



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-124364

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "NUEVOS COMPUESTOS DE AZETIDINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/12 ; A61K 31/541

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. -7 DIC. 2005

p

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05124364 00000000

Folios: 163

Fecha (AMB): 2003-12-07 17:11:38

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-02-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

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,
Bogotá, Colombia

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: JOHANSSON, Anders y PERSSON, Joachim.

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000901Fecha: 09/08/04Publicación Internacional No. WO 2004/110344 A3Fecha: 23/12/04

⑥

Título (54) "NUEVOS COMPUESTOS DE AZETIDINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE
SE

(32) Fecha

13/08/03
19/12/03

(31) Número de Solicitud

0301744-9
0303493-1

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 88.690Fecha: 17-11-05

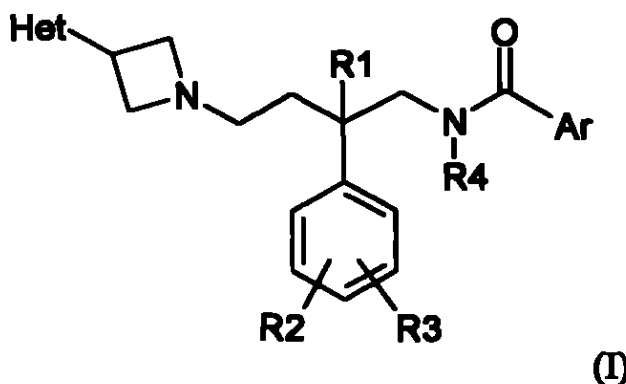
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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 examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita 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, Capitulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo capitular de Modificaciones a las reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05124364 00000000 Folios: 163
Fecha (AMB): 2005-12-07 17:11:30
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT.: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,690
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

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	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.

2

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

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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.

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 y los registros, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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.

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.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 and registrations, 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 additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all 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.

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

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

(ss

(ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
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.

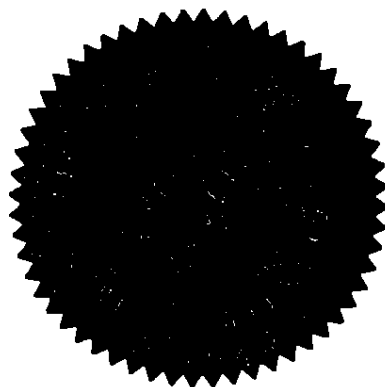
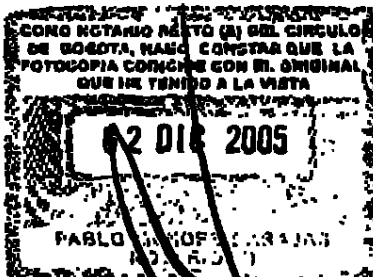
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
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 he is the a
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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 articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
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.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



5

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Hailg Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/empreinte de

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No **G479981**

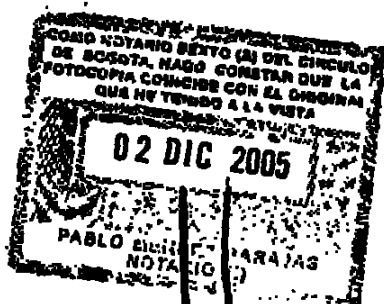
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
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/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

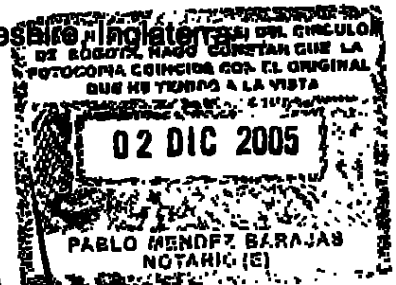
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

7

APOSTILLA

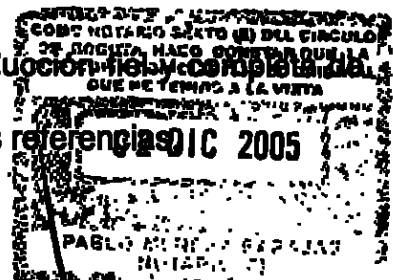
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erksørdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

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



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

7

NOTAS ASUME
 2-36
 NOTAS ASUME

250159
 Martha Arcey
 NOTARIO PUBLICO
 NOTARIO PUBLICO

COMO NOTARIO SEYU (N) DEL CIRCULO
 DE ALCANTARA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE ME TIENEN A LA VISTA
 02 DIC 2005
 PABLO M. MORALES
 NOTARIO

Folios 9, 10 y 11
 Extracto y folios



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software Personalizado S de RL

8

Expediente No		No de Folio
Item	05/24364 No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Sobre Sin Documento		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000901

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC7: C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 403/14,
C07D 413/04, C07D 413/14, A61K 31/541, 31/54, A61P 11/00, 25/28, 25/00, 9/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI-DATO, EPO-INTERNO, PAJ, CHEM.ABS.DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 13, Edición 13, Julio 7, 2003, A. Roderick MacKenzie et al: "4-Amino-2-(aril)-butilbenzamidias y sus análogos impedidos conformacionalmente. Antagonistas potentes de la neuroquinina-2 (NK2) humana" páginas 2211-2215 ---	1-32
X	WO 0020003 A1 (ZENECA LIMITED), Abril 13 de 2000 (13.04.2000) ---	1-32
X	WO 0002859 A1 (ZENECA LIMITED), Enero 20 de 2000 (20.01.2000) ---	1-32

☒ 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 particular

'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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

7 de Octubre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02-12-2004

Nombre y dirección de correo de ISA
Swedish Patent Office
Box 5035, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

EVA JOHANSSON/BS

Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000901

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0625509 A1 (ZENECA LIMITED), 23 de Noviembre de 1994 (23.11.1994) —	1-32
A	WO 0034243 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 15 de Junio de 2000 (15.06.2000)	1-23, 25-32
X	—	24
A	EP 0630887 A1 (ZENECA LIMITED), 28 de Diciembre de 1994 (28.12.1994) —	1-32
A	WO 9727185 A1 (PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY), 31 de Julio de 1997 (31.07.1997) —	1-32
A	US 6013652 A (MACCOSS ET AL), 11 de Enero de 2000 (11.01.2000) —	24
A	WO 9610568 A1 (MERCK & CO., INC.), 11 de Abril de 1996 (11.04.1996) — —	24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000901
Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 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: ver hoja extra 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: Las reivindicaciones 28-29 se relacionan con métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia o métodos de diagnóstico. 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 ítem 3 de la primera hoja)	
Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así: La Autoridad de Búsqueda Internacional considera que hay dos invenciones cubiertas por las reivindicaciones indicadas como sigue: I: Reivindicaciones: 1-32 dirigidas a novedosos derivados azetidina y el intermediario con fórmula (IV) para aquellos compuestos. .../... 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.: 1-23, 24 en parte, 25-32 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.	

Casilla II.2

Practicados en el cuerpo humano o animal (PCT Regla 39.1 (iv)). Sin embargo, se ha ejecutado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos o composiciones.

Casilla III

Mencionado en la reivindicación 24

II: La reivindicación 24 está dirigida al Intermediario con formula (VI) para aquellos compuestos mencionados en la reivindicación.

La ISA (ABI) ha realizado una búsqueda parcial que se relaciona con la invención I mencionada anteriormente.

Se invita al solicitante a pagar un monto adicional para las invenciones II como se listaron anteriormente.

Se ha considerado que la presente solicitud contiene dos invenciones que no están relacionadas de forma que formen un solo concepto inventivo general, como lo requieren las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 PCT por las siguientes razones:

La invención I está relacionada con compuestos terapéuticos novedosos con formula I, que son antagonistas del receptor de neuroquinina y los intermediarios con formula (IV) y (V).

La invención II se relaciona con diferentes intermediarios.

Con el fin de cumplir con los requerimientos de unidad de invención, es necesario que los compuestos intermediarios estén íntimamente interconectados con los productos finales. Tal conexión íntima requiere que la parte estructural esencial del producto final sea incorporada por el compuesto intermediario. Sin embargo, la presente solicitud carece de un solo concepto inventivo general con base en el principio anterior, cayendo cada una bajo su propio concepto inventivo restringido.

Como ambos problemas y soluciones son técnicamente tan diferentes, no se puede formular un solo concepto general con base en las características técnicas de las invenciones. En consecuencia, los requerimientos de la Regla 13.1 PCT no se cumplen.

Se investigó bajo la Regla 13.2 si cualquier característica adicional ya sea en las reivindicaciones o derivable de la descripción, podría ser considerada como la misma o la característica correspondiente y que podría considerarse como una característica técnica especial que establezca una relación técnica entre los (dos) grupos de invenciones. En particular se investigó si... (eventuell samband mellan de olika uppfinningarna).

No se identificaron tales características.

En consecuencia, los dos grupos de invenciones no están tan enlazados como para formar un solo concepto inventivo general como lo requiere la Regla 13.1 PCT.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000901

14

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0020003 A1	13/04/2000	AT 230598 T	15/01/2003
		AU 4637899 A	01/02/2000
		AU 6111099 A	26/04/2000
		BR 9912013 A	10/04/2001
		BR 9914333 A	26/06/2001
		CA 2336806 A	20/01/2000
		CA 2344807 A	13/04/2000
		CN 1309638 T	22/08/2001
		CN 1322134 T	14/11/2001
		DE 69904847 D,T	02/10/2003
		EP 1097137 A	09/05/2001
		EP 1119355 A,B	01/08/2001
		SE 1119355 T3	
		GB 9821703 D	00/00/0000
		GB 9914886 D	00/00/0000
		GB 9922519 D	00/00/0000
		ID 24739 A	00/00/0000
		ID 25749 A	00/00/0000
		IL 140770 D	00/00/0000
		IL 142048 D	00/00/0000
		JP 2002520316 T	09/07/2002
		JP 2002526410 T	20/08/2002
		NO 20010151 A	05/03/2001
		NO 20011766 A	05/06/2001
		US 6365602 B	02/04/2002
		US 6500818 B	31/12/2002
		WO 0002859 A	20/01/2000
		ZA 200102658 A	01/07/2002
		GB 9905238 D	00/00/0000

