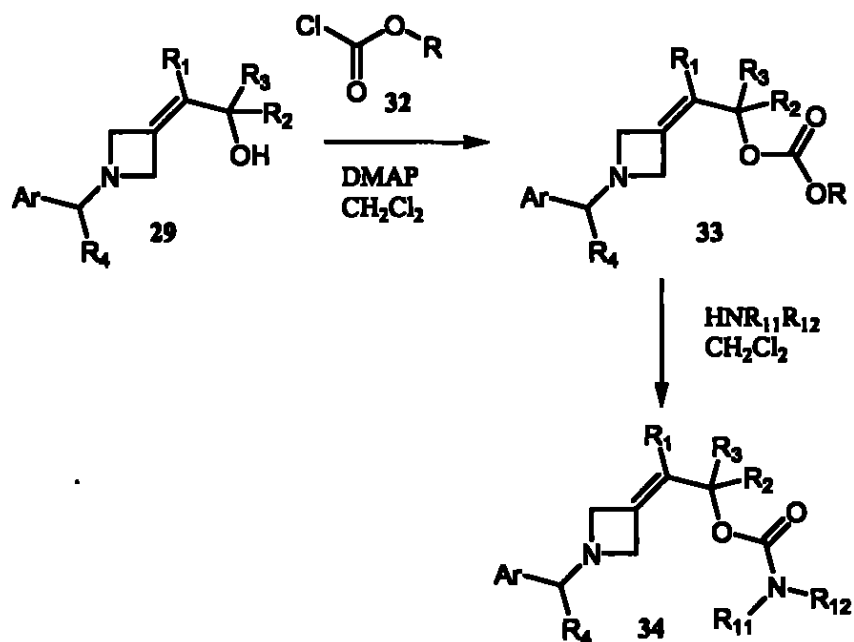


10 En el esquema 10, se añaden agentes reductores tal como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente aprótico tal como diclorometano de forma selectiva al éster carbonilo de 8 para dar el alcohol alílico 29. Activación del grupo hidroxí de 29 con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base 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

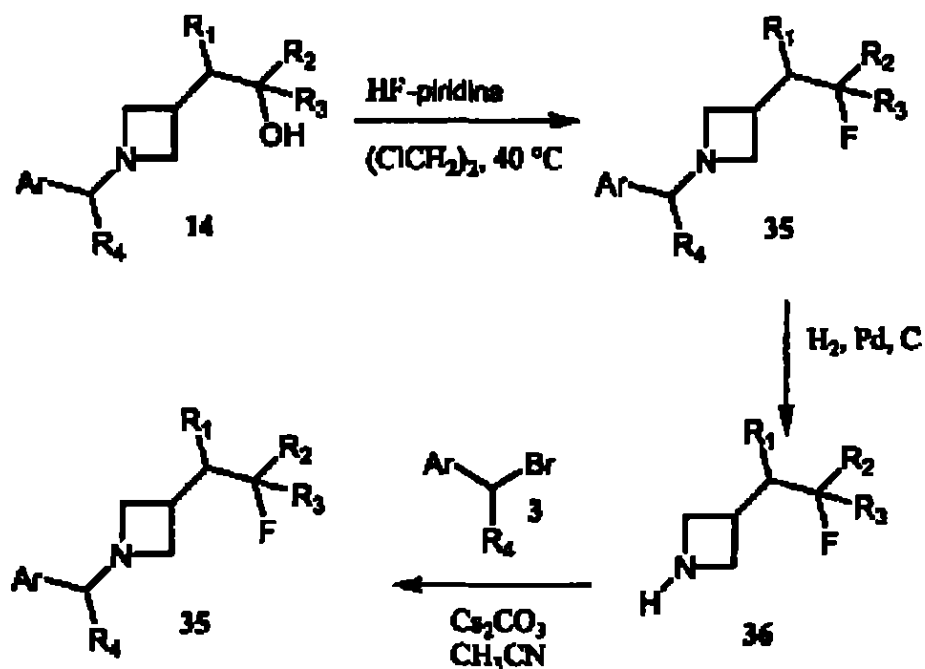
reacciona con electrófilos tales como un yoduro de alquilo sustituido de forma apropiada para dar 31. El compuesto 31 se puede someter a una segunda ronda de desprotonación/alquilación para formar 28.

Esquema 11



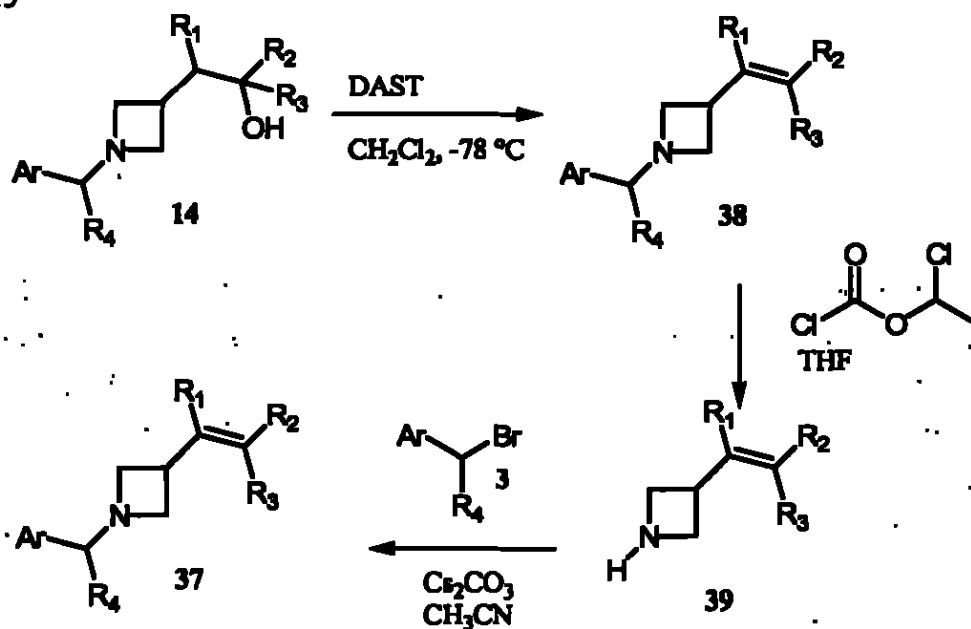
5 En el esquema 11, el grupo hidroxilo de 29 se hace reaccionar con un cloroformato sustituido de forma apropiada para dar el carbonato 33 correspondiente. Cuando 32 es cloroformato de 4-nitrofenilo, el carbonato 33 resultante se hace reaccionar con nucleófilos tales como aminas primarias y secundarias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

Esquema 12



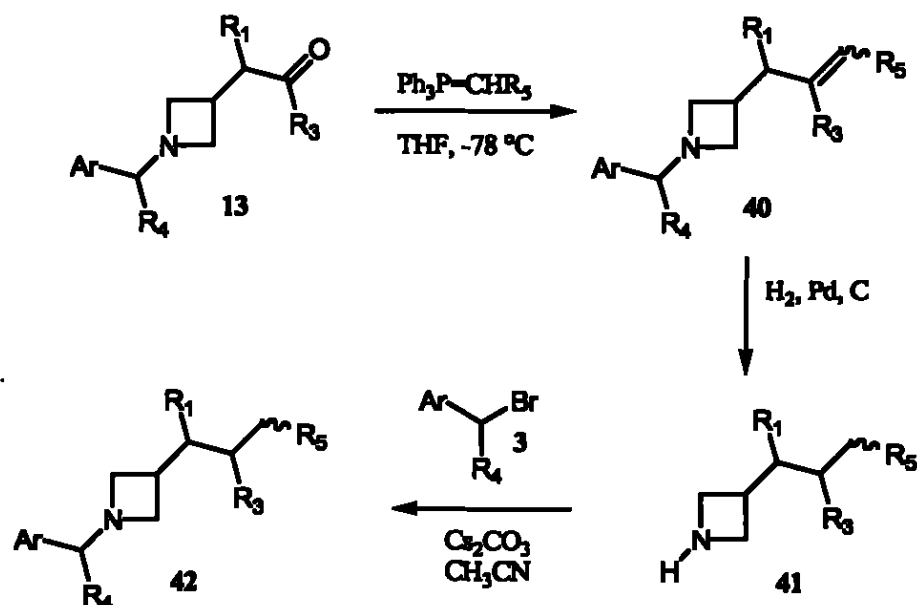
En el esquema 12, el grupo hidroxilo del compuesto 14 reacciona con tratamiento con complejo HF-piridina en un disolvente tal como dicloroetano a 40°C para formar el fluoruro 35 correspondiente. Para cambiar la sustitución en el nitrógeno de la azetidina, el sustituyente presente en N se puede eliminar 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



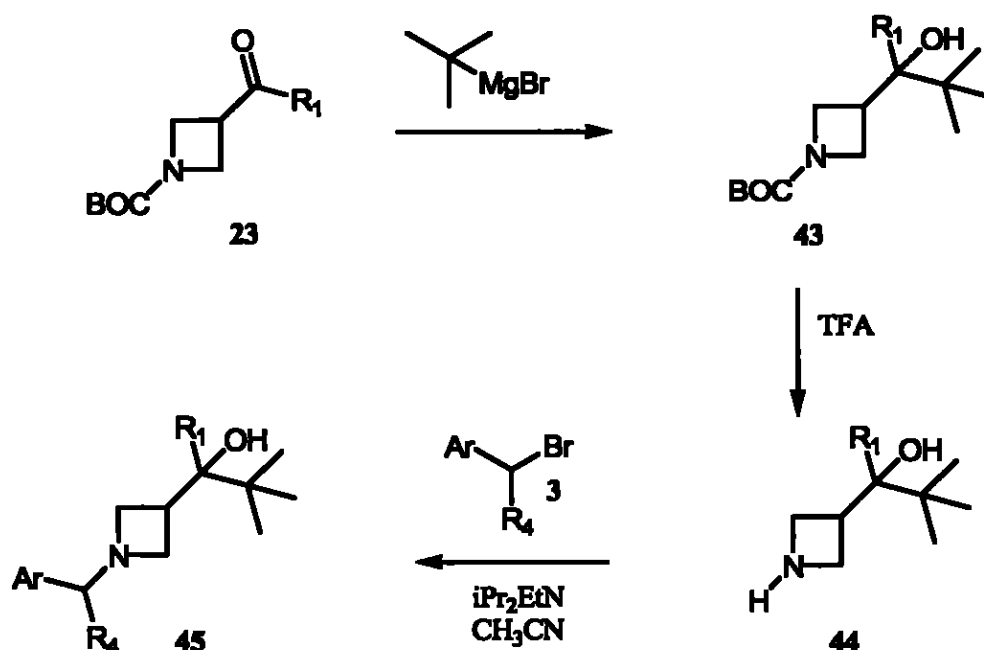
En el esquema 13, el grupo hidroxilo del compuesto 14 se puede eliminar mediante tratamiento con DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro) en un disolvente inerte tal como dicloroetano para formar la olefina 37. Para cambiar la sustitución en el nitrógeno de la azetidina, el sustituyente presente en N se puede eliminar mediante cloroformato de 1-cloroctilo 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-butilitio 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.

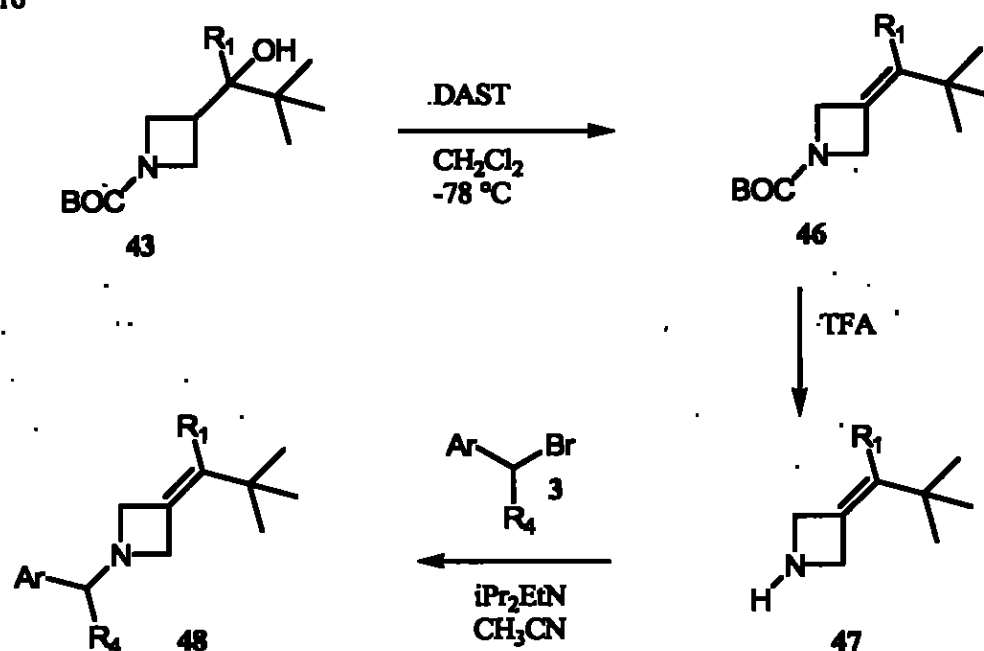
Esquema 15



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.

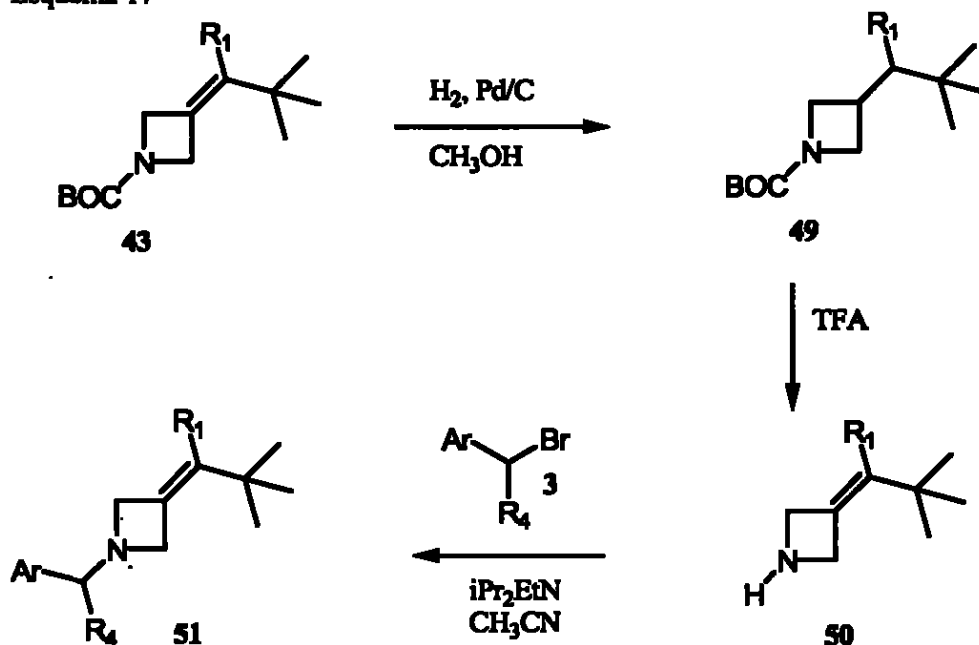
- 5 El grupo terc-butoxicarbonilo de 43 se elimina con ácido trifluoroacético en diclorometano para formar la amina 44, que reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para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

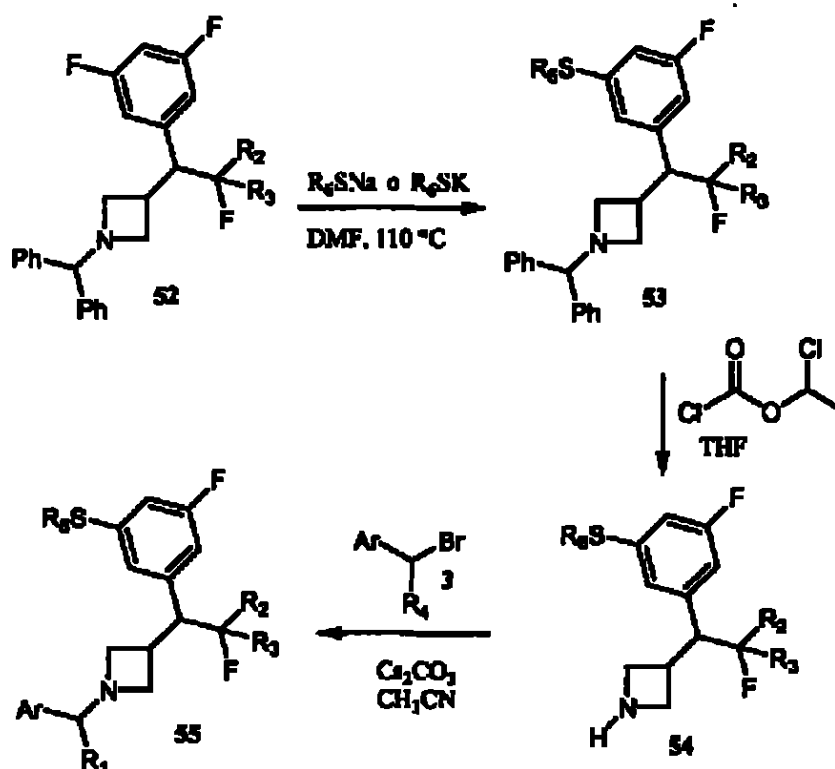
Esquema 17



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.

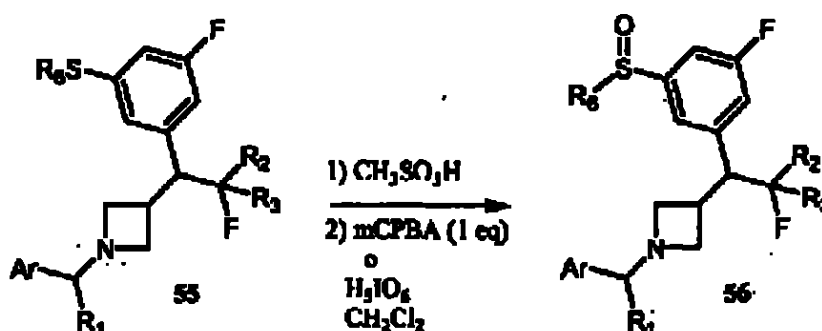
Cuando R_1 es un grupo arilo sustituido de forma apropiada, tal como 3,5-difluorofenilo o 3-bromo-5-fluorofenilo, ese grupo arilo se puede modificar adicionalmente como se representa en los siguientes esquemas.

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 tetrahidrofurano 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.

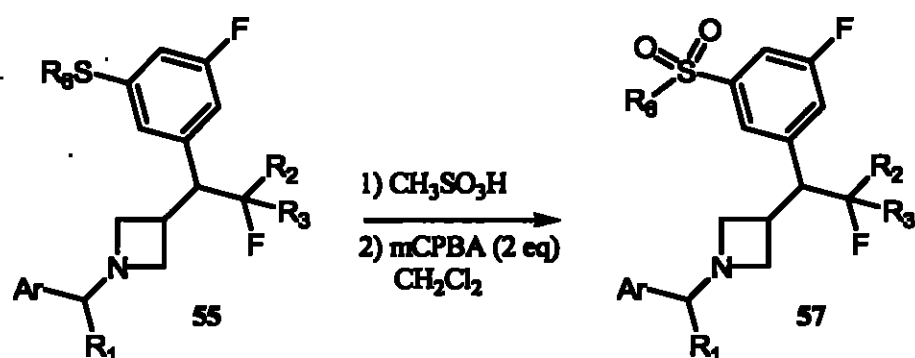
Esquema 19



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

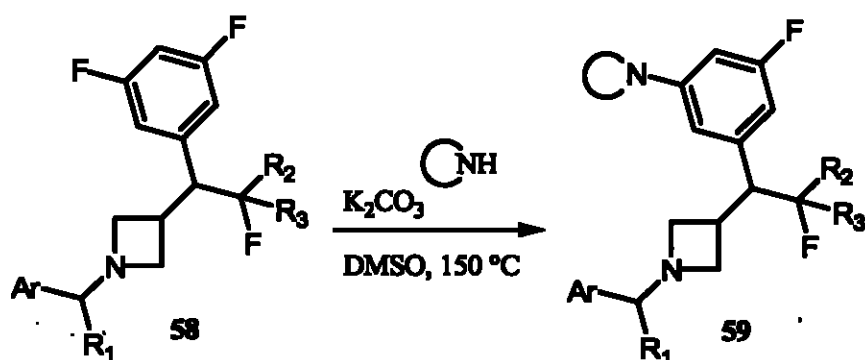
sulfuro se puede oxidar en el sulfóxido con un oxidante tal como ácido peryódico o mediante adición de una cantidad limitada de un oxidante más fuerte tal como ácido 3-cloroperbenzoico.

Esquema 20



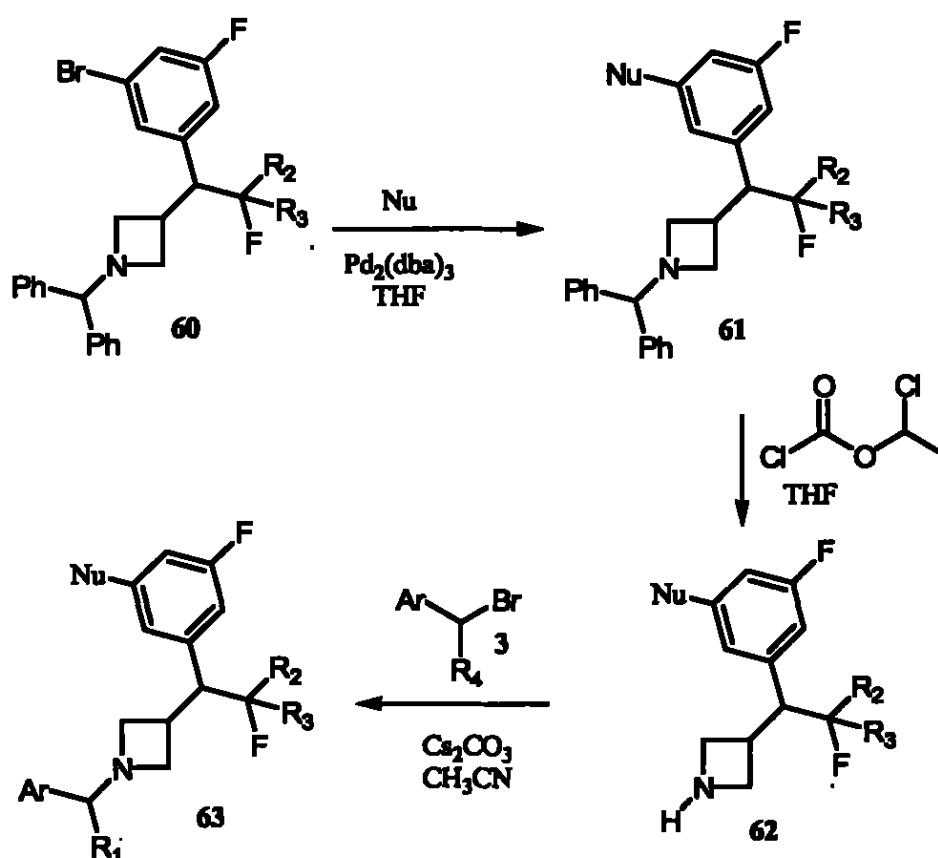
En el esquema 20, el sulfuro del compuesto 55 se oxida completamente en la sulfona 57. Antes de la oxidación, el grupo amino de 55 se debe protonar con un ácido fuerte tal como ácido metanosulfónico en un disolvente tal como diclorometano. Una vez ha tenido lugar la protonación se puede oxidar el sulfuro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

Esquema 21



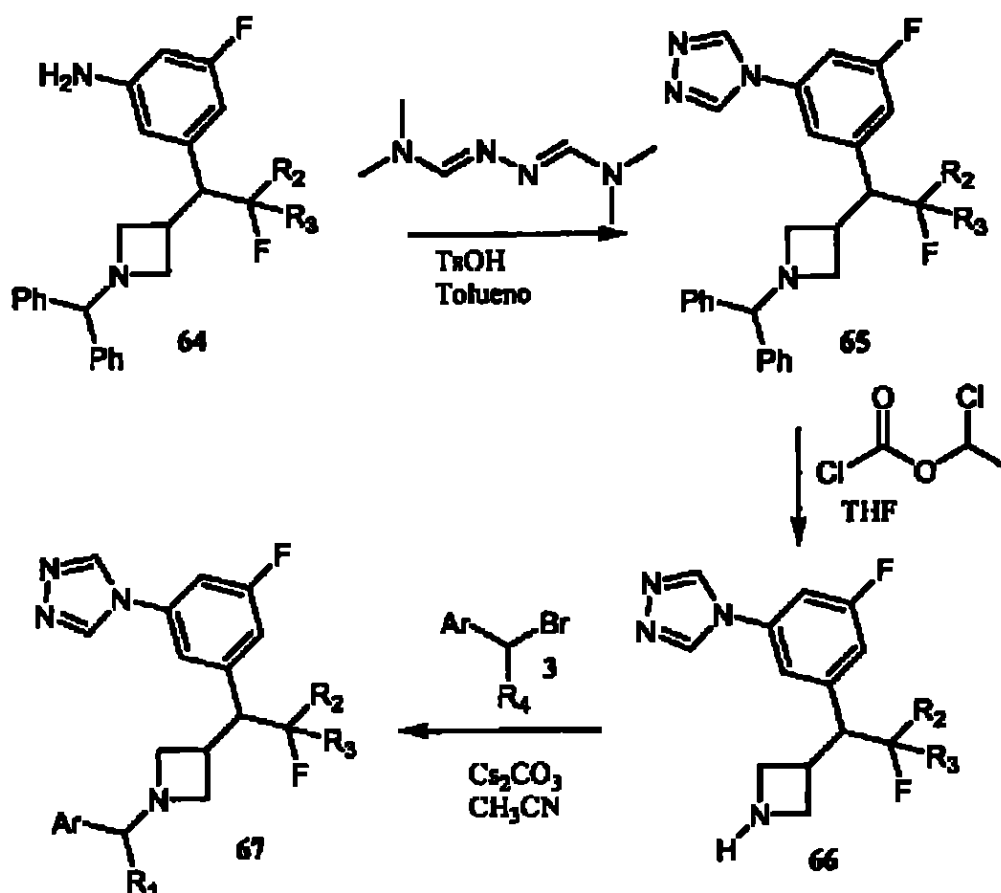
En el esquema 21, el grupo nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno tal como imidazol o 1,2,4-triazol desplazará uno o ambos fluoruros de arilo de un intermedio tal como el compuesto 58 a altas temperaturas en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido y en presencia de una base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

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.

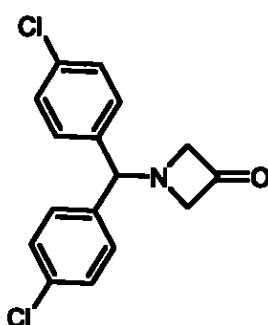
Esquema 23



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)metylen]-*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.