17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000901

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0002859	A1	20/01/2000	AU	4637899	A	01/02/2000
				BR	9912013	A	10/04/2001
				CA	2336806	A	20/01/2000
				CN	1309638	T	22/08/2001
				EP	1097137	A	09/05/2001
				GB	9814886	D	00/00/0000
				GB	9914886	D	00/00/0000
				ID	24739	A	00/00/0000
				IL	140770	D	00/00/0000
				JP	2002520316	T	09/07/2002
				NO	20010151	A	05/03/2001
				US	6365602	B	02/04/2002
				AU	767002	B	30/10/2003
				AU	6111199	A	26/04/2000
				BR	9915904	A	21/08/2001
				CA	2345133	A	13/04/2000
				CN	1322196	T	14/11/2001
				EP	1119551	A	01/08/2001
				EP	1433783	A	30/06/2004
				GB	9821699	D	00/00/0000
				GB	9922521	D	00/00/0000
				ID	25750	A	00/00/0000
				IL	142045	D	00/00/0000
				JP	2002526527	T	20/08/2002
				NO	20011765	A	07/06/2001
				NZ	510582	A	29/08/2003
				WO	0020389	A	13/04/2000
				ZA	200102651	A	01/07/2002
				AT	230598	T	15/01/2003
				AU	6111099	A	26/04/2000
				BR	9914333	A	26/06/2001
				CA	2344807	A	13/04/2000
				CN	1322134	T	14/11/2001
				DE	69904847	D,T	02/10/2003
				EP	1119355	A,B	01/08/2001
				SE	1119355	T3	
				GB	9821703	D	00/00/0000
				GB	9922519	D	00/00/0000
				ID	25749	A	00/00/0000
				IL	142048	D	00/00/0000
				JP	2002526410	T	20/08/2002
				NO	20011766	A	05/06/2001
				US	6500818	B	31/12/2002
				WO	0020003	A	13/04/2000
				ZA	200102658	A	01/07/2002
				GB	9909840	D	00/00/0000
EP	0625509	A1	23/11/1994	CA	2123636	A	18/11/1994
				DE	69404549	D, T	18/12/1997
				GB	9310066	D	00/00/0000
				JP	3394819	B	07/04/2003
				JP	6340624	A	13/12/1994
				US	5521199	A	28/05/1996

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000901

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0034243	A1	15/06/2000	AU	1667500	A	26/06/2000
				EP	1137637	A	04/10/2001
				GB	9826941	D	00/00/0000
				JP	2002531548	T	24/09/2002
				US	6403601	B	11/06/2002
EP	0630887	A1	28/12/1994	SE	0630887	T3	
				AT	182583	T	15/08/1999
				AU	673063	B	24/10/1996
				AU	6320394	A	15/12/1994
				CA	2124048	A	25/11/1994
				CN	1061977	B	14/02/2001
				CN	1098094	A	01/02/1995
				DE	69419667	D,T	06/04/2000
				DK	630887	T	06/03/2000
				ES	2135543	T	01/11/1999
				FI	942381	A	25/11/1994
				GB	9310713	D	00/00/0000
				GB	9409138	D	00/00/0000
				GR	3030875	T	30/11/1999
				HU	70445	A	30/10/1995
				HU	216845	B	28/09/1999
				HU	221295	B	28/09/2002
				HU	9401543	D	00/00/0000
				HU	9802402	D	00/00/0000
				IL	109734	A	24/09/1998
				IL	120895	A	24/09/1998
				JP	3140294	B	05/03/2001
				JP	6340625	A	13/12/1994
				NO	300325	B	12/05/1997
				NO	941906	A	25/11/1994
				NZ	260566	A	26/07/1996
				RU	2141947	C	27/11/1999
				TW	380135	B	00/00/0000
				US	5654299	A	05/08/1997

17 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000901

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9727185	A1	31/07/1997	AP	9700916	D	00/00/0000
				AT	218563	T	15/06/2002
				AU	692104	B	28/05/1998
				AU	1442297	A	20/08/1997
				AU	5772096	A	29/11/1996
				CA	2240964	A,C	31/07/1997
				DE	69713075	D, T	27/02/2003
				DK	888337	T	01/07/2002
				EP	0825993	A	04/03/1998
				EP	0888337	A, B	07/01/1999
				SE	0888337	T3	
				ES	2175328	T	16/11/2002
				GB	9601202	D	00/00/0000
				HR	970040	A	30/06/1998
				JP	3140063	B	05/03/2001
				JP	11505241	T	18/05/1999
				JP	11505271	T	18/05/1999
				PT	888337	T	30/09/2002
				US	6262075	B	17/07/2001
US	6013652	A	11/01/2000	NINGUNA			
WO	9610568	A1	11/04/1996	AU	702832	B	04/03/1999
				AU	3642995	A	26/04/1996
				CA	2199621	A	11/04/1996
				EP	0783498	A	16/07/1997
				JP	10508297	T	18/08/1998
				US	5607936	A	04/03/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 403/14,
C07D 413/04, C07D 413/14, A61K 31/541, 31/54 A61P 11/00, 25/28, 25/00, 9/00
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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI-DATA, EPO-INTERNAL, PAJ, 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	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 13, Issue 13, 7 July 2003, A. Roderick MacKenzie et al: "4-Amino-2-(aryl)-butylbenzamides and Their conformationally constrained analogues. Potent antagonists of the human neurokinin-2 (NK2) receptor", pages 2211-2215	1-32
X	WO 0020003 A1 (ZENECA LIMITED), 13 April 2000 (13.04.2000)	1-32
X	WO 0002859 A1 (ZENECA LIMITED), 20 January 2000 (20.01.2000)	1-32

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent not 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2004

Date of mailing of the international search report

02-12-2004

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

EVA JOHANSSON/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000901

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0625509 A1 (ZENECA LIMITED), 23 November 1994 (23.11.1994) --	1-32
A	WO 0034243 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 15 June 2000 (15.06.2000)	1-23, 25-32
X	--	24
A	EP 0630887 A1 (ZENECA LIMITED), 28 December 1994. (28.12.1994) --	1-32
A	WO 9727185 A1 (PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY), 31 July 1997 (31.07.1997) --	1-32
A	US 6013652 A (MACCOSS ET AL), 11 January 2000 (11.01.2000) --	24
A	WO 9610568 A1 (MERCK & CO., INC.), 11 April 1996 (11.04.1996) -- -----	24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
SE2004/000901

Box No. 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:
2. ☒ Claims Nos.: 28-29
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:
Claims 28-29 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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:

The International Search Authority considers that there are two inventions covered by the claims indicated as follows:

I: Claims: 1-32 directed to novel azetidine derivatives and the intermediate with formula (IV) for those compounds

.../...

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.: 1-23, part 24, 25-32

Remark on Protest

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

20

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
SE2004/000901

Box II.2

practiced on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
SE2004/000901

Box III

mentioned in claim 24

II: Claim 24 directed to the intermediate with formula (VI) for those compounds mentioned in the claim

The ISA has carried out a partial search which relates to invention I mentioned above.

The applicant is invited to pay an additional fee for of the inventions II as listed above.

The present application has been considered to contain two inventions which are not linked such that they form a single general inventive concept, as required by Rules 13.1, 13.2 and 13.3 PCT for the following reasons:

Invention I relates novel therapeutical compounds with formula I, which are neurokinin-receptor antagonists and the intermediates with formula (IV) and (V).

Invention II relates to different intermediates.

In order to fulfil the requirements of unity of invention, it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate compound. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of the subjects listed above, each falling under its own restricted inventive concept.

As both problems and solutions are technically so different, no single general concept can be formulated based on the technical features of the inventions. Consequently, the requirements of Rule 13.1 PCT are not met.

It was investigated under Rule 13.2 if any further features, either in the claims or derivable from the description, could be considered as a same or corresponding feature and which could be considered a special technical feature establishing a technical link between the (two) groups of inventions. In particular it was investigated if *-(eventuellt samband mellan de olika uppfinningarna)*.

No such features were identified.

Consequently, two groups of inventions are not so linked as to form a single general inventive concept as required by Rule 13.1 PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000901

WO	0020003	A1	13/04/2000	AT	230598	T	15/01/2003
				AU	4637899	A	01/02/2000
				AU	6111099	A	26/04/2000
				BR	9912013	A	10/04/2001
				BR	9914333	A	26/06/2001
				CA	2336806	A	20/01/2000
				CA	2344807	A	13/04/2000
				CN	1309638	T	22/08/2001
				CN	1322134	T	14/11/2001
				DE	69904847	D,T	02/10/2003
				EP	1097137	A	09/05/2001
				EP	1119355	A,B	01/08/2001
				SE	1119355	T3	
				GB	9821703	D	00/00/0000
				GB	9914886	D	00/00/0000
				GB	9922519	D	00/00/0000
				ID	24739	A	00/00/0000
				ID	25749	A	00/00/0000
				IL	140770	D	00/00/0000
				IL	142048	D	00/00/0000
				JP	2002520316	T	09/07/2002
				JP	2002526410	T	20/08/2002
				NO	20010151	A	05/03/2001
				NO	20011766	A	05/06/2001
				US	6365602	B	02/04/2002
				US	6500818	B	31/12/2002
				WO	0002859	A	20/01/2000
				ZA	200102658	A	01/07/2002
				GB	9905238	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000901

WO	0002859	A1	20/01/2000	AU	4637899	A	01/02/2000
				BR	9912019	A	10/04/2001
				CA	2336806	A	20/01/2000
				CN	1309638	T	22/08/2001
				EP	1097137	A	09/05/2001
				GB	9814886	D	00/00/0000
				GB	9914886	D	00/00/0000
				ID	24739	A	00/00/0000
				IL	140770	D	00/00/0000
				JP	2002520316	T	09/07/2002
				NO	20010151	A	05/03/2001
				US	6365602	B	02/04/2002
				AU	767002	B	30/10/2003
				AU	6111199	A	26/04/2000
				BR	9915904	A	21/08/2001
				CA	2345133	A	13/04/2000
				CN	1322196	T	14/11/2001
				EP	1119551	A	01/08/2001
				EP	1433783	A	30/06/2004
				GB	9821699	D	00/00/0000
				GB	9922521	D	00/00/0000
				ID	25750	A	00/00/0000
				IL	142045	D	00/00/0000
				JP	2002526527	T	20/08/2002
				NO	20011765	A	07/06/2001
				NZ	510582	A	29/08/2003
				WO	0020389	A	13/04/2000
				ZA	200102651	A	01/07/2002
				AT	230598	T	15/01/2003
				AU	6111099	A	26/04/2000
				BR	9914333	A	26/06/2001
				CA	2344807	A	13/04/2000
				CN	1322134	T	14/11/2001
				DE	69904847	D,T	02/10/2003
				EP	1119355	A,B	01/08/2001
				SE	1119355	T3	
				GB	9821703	D	00/00/0000
				GB	9922519	D	00/00/0000
				ID	25749	A	00/00/0000
				IL	142048	D	00/00/0000
				JP	2002526410	T	20/08/2002
				NO	20011766	A	05/06/2001
				US	6500818	B	31/12/2002
				WO	0020003	A	13/04/2000
				ZA	200102658	A	01/07/2002
				GB	9909840	D	00/00/0000
EP	0625509	A1	23/11/1994	CA	2123636	A	18/11/1994
				DE	69404549	D,T	18/12/1997
				GB	9310066	D	00/00/0000
				JP	3394819	B	07/04/2003
				JP	6340624	A	13/12/1994
				US	5521199	A	28/05/1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000901