10

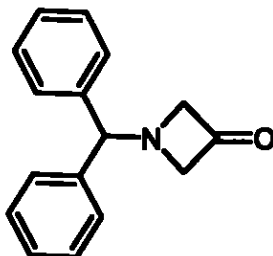
PREPARACIÓN 1



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

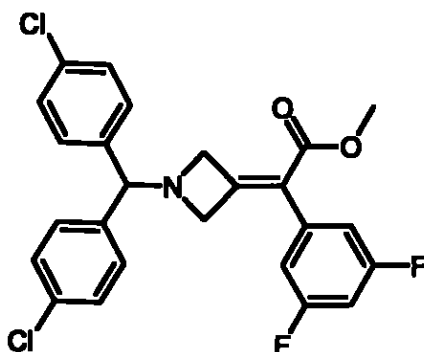


1-[bis(4-fenil)metil]azetidin-3-ona

Preparada a partir de 1-[bis-fenilmetil]azetidin-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]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Etapas 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.

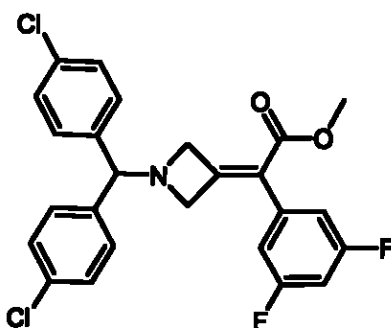
Etapas 2: **{1-[Bis(4-clorofenil)metil]-3-hidroxiazetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo**

Se enfrió una solución de 2 ml de butillitio 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).

Etapas 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).

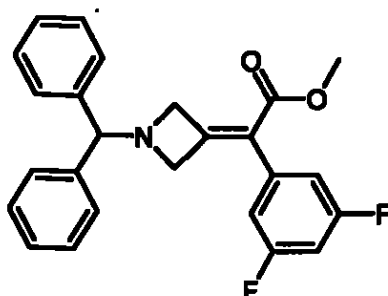
PREPARACIÓN 4



{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).

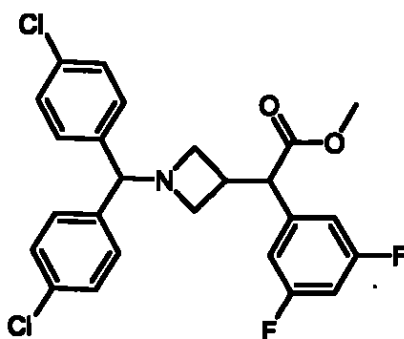
PREPARACIÓN 5



(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

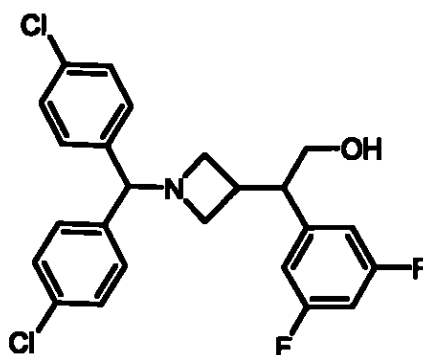


{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

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).

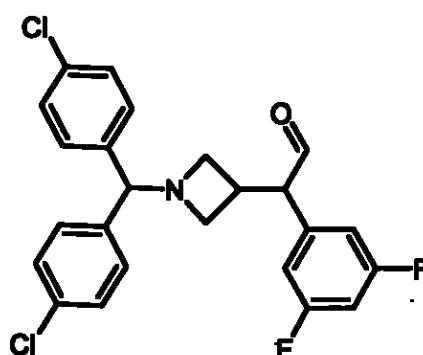
PREPARACIÓN 7



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 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), 7,30-7,40(m, 8H); espectro de masa: m/e = 446 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 448 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

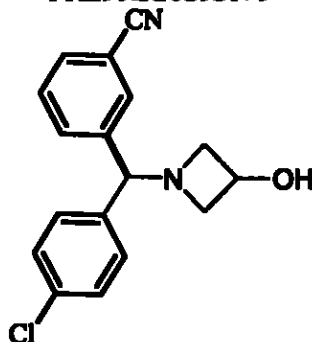
PREPARACIÓN 8



{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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]azetidin-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-hidroxi)azetidin-1-il]metil]benzonitrilo

Etapla 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).

Etapla 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 $> 96\%$ 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).

Etapas 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).

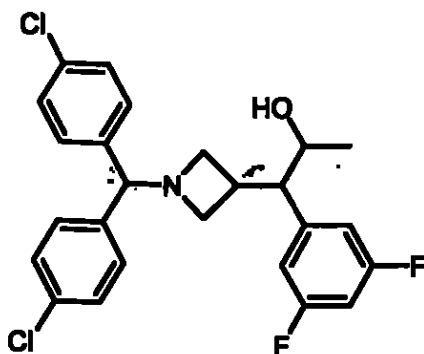
Etapas 4 3-[(S)-[(3-cloro-2-hidroxipropil)amino](4-clorofenil)metil]benzonitrilo

- 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).

Etapas 5 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-hidroxiazetidin-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).

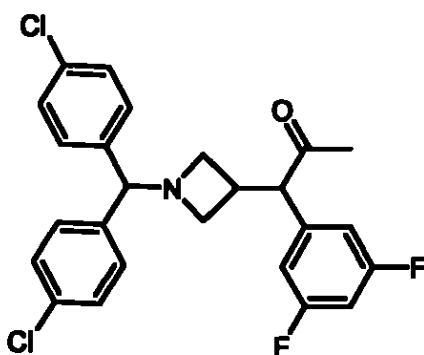
EJEMPLO 1



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-{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, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 3,44 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 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, $J = 8,5\text{Hz}$, 4H), 7,38 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 4H); espectro de masas: $m/e = 462$ ($\text{M}+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 464 ($\text{M}+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 2



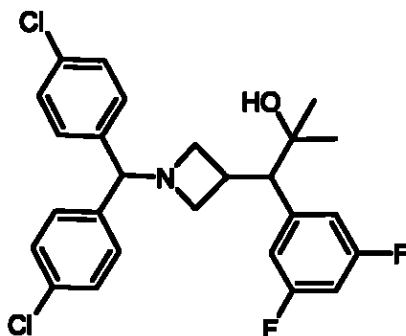
1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)acetona

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]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

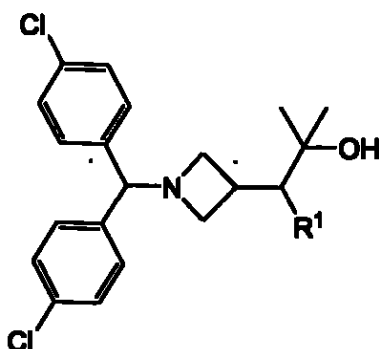
Se añadió lentamente a una solución de 230 mg (0,5 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)acetona en 10 ml de THF una solución de 0,42 ml (1,25 mmol) de cloruro de metilmagnesio (solución 3,0 M en THF) a -78°C y se agitó durante 1 h. Se lavó la mezcla de reacción a 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]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol racémico como un sólido blanco. Se separaron los enantiómeros mediante una columna quiral (columna OJ con hexanos / alcohol etílico); RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,06 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,29 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,74 (d, 1H, $J = 10,7\text{Hz}$), 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

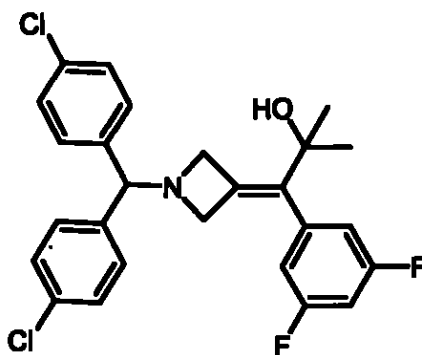
Se prepararon los siguientes compuestos usando los procedimientos descritos en las preparaciones 4, 6 a 8 y ejemplos 1 a 3, partiendo del acetato de arilo o heteroarilo sustituido de forma apropiada.

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

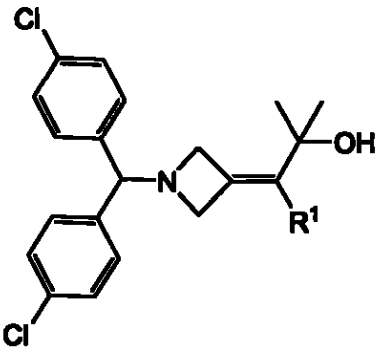
gota a gota otros 3,1 ml de la solución 1 M de metillitio en éter y se agitó la solución a -78° C durante 30 minutos. Se desactivó la reacción mediante adición de agua y se repartió la mezcla entre éter y agua. Se lavó el extracto acuoso con éter y se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, 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 (CDCl₃) 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 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 476 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

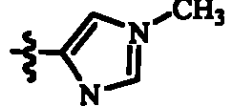
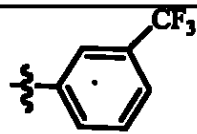
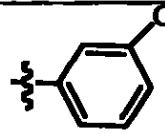
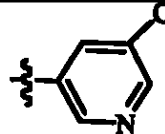
10

EJEMPLO 9

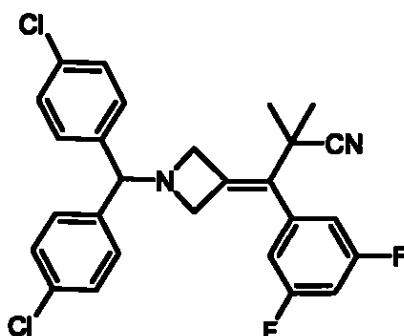
Partiendo de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidín}(3-fluorofenil)acetato (como en la preparación 4) se prepararon los siguientes mediante el procedimiento del ejemplo 8



Ejemplo	Nombre	R ¹	Espectro de masas m/e
9	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidín-3-ilidén}-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] azetidín-3-ilidén}-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] azetidín-3-ilidén}-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] azetidín-3-ilidén}-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] azetidín-3-ilidén}-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 35Cl, 35Cl); 446 (M+1 35Cl, 37Cl)
15	1-{1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-ilpropan-2-ol		442 (M+1 35Cl, 35Cl); 444 (M+1 35Cl, 37Cl)
16	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol		506 (M+1 35Cl, 35Cl); 508 (M+1 35Cl, 37Cl)
17	3-{1-[1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden]-2-hidroxi-2-metilpropil}benzonitrilo		463 (M+1 35Cl, 35Cl); 465 (M+1 35Cl, 37Cl)
18	5-{1-[1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden]-2-hidroxi-2-metilpropil}nicotinonitrilo		464 (M+1 35Cl, 35Cl); 466 (M+1 35Cl, 37Cl)

EJEMPLO 19

3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo5 **Etapla 1:** **3-{[Metoxi(metil)amino]carbonil}azetidin-1-carboxilato de *tert*-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

- 10 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).

Etapas 2: 3-(3,5-Difluorobenzil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió una solución de 1,19 g (4,87 mmol) de 3-[[metoxi(metil)amino]carbonil] azetidin-1-carboxilato de *tert*-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).

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

Se agitó una solución de 400 mg (1,35 mmol) de 3-(3,5-difluorobenzil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-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).

Etapas 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).

Etapas 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 ul (0,928 mmol) de isobutironitrilo en 2 ml de THF una solución de 370 ul (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

208

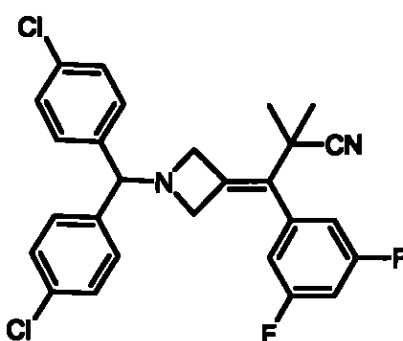
se agitó la solución durante 5 h a -60°C hasta -50°C . Se añadió una solución de 2 ml de NH_4Cl saturado para desactivar la reacción y se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de éter y se lavó con 5 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante

- 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).

Etapas 6: 3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}-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 oxícloruro 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
- 15 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-ilidén}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

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

Se añadió a una solución de 2,11 (4,45 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidín-3-ilidén}(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

- 25 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).

Etapas 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

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

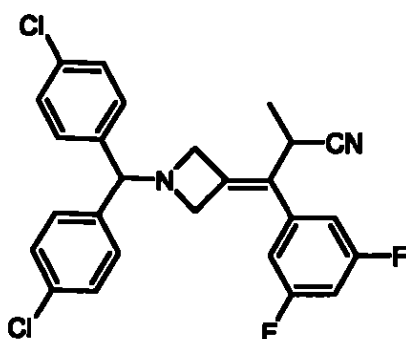
15

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



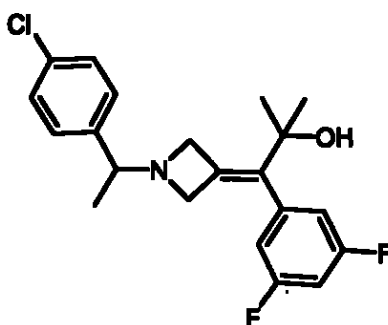
3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

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]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

10

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

Se añadió a una solución de 0,405 g (1 mmol) de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil) azetidin-3-iliden]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]azetidin-3-iliden}(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 $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-Et}_3\text{N}$ (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).

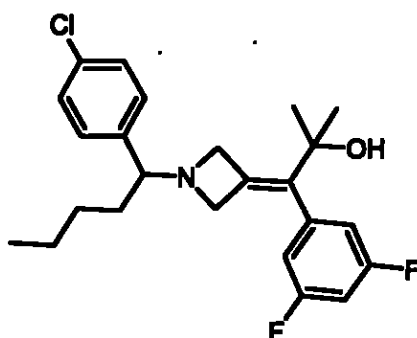
10

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 $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-Et}_3\text{N}$ (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).

20

EJEMPLO 23



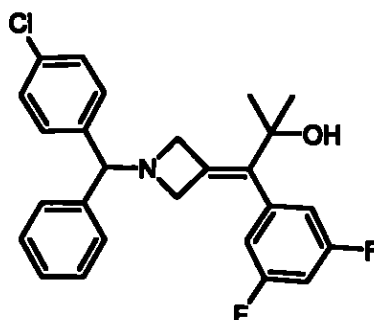
25

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

Etapas 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 (CDCl_3) 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

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

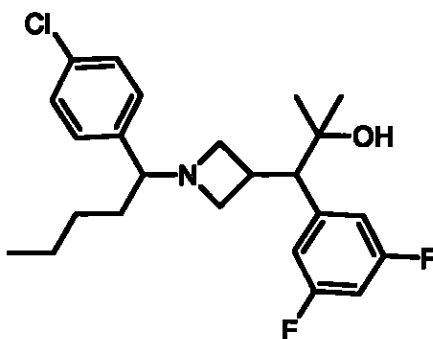
Se enfrió una solución de 0,044 g (0,1 mmol) de {1-[(4-clorofenil)(fenil)metil] azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 5 ml de éter seco hasta -78° C en nitrógeno. A esto se añadió 0,45 ml de una solución 1 M de metililitio y se agitó la solución resultante a -78° C durante 30 minutos.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

25

una segunda alícuota de 0,45 ml de una solución 1 M de metilítio 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 Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de capa inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de CH₃CN-H₂O-Et₃N (20:80:0.1 a 60:40:0.1). Se reunieron las fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) 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 ³⁵Cl y 442 (M+1 ³⁷Cl).

10

EJEMPLO 25



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

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

15 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 H₂ 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

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

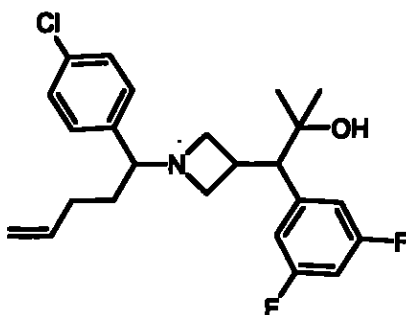
25 Se agitó una solución de 0,015 g (0,054 mmoles) de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil) acetato de metilo, 0,020 g (0,101 mmol) de 1-(4-clorofenil)pentan-1-ona y 0,015 ml (0,12 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió 0,050 g (0,237 mmol) de triacetoxibromhidruro de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se desactivó la reacción mediante adición de solución de K₂CO₃ 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

- 10 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 metillitio 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 metillitio 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; RMN¹ ($CDCl_3$) 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

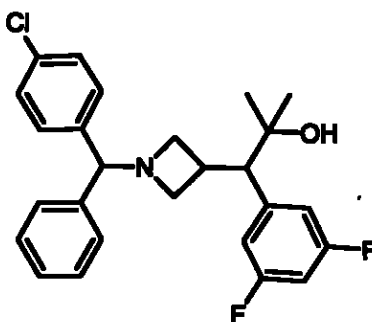


- 25 1-{1-[1-(4-Clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

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: RMN¹ ($CDCl_3$)

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
 37Cl).

EJEMPLO 27



10 1-([1-[(4-Clorófenil)(fenil)metil]azetidín-3-il]-1-(3,5-difluorófenil)-2-metilpropan-2-ol

Etapas 1: 1-([1-[(4-Clorófenil)(fenil)metil]azetidín-3-il]-1-(3,5-difluorófenil)acetato de metilo

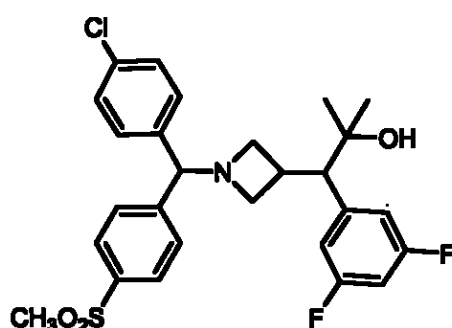
Se calentó una solución de 0,042 g (0,15 mmol) de 1-[bromo(fenil)metil]-4-clorobenceno, 0,028 g (0,1
 mmol) de azetidín-3-il(3,5-difluorófenil)acetato de metilo (ejemplo 25, etapa 1) y 0,298 g (0,3 mmol) de
 15 Cs_2CO_3 en 5 ml de acetonitrilo a 45°C durante 18 h. Se concentró la solución y se disolvió 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
 20 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 Etapas 2: 1-([1-[(4-Clorófenil)(fenil)metil]azetidín-3-il]-1-(3,5-difluorófenil)-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 metilitio 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 metilitio, 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).

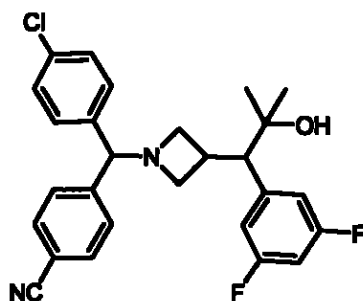
EJEMPLO 28



- 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

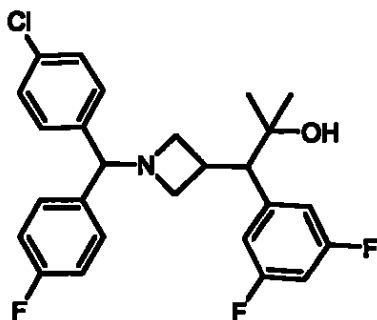


20

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).

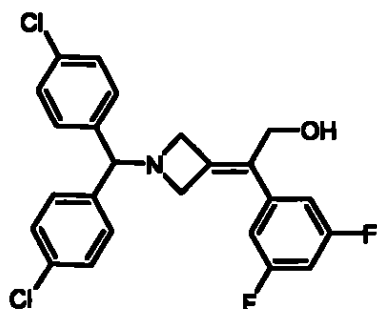
EJEMPLO 30



1-{1-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-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).

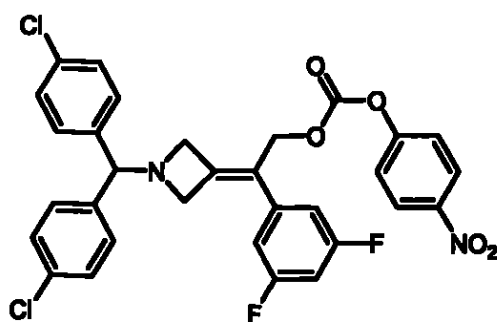
EJEMPLO 31



2-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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] azetidin-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. RMN¹ (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).

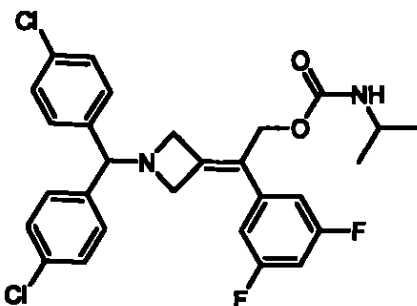
EJEMPLO 32



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 cloroformato 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: $m/e = 613$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 615 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

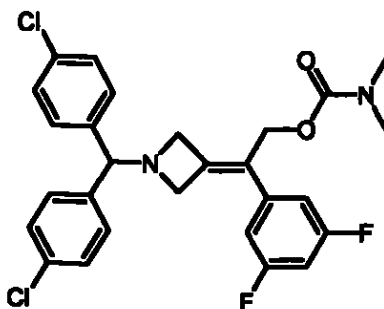
EJEMPLO 33



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, 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
- 20 de masas: $m/e = 531$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 533 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 34

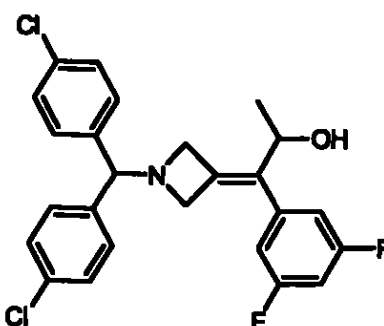


Dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

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

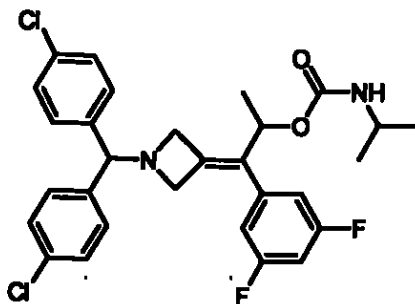
Etapas 1: {1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetaldehído

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

Se añadió lentamente a una solución de 805 mg (1,81 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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]azetidin-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).

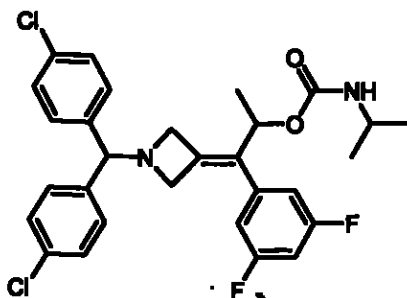
EJEMPLO 36



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

15 Etapa 1: 4-Nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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]azetidin-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).

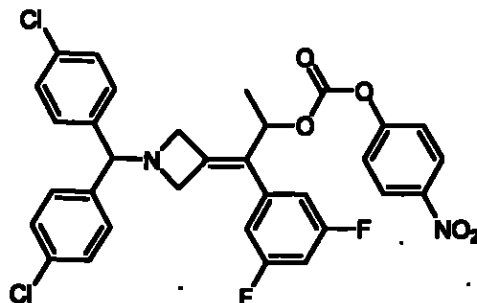


Etapas 2: Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

- 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: $m/e = 545$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 547 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

10

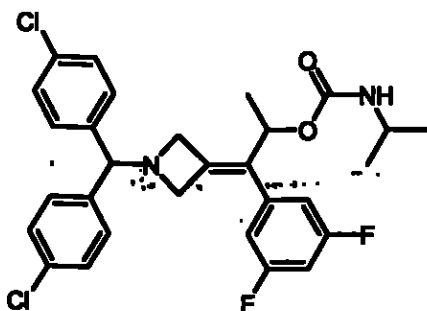
EJEMPLO 37



4-Nitrofenil-carbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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]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. Espectro de masas: $m/e = 627$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 629 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 38

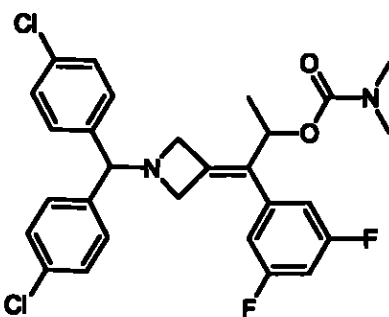


Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

Se añadió a una solución de 45 mg (0,073 mmol de 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-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: $m/e = 545$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 547 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

10

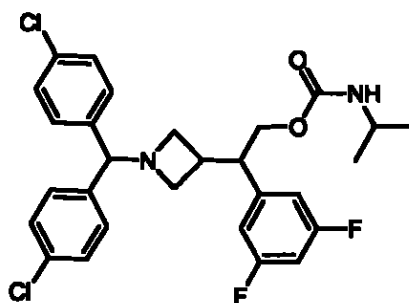
EJEMPLO 39



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

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

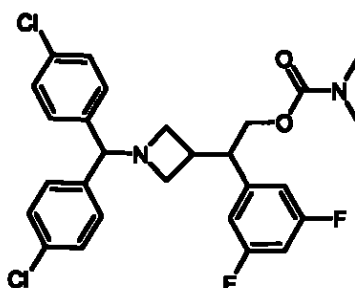
EJEMPLO 40



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

Preparado a partir de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidín-3-ilidén]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).

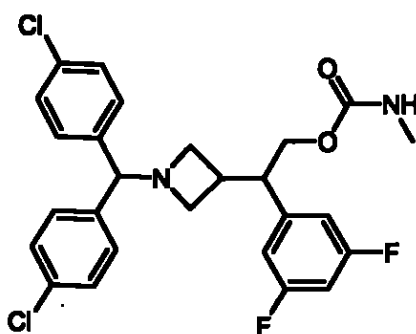
EJEMPLO 41



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

Preparado a partir de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidín-3-ilidén]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

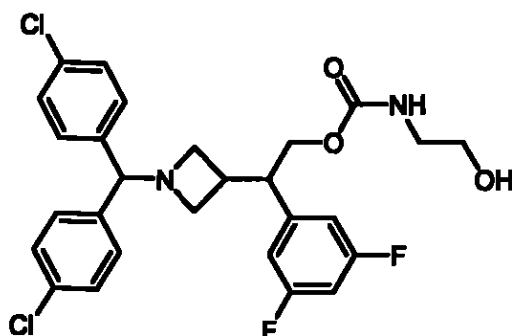


Metilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

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

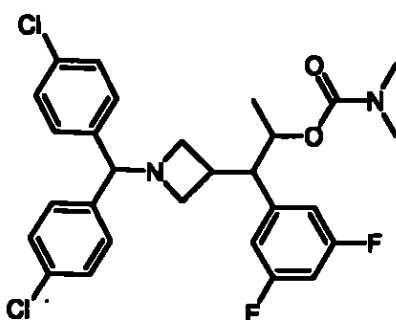


2-Hidroxietilcarbarnato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

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).

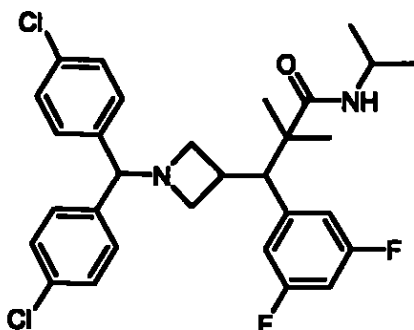
EJEMPLO 44



Dimetilcarbarnato 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).