WO	0034243	A1	15/06/2000	AU	1667500	A	26/06/2000
				EP	1137637	A	04/10/2001
				GB	9826941	D	00/00/0000
				JP	2002531548	T	24/09/2002
				US	6403601	B	11/06/2002
EP	0630887	A1	28/12/1994	SE	0630887	T3	
				AT	182583	T	15/08/1999
				AU	673063	B	24/10/1996
				AU	6320394	A	15/12/1994
				CA	2124048	A	25/11/1994
				CN	1061977	B	14/02/2001
				CN	1098094	A	01/02/1995
				DE	69419667	D,T	06/04/2000
				DK	630887	T	06/03/2000
				ES	2135543	T	01/11/1999
				FI	942381	A	25/11/1994
				GB	9310713	D	00/00/0000
				GB	9409138	D	00/00/0000
				GR	3030875	T	30/11/1999
				HU	70445	A	30/10/1995
				HU	216845	B	28/09/1999
				HU	221295	B	28/09/2002
				HU	9401543	D	00/00/0000
				HU	9802402	D	00/00/0000
				IL	109734	A	24/09/1998
				IL	120895	A	24/09/1998
				JP	3140294	B	05/03/2001
				JP	6340625	A	13/12/1994
				NO	300325	B	12/05/1997
				NO	941906	A	25/11/1994
				NZ	260566	A	26/07/1996
				RU	2141947	C	27/11/1999
				TW	380135	B	00/00/0000
				US	5654299	A	05/08/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000901

WO	9727185	A1	31/07/1997	AP	9700916	D	00/00/0000
				AT	218563	T	15/06/2002
				AU	692104	B	28/05/1998
				AU	1442297	A	20/08/1997
				AU	5772096	A	29/11/1996
				CA	2240964	A,C	31/07/1997
				DE	69713075	D,T	27/02/2003
				DK	888337	T	01/07/2002
				EP	0825993	A	04/03/1998
				EP	0888337	A,B	07/01/1999
				SE	0888337	T3	
				ES	2175328	T	16/11/2002
				GB	9601202	D	00/00/0000
				HR	970040	A	30/06/1998
				JP	3140063	B	05/03/2001
				JP	11505241	T	18/05/1999
				JP	11505271	T	18/05/1999
				PT	888337	T	30/09/2002
				US	6262075	B	17/07/2001

US	6013652	A	11/01/2000	NONE
----	---------	---	------------	------

WO	9610568	A1	11/04/1996	AU	702832	B	04/03/1999
				AU	3642995	A	26/04/1996
				CA	2199621	A	11/04/1996
				EP	0783498	A	16/07/1997
				JP	10508297	T	18/08/1998
				US	5607936	A	04/03/1997

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Diciembre 23 de 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/110344 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 417/12, 417/14, 401/04, 403/04, 403/14, 413/04, 413/14, A61K 31/541, 31/54, A61P 11/00, 25/28, 25/00, 9/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000901

(22) Fecha de Registro Internacional: Junio 9 de 2004..(09.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0301744-9 Junio 13 de 2003 (13.06.2003) SE
0303493-1 Diciembre 19 de 2003 (19.12.2003) SE

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): JOHANSSON, Anders [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). PERSSON, Joachim [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario, para cada tipo 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 se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (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).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente 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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

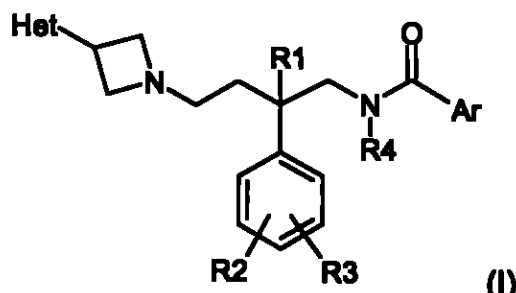
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional
17 de Febrero de 2005

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

(54) Título: "NUEVOS COMPUESTOS DE AZETIDINA"



(I)

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con un compuesto de formula general (I) en donde Het es un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno; R1 es hidrógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄; R2 y R3 es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno,

alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y ciano, siempre y cuando que R2 y R3 no puedan ser ambos hidrógeno; R4 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄; Ar es un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido, seleccionado de piridinilo, 1-naftilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; quinolinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; 1,3-benzodioxolilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-7-ilo; 1-benzo[b]tiofen-3-ilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; y indan-4-ilo; o Ar es un fenilo sustituido; o un enantiómero de este o cualquier sal de este; con una composición farmacéutica que contiene dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con los procesos para la preparación de los compuestos de formula I y a nuevos intermediarios usados en la preparación de estos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/110344 A3

(51) International Patent Classification: C07D 417/12,
417/14, 401/04, 403/04, 403/14, 413/04, 413/14, A61K
31/541, 31/54, A61P 11/00, 25/28, 25/00, 9/00

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000901

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0301744-9 13 June 2003 (13.06.2003) SE
0303493-1 19 December 2003 (19.12.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): JOHANSSON, An-
ders [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). PERSSON, Joachim [SE/SE]; AstraZeneca R
& D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(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, GH, GM, GR, 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, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, GR, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (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 patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

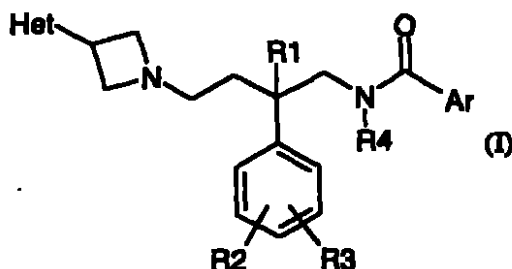
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
17 February 2005

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: NEW AZETIDINE COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention relates to a compound of
the general formula (I) wherein Het is an optionally substituted
4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic ring having at least one
nitrogen atom; R1 is hydrogen, hydroxy, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄
cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl or C₂-C₄ alkynyl; R2 and R3 is each
and independently selected from hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄
cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ alkoxy, halogen
and cyano, provided that R2 and R3 may not both be hydrogen;
R4 is C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl or C₂-C₄
alkynyl; Ar is an optionally substituted aromatic ring system se-
lected from pyridinyl; 1-naphthyl; 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl;
quinolinyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl; 1,3-benzodioxolyl;

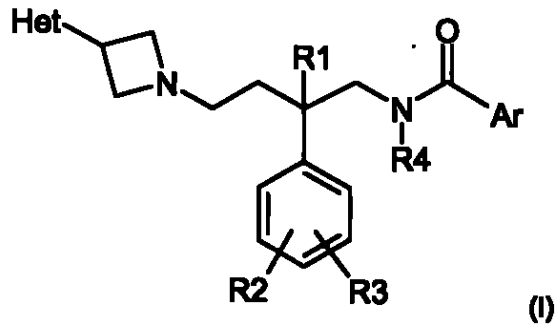
5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl; 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl;
1-benzo[b]thiophen-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-3-yl; isoquinolinyl;
quinazolinyl; and indan-4-yl; or Ar is substituted phenyl; or
an enantiomer thereof or any salt thereof; to a pharmaceutical composition containing said compounds and to the use of said
compounds in therapy. The present invention further relates to processes for the preparation of compounds of formula I and to
new intermediates used in the preparation thereof.

WO 2004/110344 A3

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula general (I)



en donde

Het es un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno;

R1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

R2 y R3 es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, siempre y cuando que R2 y R3 no puedan ser ambos hidrógeno;

R4 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

Ar es un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido, seleccionado de piridinilo, 1-naftilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; quinolinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; 1,3-benzodioxolilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-7-ilo; 1-benzo[b]tiofen-3-ilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; y indan-4-ilo; o Ar es un fenilo sustituido;

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Het es un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7- miembros, opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno;

R1 es hidrógeno, hidroxil o alquilo C₁-C₄;

R2 y R3 son independientemente hidrógeno, alcoxi C₁-C₄, halógeno, CF₃ o ciano, siempre y cuando ambos no sean hidrógeno;

R4 es alquilo C₁-C₄;

Ar es un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo; 1-naftilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; quinolinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; 1,3-benzodioxolilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-7-ilo; 1-benzo[b]tiofen-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-3-ilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; y indan-4-ilo; o Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Ar es un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido seleccionado de 1-naftilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; quinolinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; 1,3-benzodioxolilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-7-ilo; 1-benzo[b]tiofen-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-3-ilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; e indan-4-ilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Ar está sustituido por uno o mas grupos seleccionados independientemente de ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, alquilC₁-C₄sulfinilo, alquilC₁-C₄sulfonilo, alquilC₁-C₄ilo, trifluorometilsulfonilo, alquilC₁-C₄ sulfonilo o acilo C₁-C₄.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Ar es fenilo sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Ar es fenilo sustituido en su posición 3- y 5- por grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano y nitro.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Ar también está sustituido en su posición 2- y/o 4- por un grupo seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anillo heterocíclico Het está conectado al resto de la molécula en uno de los átomos de nitrógeno del anillo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anillo heterocíclico Het es seleccionado del grupo piperidino opcionalmente sustituido; azepano opcionalmente sustituido; pirrolidino opcionalmente sustituido; morfolino opcionalmente sustituido; oxazepano opcionalmente sustituido; tioromorfolino opcionalmente sustituido; tiazepano opcionalmente sustituido; y piperazino opcionalmente sustituido.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anillo heterocíclico Het es piperidino opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroalquilo, oxo, metilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, ciano, 1,3-dioxolan-2-ilo, alcoxi C₁-C₄, amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, acilamino opcionalmente sustituido de N con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, (alquil C₁-C₄ sulfonil)amino opcionalmente sustituido de N con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, uno o dos átomos de flúor o distribuido por alquilo C₁-C₄ e hidroxilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anillo heterocíclico Het es pirrolidino opcionalmente sustituido en su posición tres por fluoro, hidroxilo u oxo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el anillo heterocíclico Het es morfolino o tioromorfolino opcionalmente sustituido en su átomo de azufre por uno o dos oxígenos.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado en que el anillo heterocíclico Het es piperazino opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno 4- por alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquil C₁-C₄ sulfonilo o acilo C₁-C₄.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R1 es hidrógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R2 y R3 son ambos hidrógeno cloro.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R2 y R3 son ambos cloro y unidos en la posición tres y cuatro del anillo fenilo.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R2 es fluoro y R3 es hidrógeno.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R2 es fluoro unido en la posición cuatro y R3 es hidrógeno.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R4 es metilo.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
Het es tiomorfolino, morfolino u oxidotiomorfolino;
R1 es H;
R2 es fluoro;
R3 es hidrógeno;
Ar es 3-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en donde el compuesto es el enantiomero S.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de
- 3,5-Dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;
- 3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;
- N*-[(2*S*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-3,5-difluoro-*N*-metilbenzamida;
- N*-[(2*S*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 5-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-1-benzotiofen-7-carboxamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

2-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metilquinolin-4-carboxamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

N-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

7-cloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida;

N-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-ilo)azetidn-1-il]butil]-2-metoxi-*N*-metilquinolin-4-carboxamida;

3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidn-1-il)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxiopiperidin-1-il)azetidn-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

N-[4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidn-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

N-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidn-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

N-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-hidroxiopiperidin-1-il)azetidn-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(3-hidroxirolidin-1-il)azetidn-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

N-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidil-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

N-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidil-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3,5-dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidil-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidil-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-clanofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,1-dioxido-3-tiomorfolin-4-il)azetidil-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-hidroxipiperidin-1-il)azetidil-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3-ciano-*N*-etil-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidil-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidil-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1,4-oxazepan-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-carboxamida;