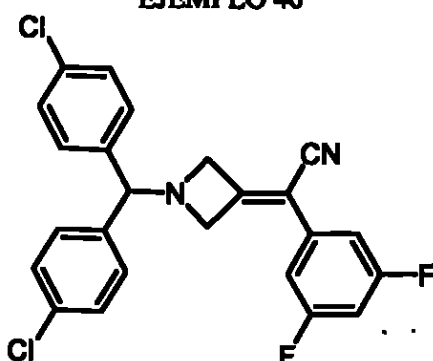
EJEMPLO 45



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).

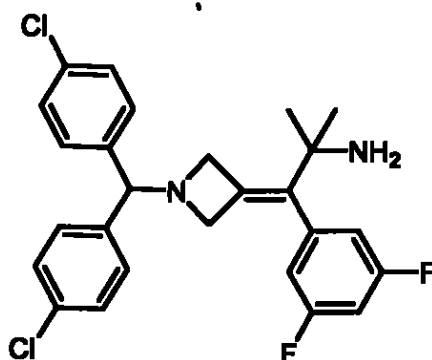
EJEMPLO 46



{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}(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).

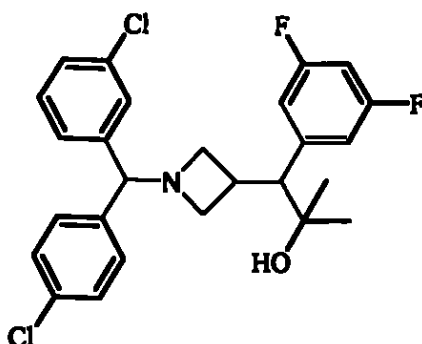
EJEMPLO 47



1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-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 metililitio 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]azetidin-3-iliden}(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

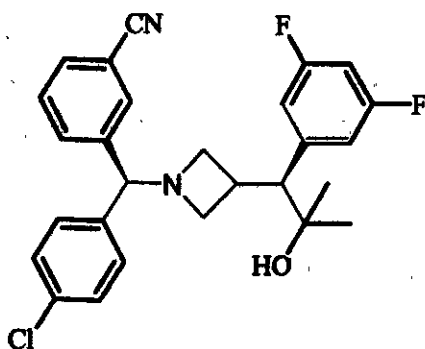


1-{1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

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 metililitio 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 metilitio 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, $J = 7,5\text{Hz}$), 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: $m/e = 408$.

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

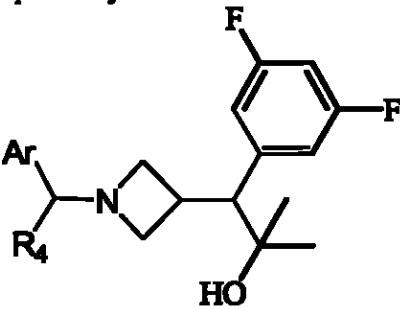
Se agitó una solución de la amina bruta de la etapa 3 y 6,51 g (20 mmol) de Cs_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark pequeña. Después de 15 minutos se añadió 4,6 g (15 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y se calentó 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

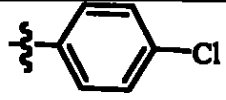
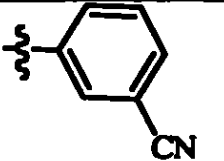
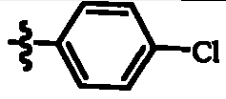
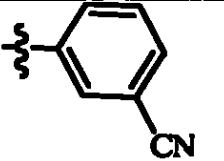
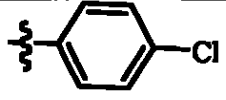
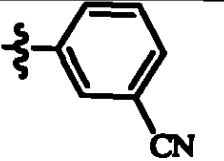
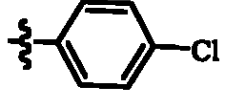
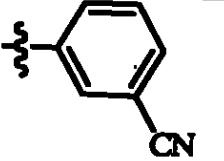
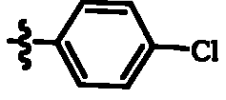
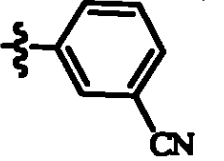
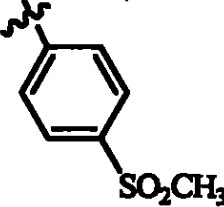
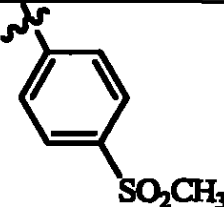
EJEMPLOS 50-69

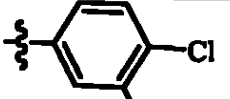
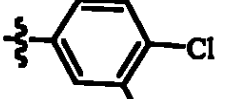
Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de los correspondientes ésteres de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 48 y 49.



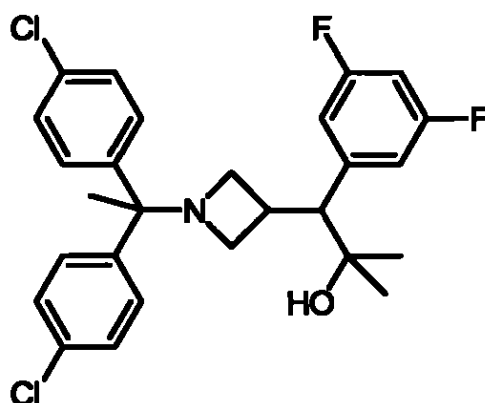
10

Ejemplo	Nombre	Ar	R4	Espectro de masas m/e
50	1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol			408 (M+1)
51	1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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]azetidin-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]azetidin-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]azetidin-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+1, 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+1, 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)

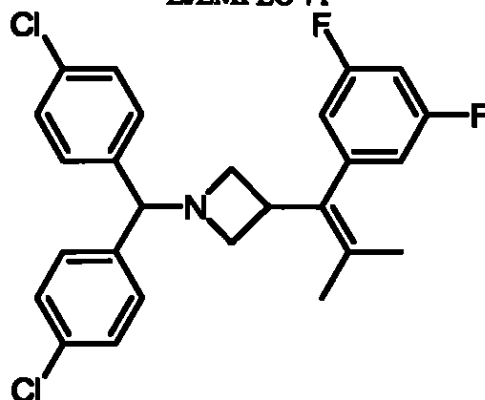
EJEMPLO 70



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 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 48; espectro de masas: $m/e = 490$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl); 492 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

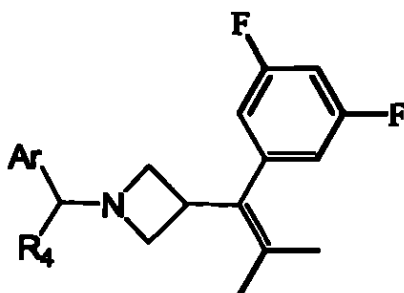
EJEMPLO 71



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

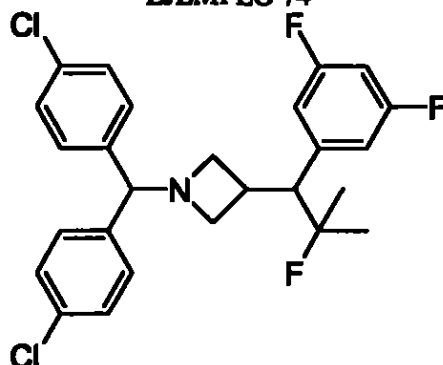
Se añadió a una solución de 47 mg (0,099 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol en 0,5 ml de CH_2Cl_2 52 μl (0,395 mmol) de DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) y se agitó la solución durante 2 h a -78°C . Luego se añadió a la mezcla de reacción 10 ml de éter y 3 ml de NaHCO_3 acuoso. Se ajustó el pH a 8-9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (3 veces, 10ml 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 hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ^1H (CDCl_3) 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: $m/e = 458$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 460 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

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]azetididin-1-il}metil)benzonitrilo			449 (M+1, 35Cl); 451 (M+1, 37Cl)

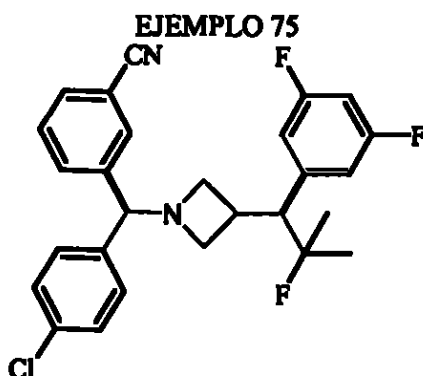
EJEMPLO 74



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]azetidín-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)

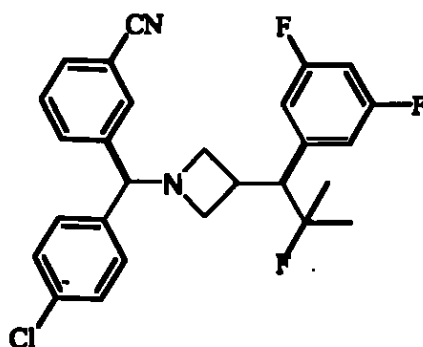


3-((*S*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

- 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 tere-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



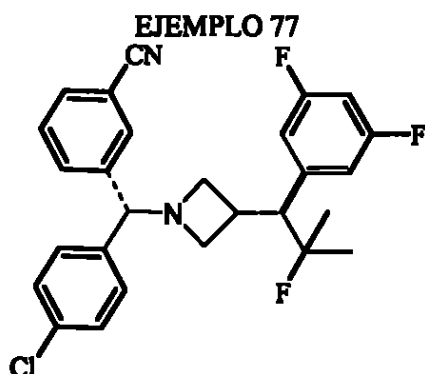
3-((*S*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

- 20 Etapas 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

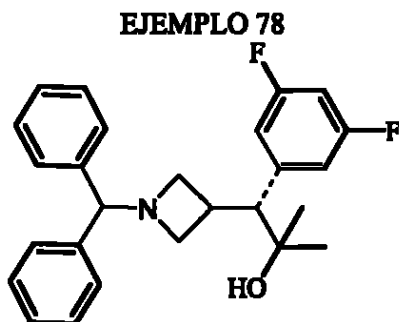
- luego una solución de 28,75 g (70,6 mmoles) de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]acetato de metilo en 100 ml de THF seco durante 30 minutos, a una velocidad tal que se mantiene la temperatura por debajo de -60°C . Se dejó agitar la mezcla a -78°C durante 1 h, luego se descompuso el 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 **Etapas 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.
- 20 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 **Etapas 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
- 30 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 **Etapas 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; RMN¹ (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).



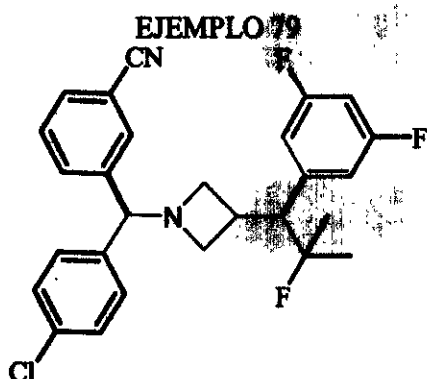
3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Elución adicional de la columna ultrarrápida de la etapa 4 del ejemplo 76 dio el compuesto del título como un sólido blanco; RMN¹ (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).



(1R)-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 (-); RMN¹ (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).



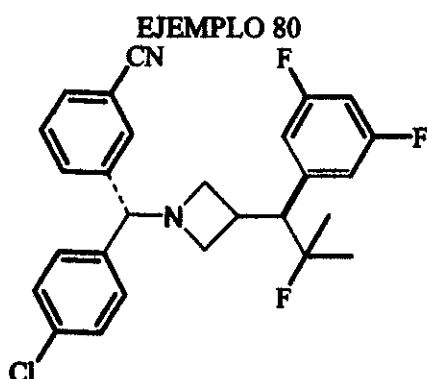
3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzonitrilo

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

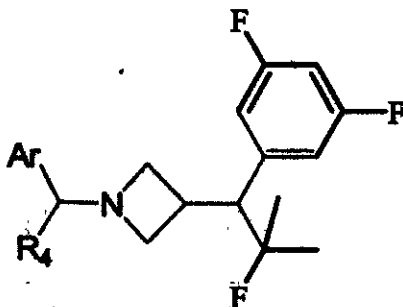
Se agitó una solución de la amina bruta de la etapa 1 y 3,4 g (1,1 mmol) de Cs_2CO_3 en 10 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark pequeña. Después de 15 minutos, se añadió 2,3 g (7,5 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y se calentó 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}Cl) y 471 ($M+1$, ^{37}Cl).