3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-carboxamida;

3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxiipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metilbenzamida;

3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-5-yodo-*N*-metilbenzamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-carboxamida;

6-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilindan-4-carboxamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-clanofenil)-4-[3-oxidotiomorfolin-4-ilo)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3,5-dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metilbenzamida;

N-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-oxidotiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-carboxamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-carboxamida;

N-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3-clano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida;

N-{2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3-clano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida;

3-clano-N-{2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

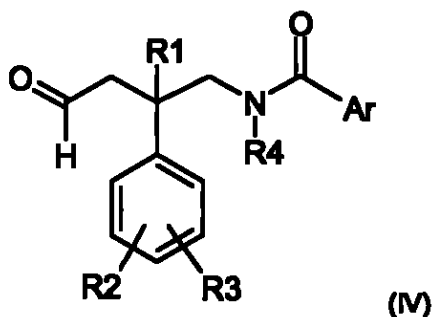
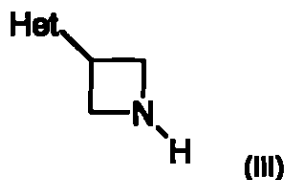
3-clano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida;

N-[(2S)-4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-3-clano-N-metil-1-naftamida;

3-clano-N-[(2S)-4-[3-(4-clanopiperidin-1-il)azetidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-N-metil-1-naftamida;

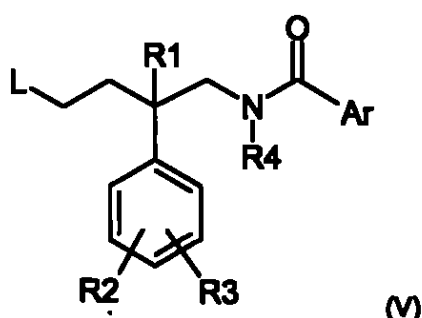
o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

23. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, cuyo proceso comprende a) la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (IV):



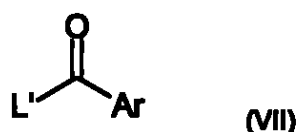
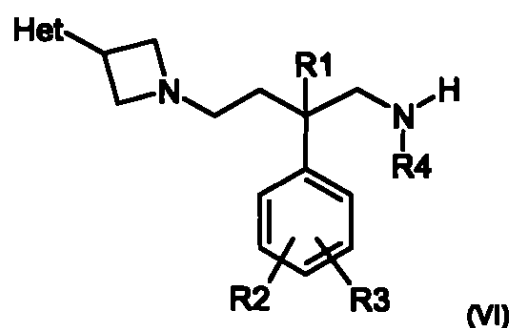
en donde R1-R4, Het, y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y las condiciones son tales que la alquilación reductiva de los compuestos de formula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de formula (III) y el átomo de carbono del grupo aldehído de los compuestos de formula (IV); o

b) la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (V):



en donde R1-R4, Het, y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y L es un grupo de forma que la alquilación de los compuestos de formula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de formula (III) y el átomo de carbono de los compuestos de formula (V) que está adyacente al grupo L; o

c) la reacción de un compuesto de formula (VI) con un compuesto de formula (VII):



en donde R1-R4, Het y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y L' es un grupo saliente;

en donde cualquier otro grupo funcional es protegido, si es necesario, y:

- i) la remoción de cualquier grupo protector;
- ii) opcionalmente la oxidación de cualquier átomo oxidable;
- iii) opcionalmente la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

24. Un compuesto seleccionado de

[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina;

[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxido-3-tiomorfolin-4-il)azetidín-1-il]butil]metilamina;

[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina;

[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina;

1-[1-[3-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidín-3-il]piperidín-4-ol;

[4-[3-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)azetidín-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]metilamina;

[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidín-1-il)azetidín-1-il]butil]metilamina;

1-[1-[(3S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidín-3-il]piperidín-4-ol;

1-[(3S)-4-[(3-clano-1-naftil)(metil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)butil]azetidín-3-il;

3-ciano-N-[2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida;

3-ciano-N-[2-(4-clanofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida;

3-clano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida;

3-clano-N-etil-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3-clano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida;

3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metilbenzamida;

3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5-yodo-*N*-metilbenzamida;

3-clano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

6-clano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metilindan-4-carboxamida;

3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

25. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 como un enantiómero solo, un racemato o una mezcla de estos, en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, opcionalmente en asociación con diluyentes, excipientes o vehículos inertes.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, como un enantiómero solo, un racemato o una mezcla de este en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología, inflamatorios y/o gastrointestinales.

27. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de asma, rinitis alérgica, pulmonar, tos, resfriado, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reactividad de las vías aéreas, urticaria, hipertensión, artritis reumatoidea, edema, angiogénesis, dolor, migraña, dolor de cabeza de tensión, psicosis, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, hipermotilidad de vejiga, incontinencia urinaria, trastornos de alimentación, depresión maníaca, dependencia a sustancia, trastorno de movimiento, trastorno cognitivo, obesidad, trastornos de estrés, trastornos de micción, manía, hipomanía y agresión, trastorno bipolar, cáncer, carcinoma, fibromialgia, dolor de pecho no cardíaco, hipermotilidad gastrointestinal, asma gástrico, enfermedad de Crohn, trastornos de vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), emesis, asma gástrico, trastornos de motilidad gástrica o enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD).

28. Un método para la prevención o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología y/o gastrointestinales, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 como un enantiómero solo, un racemato o una mezcla de estos, en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este .

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde se previene o trata hiperomotilidad gastrointestinal, asma gástrica, enfermedad de Crohn, trastornos de vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome de Intestino Irritable, enfermedad inflamatoria del Intestino, emesis, trastornos de motilidad gástrica o enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD).

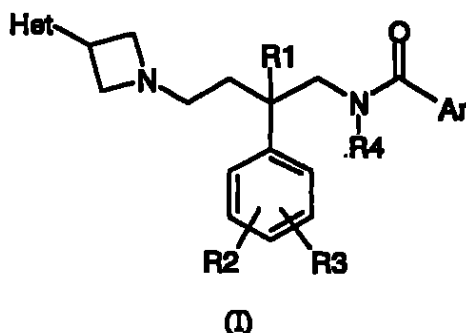
30. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en terapia.

31. Un compuesto como se definió en la reivindicación 30 para uso en la prevención o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología, inflamatorios y/o gastrointestinales.

32. Un compuesto como se definió en la reivindicación 31 para uso en la prevención o tratamiento de asma, rinitis alérgica, pulmonar, tos, resfriado, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reactividad de las vías aéreas, urticaria, hipertensión, artritis reumatoidea, edema, angiogénesis, dolor, migraña, dolor de cabeza por tensión, psicosis, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, hiperomotilidad de vejiga, incontinencia urinaria, trastornos de alimentación, depresión maníaca, dependencia a sustancia, trastorno de movimiento, trastorno cognitivo, obesidad, trastornos de estrés, trastornos de micción, manía, hipomanía y agresión, trastorno bipolar, cáncer, carcinoma, fibromialgia, dolor de pecho no cardíaco, hiperomotilidad gastrointestinal, asma gástrico, enfermedad de Crohn, trastornos de vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome de Intestino Irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del Intestino (IBD), emesis, asma gástrico, trastornos de motilidad gástrica o enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD).

Claims

1. A compound of the general formula (I)



wherein

Het is an optionally substituted 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic ring having at least one nitrogen atom;

R1 is hydrogen, hydroxy, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl or C₂-C₄ alkynyl;

R2 and R3 is each and independently selected from hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ alkoxy, halogen and cyano, provided that R2 and R3 may not both be hydrogen;

R4 is C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl or C₂-C₄ alkynyl;

Ar is an optionally substituted aromatic ring system selected from pyridinyl; 1-naphthyl; 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl; quinolinyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl; 1,3-benzodioxolyl; 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl; 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl; 5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-7-yl; 1-benzo[b]thiophen-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-3-yl; isoquinolinyl; quinazolinyl; and indan-4-yl; or Ar is substituted phenyl;

or an enantiomer thereof or any salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein

Het is an optionally substituted 4, 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring containing one or more nitrogen atoms;

5 R1 is hydrogen, hydroxy or C₁-C₄ alkyl;

R2 and R3 are independently hydrogen, C₁-C₄ alkoxy, halogen, CF₃ or cyano, provided that both are not hydrogen;

10 R4 is C₁-C₄ alkyl;

Ar is an optionally substituted aromatic ring system selected from pyridinyl; 1-naphthyl; 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl; quinolinyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl; 1,3-benzodioxolyl; 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl; 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl; 13 5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-7-yl; 1-benzo[b]thiophen-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-3-yl; isoquinolinyl; quinazolinyl; and indan-4-yl; or Ar is substituted phenyl;

or an enantiomer thereof or any salt thereof.

20

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein Ar is an optionally substituted aromatic ring system selected from 1-naphthyl; 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl; quinolinyl; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl; 1,3-benzodioxolyl; 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl; 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl; 5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-7-yl; 1-benzo[b]thiophen-4-yl; 1-benzo[b]thiophen-3-yl; isoquinolinyl; quinazolinyl; and indan-4-yl.

4. A compound according to claim 3, wherein Ar is substituted by one or more groups 30 independently selected from cyano, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ alkoxy, nitro, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethyl,

C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₁-C₄ alkylthio, trifluoromethylsulfonyloxy, C₁-C₄ alkyl sulfonyl or C₁-C₄ acyl.

5. A compound according to claim 1 or 2, wherein Ar is substituted phenyl.

6. A compound according to claim 5, wherein Ar is phenyl substituted in its 3- and 5-position by groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, cyano and nitro.

7. A compound according to claim 6, wherein Ar is also substituted in its 2- and/or 4-position by a group independently selected from halogen, C₁-C₄ alkyl and C₁-C₄ alkoxy.

8. A compound according to any one of claims 1-7, wherein the heterocyclic ring Het is connected to the rest of the molecule at one of the nitrogen atoms of the ring.

9. A compound according to any one of claims 1-8, wherein the heterocyclic ring Het is selected from the group of optionally substituted piperidino; optionally substituted azepano; optionally substituted pyrrolidino; optionally substituted morpholino; optionally substituted oxazepano; optionally substituted thiomorpholino; optionally substituted thiazepano; and optionally substituted piperazino.

10. A compound according to claim 9, wherein the heterocyclic ring Het is piperidino optionally substituted with hydroxy, hydroxyalkyl, oxo, methylthio, methylsulfinyl, methylsulfonyl, cyano, 1,3-dioxolan-2-yl, C₁-C₄ alkoxy, amino optionally mono or disubstituted with C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, acylamino optionally N-substituted with C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, (C₁-C₄ alkylsulfonyl)amino optionally N-substituted by C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, one or two fluoro atoms or disubstituted by C₁-C₄ alkyl and hydroxy.

11. A compound according to claim 9, wherein the heterocyclic ring Het is pyrrolidino optionally substituted at its three position by fluoro, hydroxy or oxo.