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

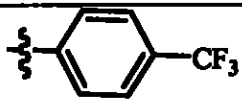
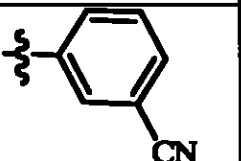
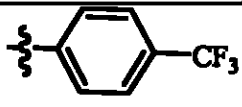
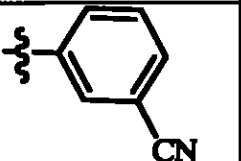
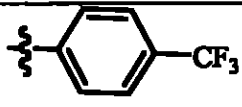
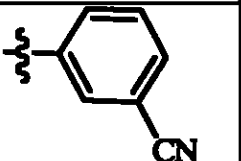
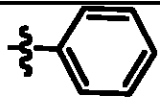
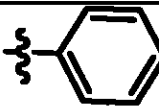
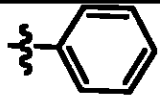
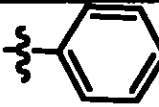
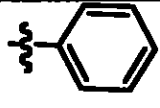
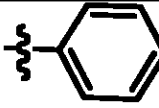
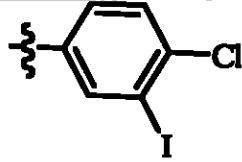
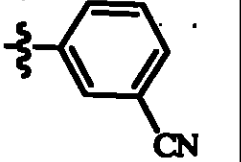
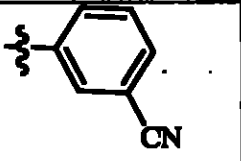
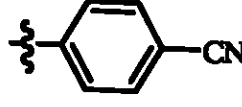
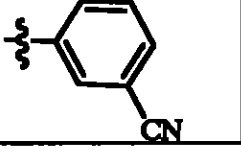
Elución adicional de la columna de la etapa 4 del ejemplo 79 dio el compuesto del título y el diastereómero producto que eluye más lento; RMN ¹ (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m,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

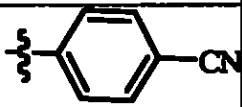
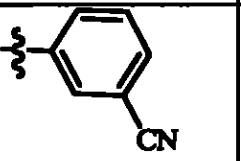
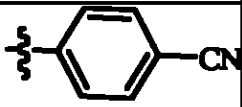
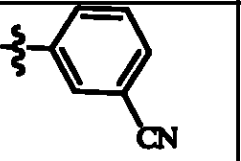
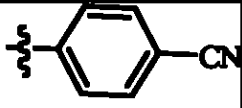
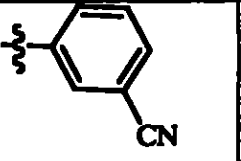
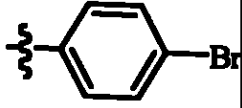
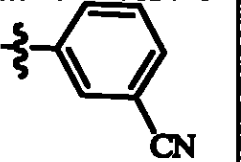
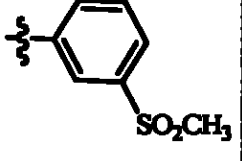
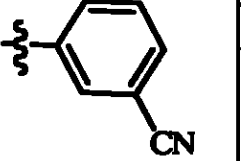
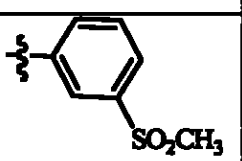
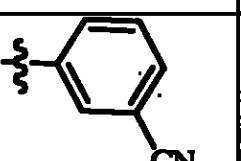
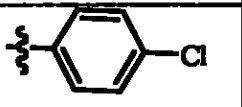
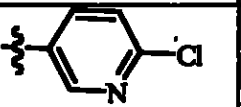
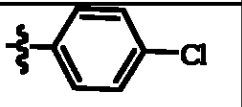
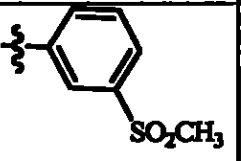
Ejemplos 81-108

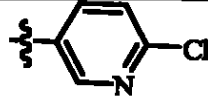
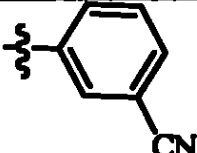
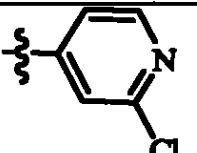
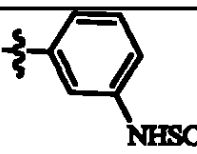
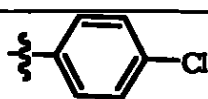
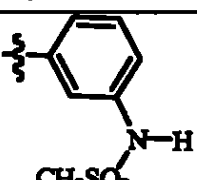
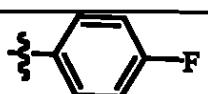
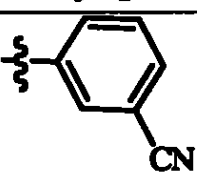
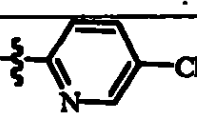
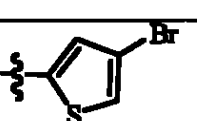
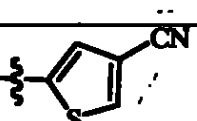


Se prepararon los siguientes análogos usando los procedimientos descritos en los ejemplos 72, 73, 74 y 77.

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-hidroxi-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-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			469 (M+1, ³⁵ Cl) y 471 (M+1, ³⁷ Cl)

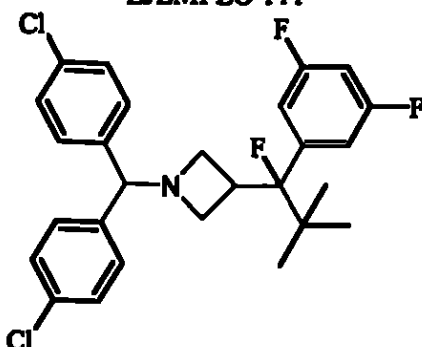
	il}metil}benzonitrilo			
83	3-{{3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzonitrilo			502 (M+1)
84	3-{{(R)-[3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzonitrilo			502 (M+1)
85	3-{{(S)-[3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[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 35Cl, 35Cl); 481 (M+1 35Cl, 37Cl)
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,

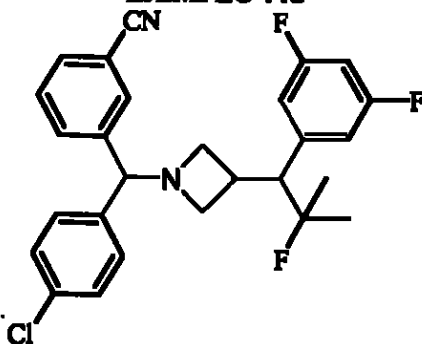
Se añadió a una solución de 80 mg (0,163 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (2) en 1 ml de CH₂Cl₂, 86 µl (0,653 mmol) de DAST y se agitó durante 1 h a -78°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió luego de nuevo otros 86 µl (0,653 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

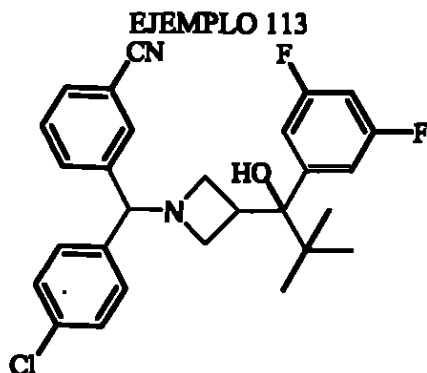
Elusión adicional de la columna del ejemplo 110 dio el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,895 (s, 9H), 2,39 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 492 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 494 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 112

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

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-difluorobenzoil)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).

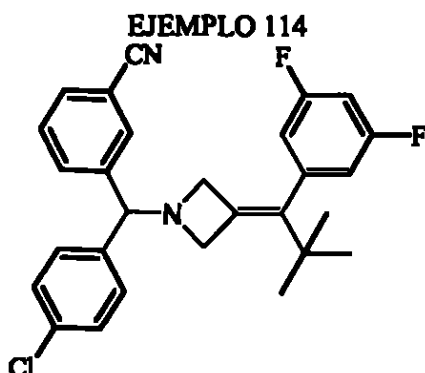
Etapas 2 1-azetidin-3-il-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol

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: $m/e = 238$ ($M+1$).

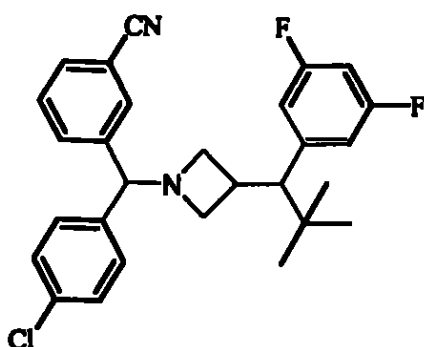
Etapas 3 **3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo**

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 *tert*-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 *tert*-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);

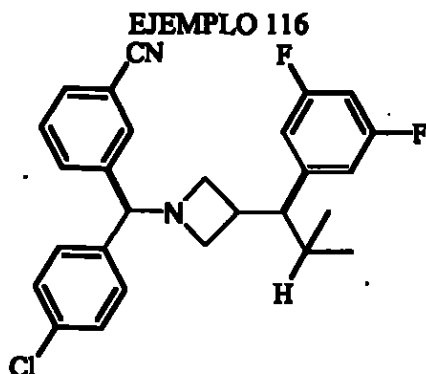
Etapas 2 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidina

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 *tert*-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: $m/e = 390$ ($M+1$).

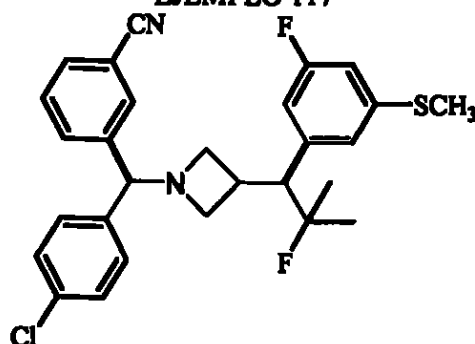
Etapas 3 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidina

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: $m/e = 226 (M+1)$

Etapla 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 $453 (M+1, ^{37}\text{Cl})$.

EJEMPLO 117



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

Etapla 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: $m/e = 438 (M+1)$.

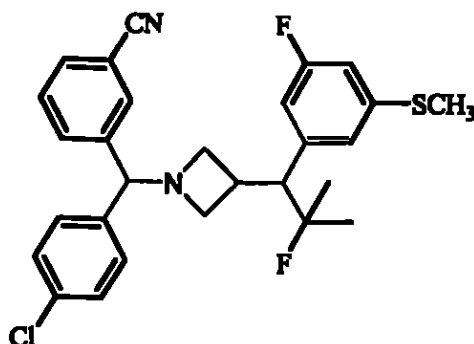
Etapla 2 3-[(1S)-2-Fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidina

Se eliminó el grupo benzhidrido 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-cloroctilo en 5 ml de THF seco como se describe en la etapa 1 del ejemplo 79 para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 272 (M+1)$.

Etapla 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 (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: $m/e = 497 (M+1, ^{35}\text{Cl})$; $499 (M+1, ^{37}\text{Cl})$

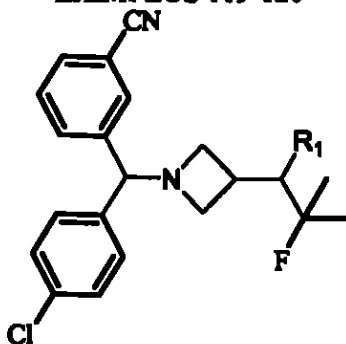
EJEMPLO 118



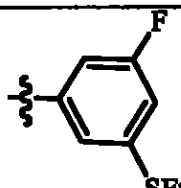
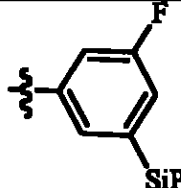
3-[(R)-(4-Clorofenil)(3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

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

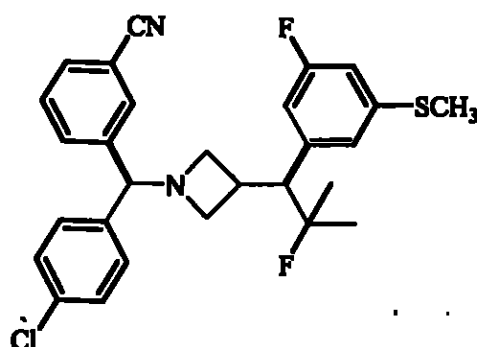
EJEMPLOS 119-120



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.

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)

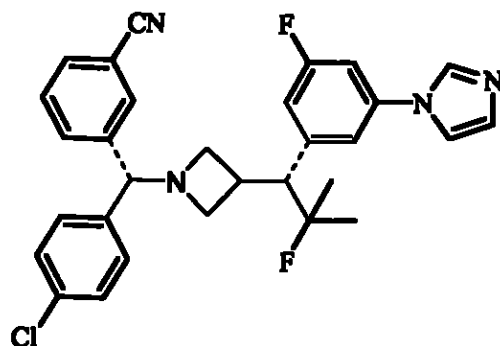
EJEMPLO 121



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

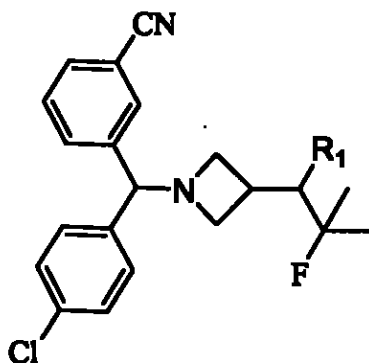


3-[(R)-(4-Clorofenil)(3-((1R)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil)azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

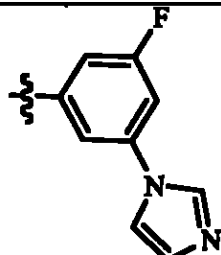
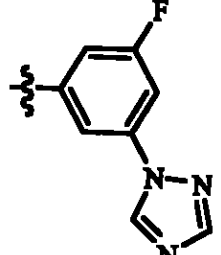
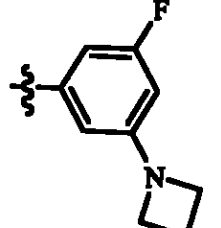
- Se agitó una mezcla de 90 mg (0,192 mmoles) de 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 17 mg (0,25 mmoles) de imidazol y 40 mg (0,288 mmoles) de K₂CO₃ en 1,5 ml de DMSO a 150° C en un microondas (con enfriamiento). Después de 4 h,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

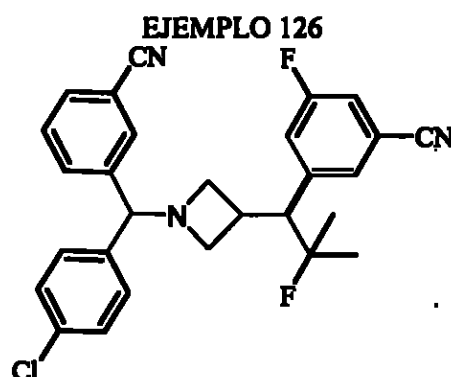
EJEMPLOS 123-125

- Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-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	R1	Espectro de masas m/e
---------	--------	----	-----------------------

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

Etapla 1 (2R)-(3-Bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)-3-hidroxi]azetidin-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 cetona acetal; espectro de masas: m/e = 498 (M+1, ⁷⁹Br), 500 (M+1, ⁸¹Br)

Etapla 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: $m/e = 480$ ($M+1$, ^{79}Br), 482 ($M+1$, ^{81}Br)

Etapas 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: $m/e = 482$ ($M+1$, ^{79}Br), 484 ($M+1$, ^{81}Br).

Etapas 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: $m/e = 468$ ($M+1$, ^{79}Br), 470 ($M+1$, ^{81}Br).

Etapas 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: $m/e = 468$ ($M+1$).

Etapas 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: $m/e = 470$ ($M+1$, ^{79}Br), 472 ($M+1$, ^{81}Br).

Etapas 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: $m/e = 304$ ($M+1$, ^{79}Br), 306 ($M+1$, ^{81}Br).

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

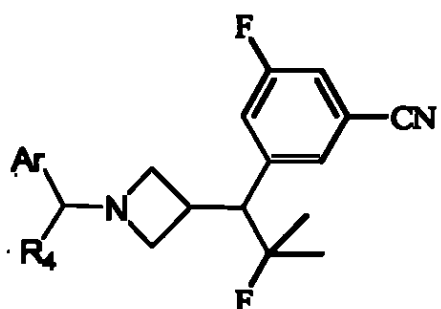
- Se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 79 excepto que se usó diisopropiletilamina en lugar de Cs_2CO_3 ; espectro de masas: $m/e = 529$ ($M+1$, ^{35}Cl , ^{79}Br), 531 ($M+1$, ^{35}Cl , ^{81}Br y ^{37}Cl , ^{79}Br), 576 ($M+1$, ^{35}Cl , ^{81}Br).

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

- 35 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 $\text{Zn}(\text{CN})_2$, 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

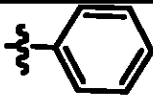
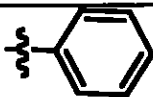
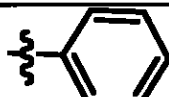
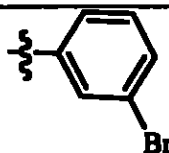
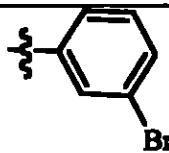
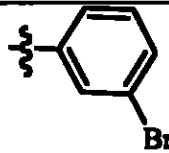
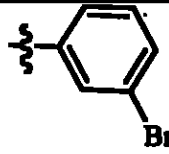
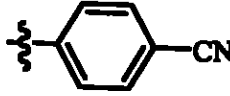
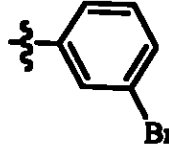
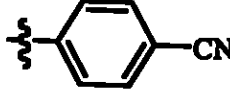
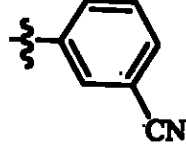
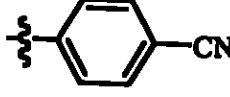
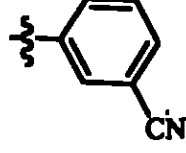
calentó la solución a 140° C durante 17 h. Se concentró la solución a alto vacío y luego se repartió entre 20 ml de éter, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con dos porciones de 20 ml de éter – acetato de etilo 1:1. Se secaron las capas orgánicas 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).

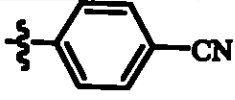
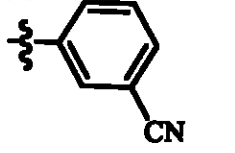
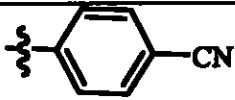
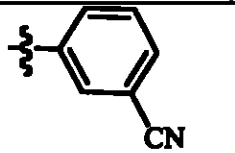
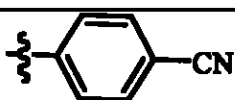
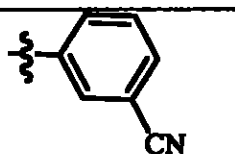
EJEMPLOS 127-143



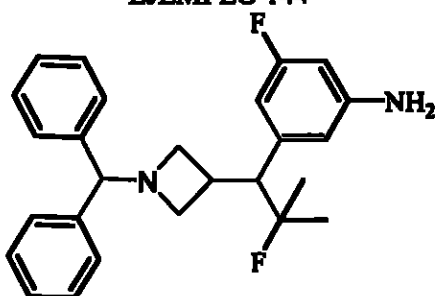
10 Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 126.

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

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

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

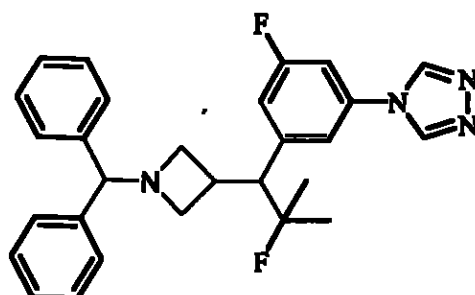
EJEMPLO 144

(3-{1-[1-(Difenilmetil)azetidin-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

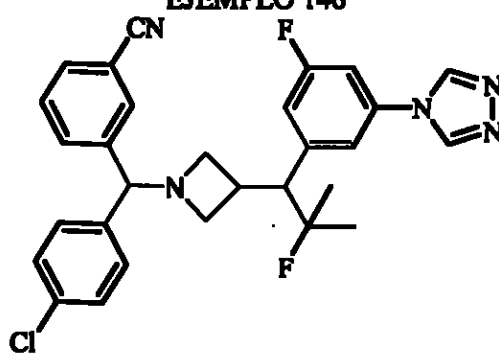
254



4-(3-{1-[1-(Difenilmetil)azetidin-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)azetidin-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}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

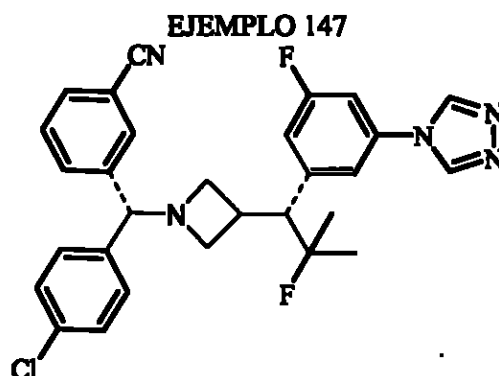
- Etapas 1** Clorhidrato de 4-[3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-4H-1,2,4-triazol

- Se agitó una mezcla de 190 mg (0,41 mmoles) de 4-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-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 trituró 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).

Etapas 2 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

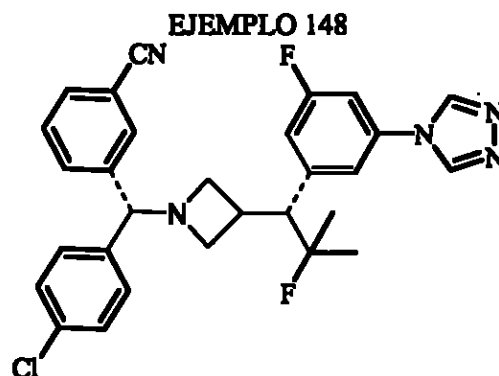
Se calentó a reflujo una muestra de 135 mg (0,41 mmoles) de clorhidrato de 4-[3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-4*H*-1,2,4-triazol, 211 mg (0,62 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y 181 μ l (1,025 mmoles) de diisopropiletilamina en 5 ml de CH_3CN seco durante 3 h. Se concentró la solución y se disolvió el residuo en 20 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de NaHCO_3 .

- 5 Se separaron las capas y la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 -EtOAc- NH_3 (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

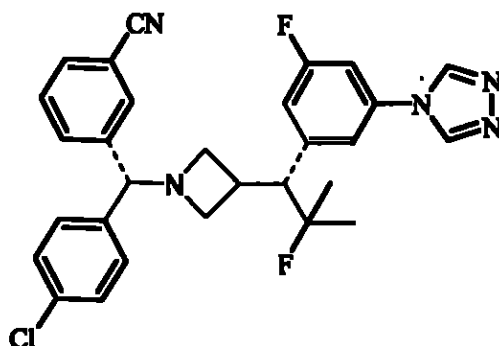
Se purificó el producto de la etapa 3 del ejemplo 146 en una columna ChiralPak AK usando isopropanol – heptano al 20% para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 518$ (M+1).



15 3-[(*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

- 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).

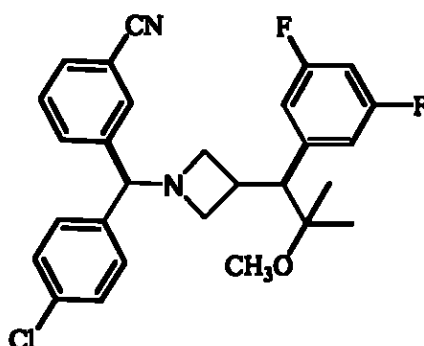
EJEMPLO 149



3-[(*R*)-(4-Clorofenil)(3-[(*1R*)-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: $m/e = 518 (M+1)$.

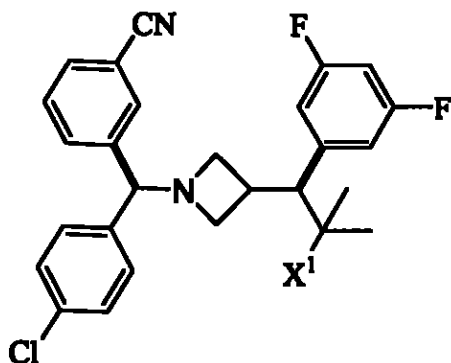
EJEMPLO 150



3-[(*S*)-(4-Clorofenil)(3-[(*1S*)-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-[(*1S*)-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



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

Ejemplo	Nombre	X¹	Espectro de masas m/e
151	(2S)-2-{1-[(S)-(4-Clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletil dimetilcarbamato		538 (M+1, 35Cl); 540 (M+1, 37Cl)
152	3-[(S)-{3-[(1S)-2-(Aliloxi)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzonitrilo		507 (M+1, 35Cl); 509 (M+1, 37Cl)
153	[(2S)-2-{1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil] azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletoxi]acetato de terc-butilo		581 (M+1, 35Cl); 583 (M+1, 37Cl)

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

262

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.

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.

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 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 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 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 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 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

30

35

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

Sujetos

- 5 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

- 10 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

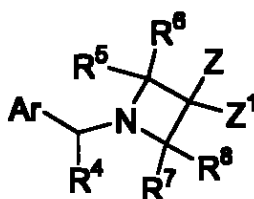
- 15 Se usa un equipo para suspensión por la cola automatizado (TSE Systems, Bad Homburg, Alemania) con un soporte para suspensión por la cola conectado a una célula de carga lineal de precisión. Se inserta un centímetro de la cola del ratón en el soporte para suspensión por la cola y se sujeta con cinta 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.

20 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:



5

(I)

en la que:

Ar se selecciona de:

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

10

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;

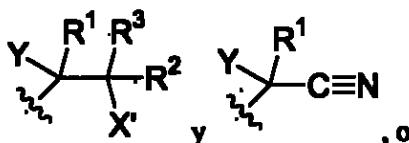
15

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;

20

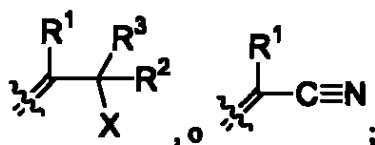
R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, alquilo C 1-6, no sustituido o sustituido con R^b, y alquenilo C2-6, no sustituido o sustituido con R^b;

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



25

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 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 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,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, y
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) hidroxí,
- (3) alquilo C₁-3,
- (4) fluoro,
- (5) alquilo C₁-3,
- (6) trifluorometilo, y
- (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,

- 5
- (2) alquilo C₁-8, 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,
 - (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,
- 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:

- 20
- (1) halógeno,
 - (2) N(R^c)(R^f),
 - (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:

- 35
- (1) halógeno,
 - (2) -OR¹⁰,
 - (3) -CF₃,
 - (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:

- 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,
- (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

cuatro 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,
- (4) alcoxi C1-4,
- (5) arilo,
- (6) arilalquilo C1-4,
- (7) hidroxilo,
- (8) CF_3 ,
- (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) $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo C1-4}$,
- (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
- (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 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) 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,
 (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-oxi,
 (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-oxi,
 (12) arilcarbonilo-oxi-, 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-oxi,
 (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-oxi,
 (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
 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.

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.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Ar se selecciona de:

- (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
- (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.

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
- (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.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R⁴ se selecciona de:

- (1) metilo,
- (2) n-butilo,
- (3) 3-butenilo,
- (4) fenilo,
- (5) 4-clorofenilo,
- (6) 4-fluorofenilo,
- (7) 3-cianofenilo,
- (8) 3-bromofenilo,
- (9) 4-trifluorometilfenilo,
- (10) 4-metilsulfonilfenilo,

- (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:

- (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.

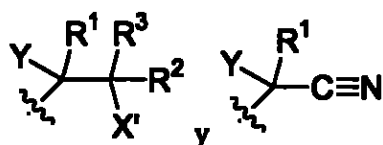
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R¹ es 3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil, 3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil, 3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil, 3,5-difluorofenilo, y 3-ciano-5-fluorofenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de:

- (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.