12. A compound according to claim 9, wherein the heterocyclic ring Het is morpholino or thiomorpholino optionally substituted at its sulfur atom by one or two oxygen.

5 13. A compound according to claim 9, characterized in that the heterocyclic ring Het is piperazino optionally substituted at the 4-nitrogen atom by C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₃-C₄ cycloalkyl, C₁-C₄ alkyl sulfonyl or C₁-C₄ acyl.

14. A compound according to claim any one of claims 1-13, wherein R₁ is hydrogen.

10

15. A compound according to any one of claims 1-14, wherein R₂ and R₃ are both chloro.

16. A compound according to claim 15, wherein R₂ and R₃ are both chloro and attached in the three and four position of the phenyl ring.

15

17. A compound according to any one of claims 1-14, wherein R₂ is fluoro and R₃ is hydrogen.

18. A compound according to claim 17, wherein R₂ is fluoro attached in the four position
20 and R₃ is hydrogen.

19. A compound according to any one of claims 1-18, wherein R₄ is methyl.

20. A compound according to claim 1, wherein

25

Het is thiomorpholino, morpholino or oxidothiomorpholino;

R₁ is H;

R₂ is fluoro;

R₃ is hydrogen;

Ar is 3-cyano-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl.

30

21. A compound according to any one of claims 1-20 wherein the compound is the S-enantiomer.

22. A compound according to claim 1 selected from

3,5-Dichloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methylbenzamide;

3,5-Dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methylbenzamide;

N-[(2*S*)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-3,5-difluoro-*N*-methylbenzamide;

N-[(2*S*)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

5-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-1-benzothiophene-7-carboxamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methylbenzamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

2-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methylquinoline-4-carboxamide;

3-Cyano-*N*-[2-(4-fluorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

N-[2-(4-Fluorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

7-Chloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-5-carboxamide;

N-[(2*S*)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-2-methoxy-*N*-methylquinoline-4-carboxamide;

3-Fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-5-(trifluoromethyl)benzamide;

3-Cyano-*N*-[2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

N-[4-[3-(1,4-Dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)azetidin-1-yl]-2-(4-fluorophenyl)butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

N-[(2*S*)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

N-[(2*S*)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

N-[(2*S*)-2-(4-Fluorophenyl)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

N-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

3,5-Dichloro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methylbenzamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[2-(4-fluorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[2-(4-cyanophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

48

24

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

3-Cyano-*N*-ethyl-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-
5 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-4-[3-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)azetidin-1-yl]-2-(4-fluorophenyl)butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

10 3-cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(1,4-oxazepan-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

15

3-Fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

3,5-Dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-*N*-methylbenzamide;

20

3-Bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-5-iodo-*N*-methylbenzamide;

25 3-Cyano-*N*-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

6-Cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]-*N*-methylindane-4-carboxamide;

30

3-Cyano-N-[(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-N-[2-(4-cyanophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-1-naphthamide;

3,5-Dichloro-N-[(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methylbenzamide;

N-[(2S)-2-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

3-Cyano-N-[(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

3-Cyano-N-[2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-1-naphthamide;

3-cyano-N-[2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

N-[2-(4-Fluorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

3-Cyano-N-[(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-1-naphthamide;

N-[2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl]-N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;

3-Cyano-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl}-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-Cyano-*N*-{2-(4-fluorophenyl)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl}-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

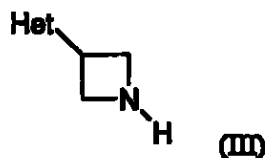
3-Cyano-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl}-*N*-methyl-1-naphthamide;

N-[(2*S*)-4-[3-(4-Acetylpiperazin-1-yl)azetidin-1-yl]-2-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-*N*-methyl-1-naphthamide;

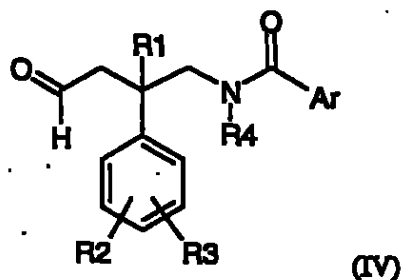
3-Cyano-*N*-[(2*S*)-4-[3-(4-cyanopiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]-2-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

or an enantiomer thereof or any salt thereof.

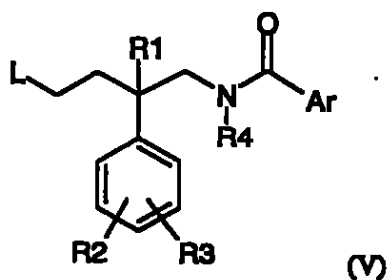
23. A process for preparing a compound according to any one of claims 1-22, which process comprises a) reacting a compound of the formula (III) with a compound of the formula (IV):



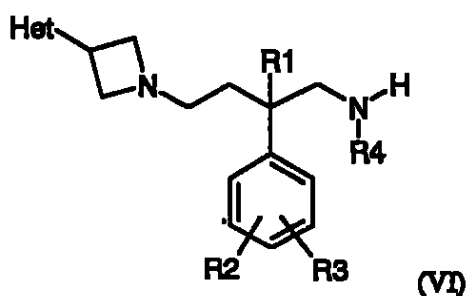
102

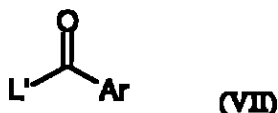


- wherein R1-R4, Het, and Ar are as hereinbefore defined; and the conditions are such that reductive alkylation of the compounds of the formulae (III) forms an N-C bond between the nitrogen atom of the azetidine group of the compounds of formulae (III) and the carbon atom of the aldehyde group of the compounds of formulae (IV); or
- b) reacting a compound of the formula (III) with a compound of the formula (V):



- wherein R1-R4, Het, and Ar are as hereinbefore defined; and L is a group such that alkylation of the compounds of the formulae (III) forms an N-C bond between the nitrogen atom of the azetidine group of the compounds of formulae (III) and the carbon atom of the compounds of formulae (V) that is adjacent to the L group; or
- c) reacting a compound of the formula (VI) with a compound of the formula (VII):





- wherein R1-R4, Het and Ar are as hereinbefore defined; and L' is a leaving group;
- 5 wherein any other functional group is protected, if necessary, and:
- i) removing any protecting groups;
 - ii) optionally oxidizing any oxidizable atoms;
 - iii) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt.

10 24. A compound selected from

[(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]methanamine;

[(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)azetidin-1-yl]butyl]methanamine;

15

[2-(4-fluorophenyl)-4-(3-thiomorpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]methanamine;

[(2S)-2-(4-fluorophenyl)-4-(3-morpholin-4-ylazetidin-1-yl)butyl]methanamine;

20 1-[1-[3-(4-fluorophenyl)-4-(methanamino)butyl]azetidin-3-yl]piperidin-4-ol;

[4-[3-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)azetidin-1-yl]-2-(4-fluorophenyl)butyl]methanamine;

25 {(2S)-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)azetidin-1-yl]butyl}methanamine;

1-[1-[(3S)-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-(methanamino)butyl]azetidin-3-yl]piperidin-4-ol;

1-[(3*S*)-4-[(3-cyano-1-naphthoyl)(methyl)amino]-3-(3,4-dichlorophenyl)butyl]azetidin-3-yl;

3-cyano-*N*-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-cyano-*N*-[2-(4-cyanophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3-cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

3,5-dichloro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methylbenzamide;

3-cyano-*N*-ethyl-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

3-cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyl-1-naphthamide;

3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methylbenzamide;

3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-5-iodo-*N*-methylbenzamide;

3-cyano-*N*-[2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

6-cyano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyldane-4-carboxamide;

3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-carboxamide;

or an enantiomer thereof or any salt thereof.

85

25. A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-22 as a single enantiomer, a racemate or a mixture thereof in the form of a free base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof optionally in association with diluents, excipients or inert carriers.

26. Use of a compound according to any one of claims 1-22, as a single enantiomer, a racemate or a mixture thereof in the form of a free base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of respiratory, cardiovascular, neuro, pain, oncology, inflammatory and/or gastrointestinal disorders.

27. The use according to claim 26 in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of asthma, allergic rhinitis, pulmonary, cough, cold, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, airway reactivity, urticaria, hypertension, rheumatoid arthritis, edema, angiogenesis, pain, migraine, tension headache, psychoses, depression, anxiety, Alzheimer's disease, schizophrenia, Huntington's disease, bladder hypermotility, urinary incontinence, eating disorder, manic depression, substance dependence, movement disorder, cognitive disorder, obesity, stress disorders, micturition disorders, mania, hypomania and aggression, bipolar disorder, cancer, carcinoma, gastrointestinal hypermotility, gastric asthma, Crohn's disease, gastric emptying disorders, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, emesis, gastric motility disorders or gastro-esophageal reflux disease (GERD).

28. A method of preventing or treating respiratory, cardiovascular, neuro, pain, oncology and/or gastrointestinal disorders comprising administering an effective amount of a compound according to any one of claims 1-22 as a single enantiomer, a racemate or a mixture thereof in the form of a free base or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

88

29. The method according to claim 28 wherein gastrointestinal hypermotility, gastric asthma, Crohn's disease, gastric emptying disorders, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, emesis, gastric motility disorders or gastro-esophageal reflux disease (GERD) is prevented or treated.

5

30. A compound as defined in any one of claims 1-22 for use in therapy.

31. A compound as defined in claim 30 for use in the prevention or treatment of respiratory, cardiovascular, neuro, pain, oncology, inflammatory and/or gastrointestinal disorders.

10

32. A compound as defined in claim 31 for use in the prevention or treatment of asthma, allergic rhinitis, pulmonary, cough, cold, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, airway reactivity, urticaria, hypertension, rheumatoid arthritis, oedema, angiogenesis, pain, migraine, tension headache, psychoses, depression, anxiety, Alzheimer's disease, schizophrenia, Huntington's disease, bladder hypermotility, urinary incontinence, eating disorder, manic depression, substance dependence, movement disorder, cognitive disorder, obesity, stress disorders, micturition disorders, mania, hypomania and aggression, bipolar disorder, cancer, carcinoma, fibromyalgia, non cardiac chest pain, gastrointestinal hypermotility, gastric asthma, Crohn's disease, gastric emptying disorders, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, emesis, gastric motility disorders or gastro-esophageal reflux disease (GERD).

15

20

**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.

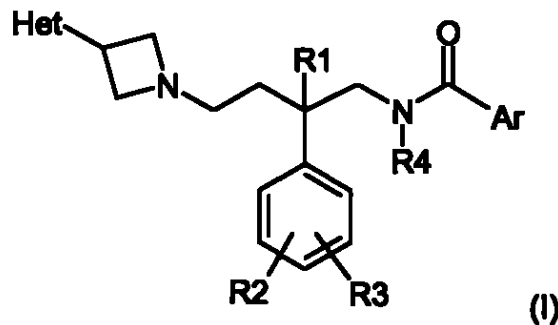
NUEVOS COMPUESTOS DE AZETIDINA

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un compuesto de formula general (I)

10



en donde

15

Het es un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno;

R1 es hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

20

R2 y R3 es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, siempre y cuando que R2 y R3 no puedan ser ambos hidrógeno;

25

R4 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

30

Ar es un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido, seleccionado de piridinilo, 1-naftilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; quinolinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; 1,3-benzodioxolilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; 5,6,7,8-

tetrahydroquinazolin-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-7-ilo; 1-benzo[b]tiofen-3-ilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; y indan-4-ilo; o Ar es un fenilo sustituido;

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

5

con una composición farmacéutica que contiene dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con los procesos para la preparación de los compuestos de formula I y a nuevos intermediarios usados en la preparación de estos.

10

NUEVOS COMPUESTOS DE AZETIDINA

Campo de la Invención

5

La presente invención está relacionada con compuestos nuevos de formula I, a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con los procesos para la preparación de los compuestos de formula I y a nuevos intermediarios usados en la preparación de estos.

10

Antecedentes de la Invención

15

Las neuroquininas, también conocidas como las taquicininas, comprenden una clase neurotransmisores de péptido que se encuentran en los sistemas nerviosos periférico y central. Las tres taquicininas principales son Sustancia (SP), Neuroquinina A (NKA) y Neuroquinina B (NKB). Se conocen al menos tres tipos de receptores para las tres taquicininas principales. Basados en sus selectividades relativas que favorecen los agonistas SP, NKA y NKB, los receptores están clasificados como receptores de neuroquinina 1 (NK₁), neuroquinina 2 (NK₂) y neuroquinina 3 (NK₃), respectivamente.

20

Hay una necesidad de una barrera sanguínea cerebral y oralmente activa que cruce el antagonista del receptor dual NK₁/NK₂ para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos respiratorios, cardiovasculares, neurales, de dolor, de oncología, inflamatorios y/o gastrointestinales. Con el fin de aumentar el índice terapéutico de tal terapia, es deseable obtener tal compuesto que posea toxicidad mínima o no posea, así como que sea selectivo a dichos receptores NK. Adicionalmente, se considera necesario que dicho medicamento tenga propiedades farmacocinéticas y metabólicas favorables proporcionando así un perfil terapéutico y de seguridad mejorado tal como propiedades inhibitoras de enzima del hígado menores.

30

Es bien conocido que pueden aparecer problemas severos tales como toxicidad, si los niveles de plasma de una medicación son alterados por la co-administración de otro fármaco. Este fenómeno – que se llama interacciones fármaco-fármaco – podría pasar si hay un cambio en el

35

metabolismo de un fármaco causado por la co-administración de otra sustancia que posea propiedades inhibitoras de enzima del hígado. La CYP (citocromo P450) 3A4 es la enzima más importante en el hígado humano ya que la mayoría de los fármacos oxidados han sido biotransformados por esta enzima. En consecuencia, es deseable emplear una medicación que tenga un grado significativo de tales propiedades inhibitoras de enzima del hígado. Ahora se ha encontrado que muchos antagonistas del receptor NK conocidos en la técnica inhiben la enzima CYP3A4 hasta un cierto nivel y en consecuencia, hay un posible riesgo de usar altas dosis de aquellos compuestos en terapia. Así, Existe una necesidad de un antagonista del receptor dual NK_1/NK_2 con propiedades farmacocinéticas mejoradas. La presente invención provee compuestos con propiedades inhibitoras de la enzima CYP3A4 a un nivel bajo, según son los valores comparativamente altos de IC_{50} obtenidos en un ensayo de inhibición de CYP3A4. Dicho método para determinar la inhibición de CYP3A4 está descrito en Bapiro et al; Drug Metab. Dispos. 29, 30-35 (2001).

EP 0625509, EP 0630887, WO 95/05377, WO 95/12577, WO 95/15961, WO 96/24582, WO 00/02859, WO 00/20003, WO 00/20389, WO 00/25766, WO 00/34243, WO 02/51807 y WO 03/037889 revelan derivados de piperidinilbutilamida, que son antagonistas de taquicinina.

"4-Amino-2-(arilo)-butilobenzamidas and Their Conformationally Constrained Analogues. Potent Antagonists of the Human Neurokinin-2 (NK_2) Receptor", Roderick MacKenzie, A., et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, In Press, disponible en línea 15 May 2003, revela el compuesto *N*-[2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida que se encontró que posee propiedades antagonísticas del receptor NK_2 funcional.

WO 96/05193, WO 97/27185 y EP 0962457 revelan derivados de azetidínalquilactama con actividad antagonista de taquicinina.

EP 0790248 revela azetidínalquilazapiperidonas y azetidínalquilloxapiperidonas, que están declaradas que son antagonistas de taquicinina.

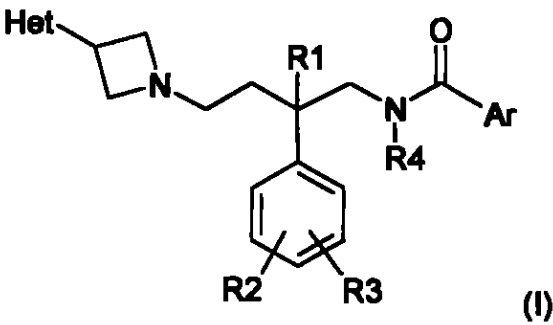
WO 99/01451 y WO 97/25322 revelan derivados de azetidinilalquilpiperidina reivindicados que son antagonistas de taquicinina.

5 EP 0791592 revela azetidinilalquilglutarimidas con propiedades antagonísticas de taquicinina.

Un objeto de la presente invención fue proveer antagonistas de taquicinina novedosos útiles en terapia, Un objeto adicional era proveer compuestos novedosos que tienen propiedades de penetración de barrera cerebral
10 sanguínea, propiedades farmacocinéticas y metabólicas mejoradas y/o selectividad mejorada para los receptores NK₁/NK₂.

Esquema de la invención

15 La presente invención provee un compuesto de formula general (I)



en donde

20

Het es un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno;

25

R1 es hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

30

R2 y R3 es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, siempre y cuando que R2 y R3 no puedan ser ambos hidrógeno;

R4 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

Ar es un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido, seleccionado de piridinilo, 1-naftilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; quinolinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo; 1,3-benzodioxolilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-ilo; 1-benzo[b]tiofen-7-ilo; 1-benzo[b]tiofen-3-ilo; isoquinolinilo; quinazolinilo; y indan-4-ilo; o Ar es un fenilo sustituido;

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

En una realización de la presente invención, el anillo heterocíclico Het está conectado al resto de la molécula en uno de los átomos de nitrógeno del anillo. Ejemplos de tales anillos heterocíclicos son 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano opcionalmente sustituido; piperidino, opcionalmente sustituido; azepano opcionalmente sustituido; pirrolidino opcionalmente sustituido; morfolino opcionalmente sustituido; oxazepano opcionalmente sustituido; tiomorfolino opcionalmente sustituido; tiazepan opcionalmente sustituido; y piperazino opcionalmente sustituido.

En realizaciones adicionales de la presente invención Het es piperidino opcionalmente sustituido con hidroxil, hidroxialquilo, oxo, metiltio, metilsulfonil, metilsulfonil, ciano, 1,3-dioxolan-2-ilo, alcoxi C₁-C₄, amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, acilamino opcionalmente N-sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, (alquilo C₁-C₄sulfonil)amino opcionalmente N-sustituido por alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, uno o dos átomos de flúor o distribuido por alquilo C₁-C₄, e hidroxil; pirrolidino opcionalmente sustituido en su posición tres por flúor, hidroxil u oxo; morfolino o tiomorfolino opcionalmente sustituido es su átomo de azufre por uno o dos oxígenos; o piperazino opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno de la posición 4- por alquilo C₁-C₄.

Ar puede estar opcionalmente sustituido en uno o más de sus átomos de carbono por uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄,

alcoxi C₁-C₄, nitro, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C₁-C₄sulfinilo, alquilo C₁-C₄sulfonilo, alquil C₁-C₄tio, trifluorometilsulfonilo, alquilo C₁-C₄ sulfonilo o acilo C₁-C₄.

5 En una realización de la presente invención, Ar es fenilo sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C₁-C₄sulfinilo, alquilo C₁-C₄sulfonilo, alquil C₁-C₄tio, trifluorometilsulfonilo, alquilo C₁-C₄ sulfonilo o acilo C₁-C₄.

10

En una realización adicional de la presente invención, Ar es fenilo sustituido en sus posiciones 3- y 5- por grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano y nitro. Opcionalmente, Ar puede estar adicionalmente sustituido en sus posiciones 2- y/o 4- por un grupo
15 seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

En una realización de la presente invención, R1 es hidrógeno.

20 En una realización de la presente invención, R2 y R3 son ambos cloro o uno es fluoro y el otro es hidrógeno. En una realización adicional de la invención, R2 y R3 son ambos cloro y están unidos en la posición tres y cuatro del anillo fenilo o R2 es fluoro unido en la posición cuatro y R3 es hidrógeno.

25 En una realización de la presente invención, R4 es metilo.

En una realización de la presente invención, el compuesto de formula I es el enantiómero S o el racemato. En una realización adicional de la invención, el compuesto de formula I es el enantiómero S.

30 Un aspecto adicional de la invención se relaciona con compuestos de formula I, en donde

Het es tiomorfolino, morfolino u oxidotiomorfolino;

R1 es H;

35 R2 y es fluoro y R3 es hidrógeno, estando fluoro preferiblemente en la posición para;

Ar es 3-ciano-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo; y

R4 es como se definió anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención, se proveen los siguientes compuestos:

5

3,5-dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

10

3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

N-[(2*S*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-3,5-difluoro-*N*-metilbenzamida;

15

N-[(2*S*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

20

5-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-benzotiofen-7-carboxamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

25

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

2-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilquinolin-4-carboxamida;

30

3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

N-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

35

7-cloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida;

N-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-ilo)azetidin-1-il]butil}-2-metoxi-*N*-metilquinolin-4-carboxamida;

- 5 3-fluoro-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;

3-ciano-*N*-{2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-idroxiopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

10

N-{4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

- 15 *N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

N-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-idroxiopiperidin-1-il]azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

- 20 3-ciano-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(3-idroxiopirrolidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-1-naftamida;

N-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

25

3-ciano-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

- 30 *N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-idroxiopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3,5-dicloro-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-*N*-metilbenzamida;

- 35 3-ciano-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

5 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-idroxiipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

10 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

15 3-ciano-*N*-[2-(4-cianofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,1-diosidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;

20 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-idroxiipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3-ciano-*N*-etil-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

25 3-ciano-*N*-[(2*S*)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

30 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1,4-oxazepan-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

35 3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

- 3,5-dibromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-idroxiipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metilbenzamida;
- 5 3-bromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-5-yodo-*N*-metilbenzamida;
- 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;
- 10 6-ciano-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-*N*-metilindan-4-carboxamida;
- 3-ciano-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-1-naftamida;
- 15 3-ciano-*N*-[2-(4-cianofenil)-4-[3-oxidotiomorfolin-4-ilo)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;
- 3,5-dicloro-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metilbenzamida;
- 20 *N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-oxidotiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 25 3-ciano-*N*-{(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;
- 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida;
- 30 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;
- N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 35

- 3-ciano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida;
- 5 N-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- 3-ciano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida;
- 10 3-ciano-N-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;
- 3-ciano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida;
- 15 N-[(2S)-4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-3-ciano-N-metil-1-naftamida;
- 3-ciano-N-[(2S)-4-[3-(4-cianopiperidin-1-il)azetidin-1-il]-2-(3,4-
- 20 diclorofenil)butil]-N-metil-1-naftamida;
- o un enantiómero de este o cualquier sal de este.
- La presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de formula I
- 25 como se definieron anteriormente así como sales de estos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de formula I.
- 30 Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos y tales sales también están dentro del alcance de esta invención. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclohexil sulfamato,
- 35 etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanato, hexanato, clorhidrato, bromhidrato, yohidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, 2-

naftalensulfonato, nitrato, oxalato, palmoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluensulfonato), y undecanoato. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables no tóxicas, aunque otras sales son también útiles, tales como en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir del ácido correspondiente en forma convencional. Las sales farmacéuticamente no aceptables pueden ser útiles como intermediarios y como tales son otro aspecto de la presente invención.

Las sales de adición de ácido también pueden estar en forma de sales poliméricas tales como sulfonatos poliméricos.

Las sales se pueden formar por medios convencionales, tales como mediante la reacción de la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un solvente como agua, que es removido *in vacuo* o mediante liofilización o mediante intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión de una resina de intercambio iónico adecuada.

Los Compuestos de formula I tienen uno o más centros quirales, y se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos, enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos de acuerdo con la formula (I) pueden estar en forma de los estereoisómeros solos, i.e., el enantiómero solo (el enantiómero R o el enantiómero S) y/o diastereómero. Los compuestos de acuerdo con la formula (I) también pueden estar en forma de una mezcla racémica, i.e., una mezcla equimolar de enantiómeros.

Se entenderá que la presente invención también se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de formula I.

Algunos compuestos pueden existir como una mezcla de isómeros conformacionales. Los compuestos de esta invención comprenden tanto mezclas como isómeros conformacionales individuales.

A continuación se listan definiciones de varios términos usados en la descripción y reivindicaciones para describir la presente invención.

- 5 Para evitar dudas, se entenderá que cuando en esta descripción un grupo es calificado por "definido aquí anteriormente" o 'aquí anteriormente definido', dicho grupo abarca la definición que primero aparece y más amplia, así como cada una y todas las definiciones preferidas de ese grupo.
- 10 A menos que se indique de otra forma, el término "alquilo" incluye grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butil. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar sustituidos por un átomo de flúor, tales como en difluorometilo o trifluorometilo.
- 15 Como se usa aquí, cicloalquilo C₃₋₄ es un alquilo cíclico tal como ciclopropilo o ciclobutilo. El cicloalquilo puede también estar insaturado. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo pueden estar sustituidos por un átomo de flúor.
- 20 Como se usa aquí, alquenilo C₂₋₄ es un grupo alquenilo lineal o ramificado, por ejemplo vinilo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo pueden estar sustituidos por un átomo de flúor.
- 25 Como se usa aquí, alquinilo C₂₋₄ es un grupo alquinilo lineal o ramificado, por ejemplo etinilo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo pueden estar sustituidos por un átomo de flúor.
- 30 Como se usa aquí, hidroxialquilo C₁₋₄ es un grupo hidroxialquilo que comprende 1-4 átomos de carbono y un grupo hidroxilo. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo hidroxialquilo puede estar sustituido po un átomo de fluor.
- 35 El término "alcoxi" como se usa aquí, a menos que se indique de otra forma incluye grupos alcoxi C₁₋₄, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi,

n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi o t-butoxi. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi puede estar sustituido por un átomo de flúor.

El término "alquiltio" como se usa aquí, a menos que se indique de otra forma, incluye grupos alquilC₁-C₄tio, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio o t-butiltio. Uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquiltio puede estar sustituido por un átomo de flúor.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "halógeno" incluye cloro, bromo, fluoro y yodo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "alkil sulfonilo" incluye grupos alquil C₁-C₄ sulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, i-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, i-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo o t-butilsulfonilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "alquilsulfinilo" incluye grupos alquil C₁-C₄ sulfinilo, por ejemplo metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, i-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, i-butilsulfinilo, s-butilsulfinilo o t-butilsulfinilo.

En esta descripción, a menos que se declare de otra forma, el término "acilo" incluye grupos acilo C₁-C₄, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

Como se usa aquí, el término "base libre" significa un compuesto en su forma neutral, i.e., el compuesto no está presente como una sal.

Formulaciones farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de formula I, como un enantiómero solo, un racemato o una mezcla de estos como una base libre o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología, inflamatorios y/o gastrointestinales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de forma estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o mediante inhalación o insuflación. Para estos
5 propósitos, los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, tabletas, pélets, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, atomizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral
10 (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión), soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o emulsiones estériles.

Además de los compuestos de la presente invención, las composiciones de esta invención también pueden contener, o ser co-administradas
15 (simultáneamente o secuencialmente) con uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una o más condiciones de enfermedad relacionadas aquí.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención serán administradas
20 normalmente a humanos de forma que, por ejemplo, se reciba una dosis diaria de 0.01 a 25 mg/kg de peso corporal (y preferiblemente de 0.1 a 5 mg/kg de peso corporal). Esta dosis diaria puede ser dada según sea necesario, la cantidad precisa del compuesto recibida, y la ruta de administración dependiendo del peso, edad y sexo del paciente que es
25 tratado, y en la condición de enfermedad particular que es tratada de acuerdo con principios conocidos en la técnica.

Típicamente, las formas de dosis de unidad contendrán aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención. Por ejemplo una tableta o
30 cápsula para administración oral puede contener convenientemente hasta 250 mg (y típicamente 5 a 100 mg) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro ejemplo, para administración por inhalación, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede ser administrada en un rango de dosis diaria de 5 a
35 100 mg, en una sola dosis o dividida en dos a cuatro dosis diarias. En un ejemplo adicional, para administración por inyección o infusión intravenosa o intramuscular, se puede usar una solución o suspensión que contiene hasta

10% p/p (y típicamente 5% p/p) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Uso médico y farmacéutico

5

La presente invención provee un método para el tratamiento o prevención de una condición de enfermedad en donde el antagonismo de las taquicinas que actúan en los receptores NK_1 y NK_2 es benéfico, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la preparación de un medicamento para uso en una condición de enfermedad en donde el antagonismo de las taquicinas que actúan en los receptores NK_1 y NK_2 es benéfico.

15

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de estos, se pueden usar en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología y/o gastrointestinales.

20

Ejemplos de tales trastornos son asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares, tos, resfriado, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reactividad de las vías aéreas, urticaria, hipertensión, artritis reumatoidea, edema, angiogénesis, dolor, migraña, dolor de cabeza por tensión, psicosis, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, hipermotilidad de vejiga, incontinencia urinaria, trastornos de alimentación, depresión maníaca, dependencia a sustancia, trastorno de movimiento, trastorno cognitivo, obesidad, trastornos de estrés, trastornos de micción, manía, hipomanía y agresión, trastorno bipolar, cáncer, carcinoma, fibromialgia, dolor de pecho no cardíaco, hipermotilidad gastrointestinal, asma gástrico, enfermedad de Crohn, trastornos de vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), emesis, asma gástrico, trastornos de motilidad gástrica o enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD).

35

Farmacología

Transfección y cultivo de células usadas en FLIPR y Ensayos de Enalce

- 5 Células K1 (CHO) de Ovario de Hamster Chino (obtenidas de ATCC) fueron establemente transfectadas con el receptor NK₂ humano (hNK₂R cDNA en pRc/CMV, Invitrogen) o el receptor NK₃ humano (hNK₃R en pcDNA 3.1/Hygro (+)/IRES/CD8, vector modificado de Invitrogen en AstraZeneca EST-Bio UK, Alderley Park). Las células fueron transfectados con el reactivo
- 10 lípido catiónico LIPOFECTAMINE™ (Invitrogen) y la selección se realizó con Geneticina (G418, Invitrogen) a 1mg/ml para las células transfectadas con hNK₂R y con Hygromicina (Invitrogen) a 500µg/ml para las células transfectadas con hNK₃R. Se recolectaron clones de células solas mediante la ayuda de un Distribuidor de Célula Activada con Fluorescencia (FACS),
- 15 probados para funcionalidad en un ensayo FLIPR (ver a continuación), expandidas en cultivo y criopreservadas para uso futuro. Las células CHO establemente trasnfectadas con receptores NK₁ humanos originarias de AstraZeneca R&D, Wilmington USA. El cADN del receptor NK₁ humano (obtenido de RNA-PCR de tejido pulmonar) fue subclonado en pRcCMV
- 20 (Invitrogen). La transfección se realizó mediante Fosfato de Calcio y selección con 1mg/ml de G418.

- Las células CHO establemente transfectadas con hNK₁R, hNK₂R y hNK₃R fueron cultivadas en un incubadors humidificado bajo 5% de CO₂, en Nut Mix
- 25 F12 (HAM) con Glutamax I, 10% de Suero Fetal Bovino (FBS), 1% de Penicilina/Estreptomicina (PEST) complementado con 200µg/ml de Geneticina para las células que expresan hNK₁R y hNK₂R y 500µg/ml de Higromicina para las células que expresan hNK₃R. Las células fueron cultivadas en frascos T175 y rutinariamente pasadas en cuanto el 70-80% de
- 30 confluencia por hasta 20-25 pasadas.

Evaluación de la Actividad de los Compuestos de prueba seleccionados para Inhibir la Activación del Receptor NK₁/NK₂/NK₃ Humano (Ensayo FLIPR)

35

Se evaluó la actividad de un compuesto de la invención para inhibir la activación del receptor NK₁/NK₂/NK₃ medida como el aumento mediado por

el receptor NK₁/NK₂/NK₃ en el Ca²⁺ intracelular, mediante el siguiente procedimiento:

- Células CHO establemente transfectadas con receptores NK₁, NK₂ o NK₃ humanos fueron colocados en placa en placas de 96 agujeros de pared negra/fondo claro (Costar 3904) a 3.5×10^4 células por agujero y cultivadas por aproximadamente 24h en medio de crecimiento normal en un incubador de CO₂ a 37°C.
- Antes del ensayo FLIPR las células de cada placa de 96-agujeros fueron cargadas con el colorante sensible al Ca²⁺ Fluo-3 (TEFLABS 0116) a 4μM en un medio de carga que consiste de Nut Mix F12 (HAM) con Glutamax I, HEPES 22mM, Probenicida 2.5mM (Sigma P-8761) y 0.04% de Plurónico F-127 (Sigma P-2443) por 1 h, mantenido en la oscuridad en un incubador de CO₂ a 37°C. Las células fueron entonces lavadas tres veces con amortiguador de prueba (solución de sal balanceada de Hanks (HBSS) que contiene HEPES 20mM, Probenicida 2.5mM y 0.1% de BSA) usando una pipeta multi-canal dejandolas en 150μl al final del último lavado. Diluciones seriales de un compuesto de prueba en amortiguador de prueba (concentración de DMSO final mantenida por debajo de 1%) fueron automáticamente pipeteadas para FLIPR (Lector de Placa de Imagen Fluorométrica) en cada agujero de prueba y se registró la intensidad de fluorescencia (Excitación 488 nm y emisión 530 nm) por la cámara de FLIPR CCD por un período de pre-incubación de 2 min. 50μl de la Sustancia P (específica de NK₁), NKA (específica de NK₂), o solución agonista de Pro-7-NKB (específica de NK₃) (concentración final equivalente a una concentración EC₅₀ aproximada) fue entonces agregada mediante FLIPR en cada agujero que ya contenía 200μl de amortiguador de prueba (que contiene el compuesto de prueba o vehículo) y se monitoreó la fluorescencia continuamente por otros 2 min. La respuesta se midió como la fluorescencia relativa pico después de la adición de agonista, y se calcularon las IC₅₀s a partir de curvas de concentración-respuesta de diez puntos para cada compuesto. Las IC₅₀s fueron entonces convertidas a valores pK_B con la siguiente formula:

35

$$K_B = IC_{50} / 1 + (\text{Conc. EC}_{50} \text{ de agonista usado en ensayo} / \text{agonista EC}_{50})$$

$$pK_B = -\log K_B$$

Determinación de la Constante de Disociación (K_i) de los compuestos para los Receptores NK₁/NK₂/NK₃ Humanos (Ensayo de Enlace)

- 5 Las membranas se prepararon a partir de células CHO establemente transfectadas con receptores NK₁, NK₂ o NK₃ humanos, de acuerdo en el siguiente método.

10 Las células fueron desprendidas con solución Accutase®, cultivadas en PBS que contenía 5% de FBS por centrifugación, lavadas dos veces en PBS y resuspendidas hasta una concentración de 1×10^5 células/ml en Tris-HCl 50 mM, KCl 300 mM, EDTA-N₂ 10 mM pH 7.4 (4°C). Las suspensiones de célula fueron homogeneizadas con un UltraTurrax 30 s 12.000 rpm. Los homogenados fueron centrifugados a $38.000 \times g$ (4°C) y el pélet fue resuspendido en Tris-HCl 50 mM pH 7.4. La homogenización se repitió una vez y los homogenados fueron incubados sobre hielo por 45 min. Los homogenados fueron centrifugados de nuevo como se describió anteriormente y se resuspendieron en Tris-HCl 50mM pH 7.4. Este paso de centrifugación se repitió 3 veces en total. Después del último paso de centrifugación, el pellet fue resuspendido en Tris-HCl 50mM y homogenizado con Dual Potter, 10 pulsaciones hasta una solución homogénea, se removió una alícuota para la determinación de proteína. Las membranas fueron alicuotadas y congeladas a -80°C hasta su uso.

25 El ensayo de enlace de radioligando se realiza a temperatura ambiente en placas de 96 agujeros (Placas de Superficie de No-enlace, Corning 3600) con un volumen de prueba final de 200µl/agujero en amortiguador de prueba (amortiguador Tris 50mM (pH 7.4 TA) que contiene 0.1 % de BSA, 40 mg/L de Bacitracina, tabletas completas de cocktail de inhibidor de proteasa libre de EDTA 20 píldoras/L (Roche) y MnCl₂ 3mM). Se hicieron las curvas de competición de enlace mediante la adición de cantidades en aumento del compuesto de prueba. Los compuestos de prueba se disolvieron y diluyeron serialmente en DMSO, concentración de DMSO final 1.5 % en el ensayo. Se agregaron 50µl de ZD 6021 no marcado (un antagonista de NK no selectivo, 30 conc. Final de 10µM) para la medida del *enlace no específico*. Para el *enlace total*, se usaron 50µl de DMSO al 1.5% (conc. final) en amortiguador de incubación. Se usó [³H-Sar, Met(O₂)-Sustancia P] (conc final 4nM) en los 35

experimentos de enlace sobre hNK₁r. [³H-SR48968] (conc final 3nM) para hNK₂r y [³H-SR142801] (con final 3nM) para los experimentos de enlace sobre hNK₃r. 50µl de radioligando, 3µl de compuesto de prueba diluido en DMSO y 47µl de amortiguador de incubación se mezclaron con 5-10µg de
5 membranas de célula en 100µl de amortiguador de incubación, y se incubaron por 30 min a temperatura ambiente sobre un agitador de microplaca.

Las membranas fueron entonces recolectadas mediante filtración rápida
10 sobre Filtermat B(Wallac), pre-enjuagado en 0.1% de BSA y 0.3% de Polietilenimina (Sigma P-3143), usando un Recolector Micro 96 (Skatron Instruments, Norway). Los filtros fueron lavados por el Recolector con el amortiguador de lavado enfriado con hielo (Tris-HCl 50mM, pH 7.4 a 4°C, que contiene MnCl₂ 3mM) y secados a 50°C por 30-60 min. Se fundieron
15 laminas cintiladoras Meltitex sobre los filtros usando un Microsellador (Wallac, Finland) y los filtros fueron contados en un Contador de Cintilación β-Líquido (1450 Microbeta, Wallac, Finlandia).

Se calculó el valor K_i para el ligando no marcado usando la ecuación de
20 Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973): en donde L es la concentración del ligando radiactivo usado, y K_d es la afinidad del ligando radiactivo para el receptor, determinada por enlace de saturación.

Los datos fueron ajustados a una ecuación de cuatro parámetros usando
25 Excel Fit.

$$K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_d))$$

30 Resultados

En general, los compuestos de la invención, que fueron probados, demostraron actividad antagonística estadísticamente significativa en el receptor NK₁ dentro del intervalo 7-9 para el pK_B. Para el receptor NK₂, el

intervalo para el pK_B fue 7-9. En general, la actividad antagonística en el receptor NK_3 fue de menos de 7.5 para el pK_B .

En general, los compuestos de la invención, que fueron probados, demostraron inhibición de CYP3A4 estadísticamente significativa en un nivel bajo. Los valores de IC_{50} probados de acuerdo con Bapiro et al; Drug Metab. Dispos. 29, 30-35 (2001) fueron generalmente mayores de 2 μM .

Así, los compuestos probados de acuerdo con la invención han mostrado ser antagonistas selectivos y duales del receptor NK_1/ NK_2 y también muestran bajos niveles de inhibición de CYP3A4.

Evaluación Biológica

15 *Punción de pata de Gerbo (modelo de prueba específico de NK_1)*

Gerbos mongoles machos (60-80g) son comprados en Charles River, Alemania. A la llegada, son albergados en grupos de diez, con comida y agua *ad libitum* en cuartos de retención controlados de temperatura y humedad. Los animales se dejaron al menos 7 días para aclimatare a las condiciones de albergue antes de los experimentos. Cada animal se usa solamente una vez y se sacrifica inmediatamente despues del experimento mediante punción al corazón o una sobresodis letal de sodio fenobarbital.

Los gerbos son anestesiados con isoflurano. Los antagonistas potenciales del receptor NK_1 permeable del CNS son administados intraperitonealmente, intravenosamente o subcutáneamente. Los compuestos son administrados a diferentes puntos de tiempo (típicamente 30-120 minutos) antes de la estimulación con agonista.

Los gerbos son ligeramente lightly anestesiado usando isofluorano y se hace una pequeña incisión en la piel sobre el bregma. 10 pmol de ASMSP, un agonista selectivo del receptor NK_1 , es administrado icv en un volumen de 5 μl usando una jeringa Hamilton con una aguja de 4 mm de longitud. La herida es suturada y el animal es colocado en una pequeña jaula de plástico

y se deja despertar. La jaula es colocada sobre una pieza de tubo plástico llena con agua y conectada a una computadora mediante un transductor de presión. Se registra el número de punciones de patas traseras.

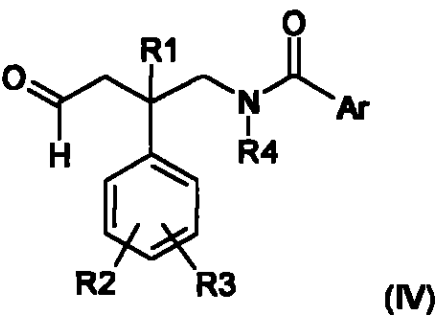
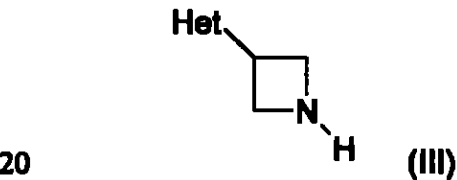
5 *Producción de pellet fecal (modelo de prueba específico de NK2)*

El efecto in vivo (NK2) de los compuestos de formula I se puede determinar midiendo la producción de pellet fecal inducido por agonista del receptor NK2 usando el gerbo como se describe, por ejemplo, en The Journal of
10 Pharmacology and Experimental Therapeutics (2001) 559-564.

Métodos de Preparación

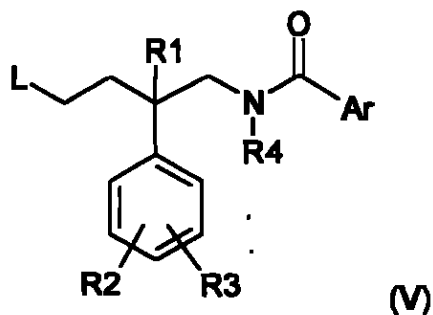
En otro aspecto, la presente invención provee un proceso para la
15 preparación de un compuesto de formula (I) o sales de este, que comprende:

a) la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (IV):



25 en donde R1-R4, Het, y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y las condiciones son tales que la alquilación reductiva de los compuestos de formula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de formula (III) y el átomo de carbono del grupo aldehído de los compuestos de formula (IV); o

b) la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (V):

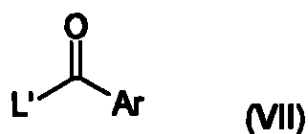
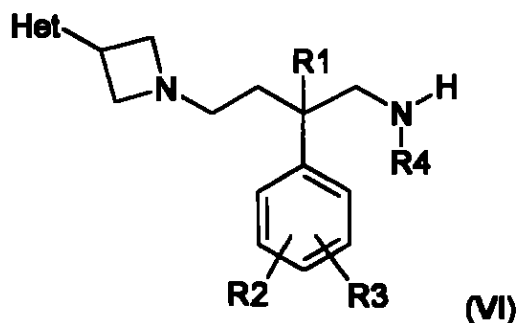


en donde R1-R4, Het, y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y L es un grupo de forma que la alquilación de los compuestos de formula (III) forma un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de formula (III) y el átomo de carbono de los compuestos de formula (V) que está adyacente al grupo L; o

10

c) la reacción de un compuesto de formula (VI) con u compuesto de formula (VII):

15



20 en donde R1-R4, Het y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y L' es un grupo saliente;

en donde cualquier otro grupo funcional es protegido, si es necesario, y