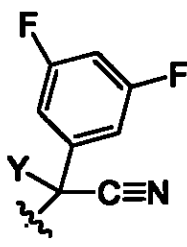
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y -NH₂, y Z¹ se selecciona de:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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 Z¹ 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.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Y es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

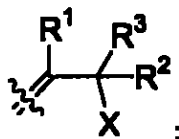
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que X' se selecciona de:

- (1) hidroxilo,
- (2) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, y metoxi,

- (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:
- (1) hidróxi,
 25 (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) $-C(O)CH_3$,
 5 (14) $-C(O)OH$,
 (15) $-C(O)OCH_3$,
 (16) $-C(O)N(CH_3)_2$,
 (17) $-C(O)NH-CH(CH_3)_2$,
 (18) $-NHS(O)_2C(CH_3)_3$,
 10 (19) NH_2 ,
 (20) $-N(CH_3)_2$,
 (21) $-NH-CH(CH_3)_2$
 (22) $-OC(O)CH_3$,
 (23) $-OC(O)N(CH_3)_2$, y
 15 (24) $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

18. Un compuesto seleccionado de:

- (1) {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol;
 20 (2) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)acetona;
 (3) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (4) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (5) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (6) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenil]propan-2-ol;
 25 (7) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-2-metil-1-piridin-3-ilpropan-2-ol;
 (8) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (9) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (10) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (11) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 30 (12) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-metil-1-piridin-3-ilpropan-2-ol;
 (13) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-metil-1-tien-3-ilpropan-2-ol;
 (14) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-metil-1-tien-2-ilpropan-2-ol;
 (15) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-metil-1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilpropan-2-ol);
 35 (16) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol;

- (17) 3-(1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-hidroxi-2-metilpropil)benzonitrilo;
- (18) 5-(1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinonitrilo;
- (19) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- 5 (20) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- (21) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (22) 1-{1-[1-(4-clorofenil)etil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 10 (23) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (24) 1-{1-[(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (25) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (26) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 15 (27) 1-{1-[(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (28) 1-{1-[(4-clorofenil)(4-metilsulfonilfenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (29) 4-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 20 (30) 1-{1-[(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (31) 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol;
- (32) carbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etil 4-nitrofenilo;
- 25 (33) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (34) dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (35) 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol;
- 30 (36) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (37) 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (38) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-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-(metilsulfonil)fenil]metil]azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 5 (61) (1*RS*)-1-(1-[(*RS*)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonil)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-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (77) 3-((*R*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-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-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;

- (80) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- (81) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- 5 (82) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-idroxi-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- (83) 3-{[3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il]}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzotriolo;
- (84) 3-((R)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il})[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzotriolo;
- 10 (85) 3-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il})[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzotriolo;
- (86) 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- (87) 3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- 15 (88) 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- (89) 3-((R)-(4-cloro-3-iodofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- (90) 3-((4-cianofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- 20 (91) 3-((S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- (92) 3-((R)-(4-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- (93) 3-((S)-(4-cianofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- 25 (94) 3-((R)-(4-cianofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- (95) 4-((3-bromofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)benzotriolo;
- 30 (96) 3-((R)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il})[3-(metilsulfonil)fenil]metil}benzotriolo;
- (97) 3-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il})[3-(metilsulfonil)fenil]metil}benzotriolo;
- (98) 2-cloro-5-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil)piridina;
- 35

- (99) 1-((4-clorofenil)[3-(metilsulfonil)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) 1-{1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (111) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-idroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (112) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 25 (113) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (114) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 30 (115) 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo;
- (116) 3-[(R)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo;
- (117) 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-[3-(etiltio)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo;
- 35

- (118) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(isopropiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (119) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 5 (120) 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;
- (121) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (122) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 10 (123) 3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3-azetidin-1-il-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo;
- (124) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 15 (125) 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (126) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (127) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 20 (128) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (129) 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- (130) 3-{(1*S*)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- 25 (131) 3-{(1*R*)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- (132) 3-(1-{1-[(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (133) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 30 (134) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*R*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (135) 3-[(1*S*)-1-{1-[(*R*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 35 (136) 3-[(1*R*)-1-{1-[(*S*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;

- (137) 3-(1-{1-[(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (138) 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 5 (139) 3-((1RS)-1-{1-[(R)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (140) 3-((1R)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (141) 3-((1S)-1-{1-[(R)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 10 (142) 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)amina
- (143) 4-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol;
- (144) 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;
- 15 (145) 3-[(R)-(4-clorofenil)(3-((1R)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil)azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (146) 3-[(SR)-(4-clorofenil)(3-((1RS)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil)azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 20 (147) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metoxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (148) dimetilcarbamato de (2S)-2-{1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletilo;
- (149) 3-[(S)-{3-[(1S)-2-(aliloxi)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo; y
- 25 (150) [(2S)-2-{1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletoxi]acetato de *terc*-butilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 19. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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,
 35 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol,

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

3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-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,

5 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

10 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.

15

282

Traducción Oficial N° 11-28-208

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en inglés, el cual para identificación lleva el sello de
Iber A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de
Justicia, República de Colombia.

APOSTILLE

(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. En ejercicio de su investidura como NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. Y porta el sello/firma de BARBAR ANN COZZI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. Certificado en TRENTON, NEW JERSEY
6. Fecha: Noviembre 15, de 2005
7. Por John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. Certificado N° A 244114
9. Sello/ timbre
10. Firma: (ilegible)

N. del T. Hay un emblema dorado "Seal of The State of New Jersey"


IBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

282

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 NOV 28 A 11:49

Jefe de Delegaciones
SANTAFE DE BOGOTA O.C.

24873-1
Tobar Espino
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CERTIFICACION

YO, MARGARET M. DOUGHERTY, por la presente juro que la fotocopia adjunta de Traspaso y Convenio U.S. Caso N° 21336Y, titulado "DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS", es una copia, fiel, verdadera y completa del documento original por el cual yo tengo la responsabilidad de custodia.

Firma: Margaret M. Dougherty, Funcionario Senior

Firmada y jurada en mi presencia el día siete (7) de Octubre del año 2005.

Firma (ilegible)

N. del T.: hay un sello de tinta y un sello seco en relieve: BARBARA ANN COZZI, Notario Público de New Jersey. La comisión expira Nov. 30, 2008.

Expediente de Abogado Número 21336Y PATENTE

TRASPASO Y CONVENIO

Por un valor recibido, nosotros, **ROBERT K. BAKER, JIANMING BAO, SHOUWU MIAO, y KATHLEEN M. RUPPRECHT**

de 92 KENIL WORTH BULEVARD, CRANFORD, NJ 07016; 2299 STOCKER LANE, SCOTCH PLAINS, NJ 07076; 295 PRESTWICK WAY, EDISON, NJ 08820; y 710 SPRINGFIELD AVENUE, CRANFORD 07016, respectivamente,

por el presente vendemos, asignamos y transferimos a **MERCK & CO., Inc.**, una corporación del Estado de New Jersey, con sede social en Lincoln Avenue,

ciudad de Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, derechohabientes y representantes legales, nuestro derecho pleno, título e interés, para todos los países, en y para ciertas invenciones relacionadas con "DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS" descritos en una solicitud para Patentes bajo el Expediente de Abogado Número 21336Y y en la solicitud (s) Serie No. 60/477.850 registrada el 06/11/2003; y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de La Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes que pueden concederse por ella, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisiones, reediciones y continuaciones de dicha solicitud para Patentes, incluyendo cualquier aplicación extranjera derivada de la misma, equivalente a la misma o reivindicando prioridad de la misma.

Nosotros solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para las invenciones se expidan a dicho cesionario, sus sucesores, derechohabientes, y representantes legales, o a los candidatos que él puede designar.

Nosotros aceptamos que, ante su petición, sin cargo a dicho cesionario pero a su coste, firmaremos todos los documentos, prestaremos los juramentos válidos, y efectuaremos todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para afianzar y mantener las Patentes para las invenciones en cualquiera y en todos los países y por investir el título al mismo en dicho cesionario, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales o candidatos.

Nosotros pactamos con dicho cesionario, sus sucesores, derechohabientes y representantes legales, que los derechos y propiedades traspasados mediante

el presente, están exentos y libres de cualquier gravamen, y que nosotros tenemos el derecho pleno para traspasar el mismo, cómo se ha expresado en el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro Representante Legal, CATHERINE D. FITCH, o un abogado con Poder de Representación en esta solicitud, de dicha MERCK & CO., INC., para insertar la Serie N°, y la Fecha de Registro de dicha solicitud, cuando sea conocida.

Firmado en RAHWAY, NJ este día ocho (8) de Junio de 2004

Firma (ilegible) ROBERT K. BAKER

Firma (ilegible) JIANMING BAO

Firma (ilegible) SHOUWU MIAO

Firma (ilegible) KATHLEEN M. RUPPRECHT

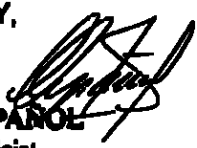
CERTIFICACION NOTARIAL

ESTADO DE NEW JERSEY)

CONDADO DE UNION) SS

Personalmente comparecieron ante mi: ROBERT K. BAKER, JIANMING BAO, SHOUWU MIAO, y KATHLEEN M. RUPPRECHT, a quienes conozco y reconozco cómo las personas que formalizaron el documento anterior y reconocieron que firmaron el mismo en un acto libre y voluntario, este día ocho (8) de Junio, 2004.

N. del T.: hay un sello de tinta: ANITA G. BROWN, NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY, la comisión expira 04/06/2009.


ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

APOSTILLE

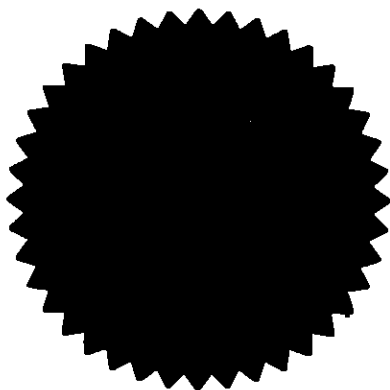
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF NOVEMBER 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A244114
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



Colombia

I, **MARGARET M. DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of:
U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21336Y, entitled "SUBSTITUTED 3-ALKYL AND 3-
ALKENYL AZETIDINE DERIVATIVES", is a true, correct, and complete copy of the original document
for which I have custodial responsibility.


MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 1st day of October, 2005.


NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

Foreign Case No.: 21336Y



PATENT

Attorney Docket Number 21336Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, ROBERT K. BAKER, JIANMING BAO, SHOUWU MIAO, and KATHLEEN M. RUPPRECHT

of 92 KENILWORTH BOULEVARD, CRANFORD, NJ 07016; 2299 STOCKER LANE, SCOTCH PLAINS, NJ 07076;
295 PRESTWICK WAY, EDISON, NJ 08820; and 710 SPRINGFIELD AVENUE, CRANFORD 07016, respectively,

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue,
City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all
countries, in and to certain inventions relating to

SUBSTITUTED 3-ALKYL AND 3-ALKENYL AZETIDINE DERIVATIVES

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21336Y and in application(s) Serial No. 60/477,850
filed on 06/11/2003 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial
Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and
continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming
priority thereof.

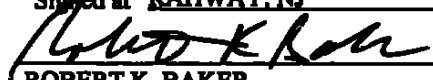
We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal
representatives, or to such nominees as it may designate.

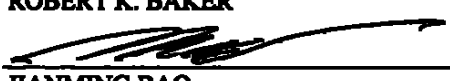
We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful
oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any
and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed
are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, CATHERINE D. FITCH or an attorney with Power of Attorney in this application,
of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at RAHWAY, NJ this 8th day of June, 2004.


ROBERT K. BAKER


JIANMING BAO


SHOUWU MIAO


KATHLEEN M. RUPPRECHT

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this _____ day of _____.

Notary Public

PATENT

Attorney Docket Number 21336Y

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, ROBERT K. BAKER, JIANMING BAO, SHOUWU MIAO, and KATHLEEN M. RUPPRECHT

of 92 KENILWORTH BOULEVARD, CRANFORD, NJ 07016; 2299 STOCKER LANE, SCOTCH PLAINS, NJ 07076;
295 PRESTWICK WAY, EDISON, NJ 08820; and 710 SPRINGFIELD AVENUE, CRANFORD 07016, respectively,

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue,
City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all
countries, in and to certain inventions relating to

SUBSTITUTED 3-ALKYL AND 3-ALKENYL AZETIDINE DERIVATIVES

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21336Y and in application(s) Serial No. 60/477,850
filed on 06/11/2003 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial
Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and
continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming
priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal
representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful
oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any
and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed
are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, CATHERINE D. FITCH or an attorney with Power of Attorney in this application,
of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at RAHWAY, NJ this 8th day of June, 2004.


ROBERT K. BAKER


JIANMING BAO


SHOUWU MIAO


KATHLEEN M. RUPPRECHT

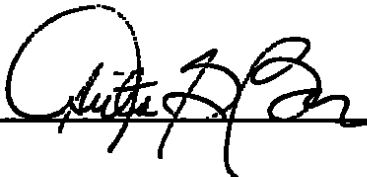
ASSIGNMENT AND AGREEMENT

STATE OF NEW JERSEY }
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named ROBERT K. BAKER, JIANMING BAO, SHOUWU MIAO, and KATHLEEN M. RUPPRECHT

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 8th day of June, 2004.

ANITA G. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 4/4/2009


Notary Public

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05123378 00000000 Folios: 293
Fecha (MM): 2005-12-05 17:53:09
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [X] 110
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha 01/01 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia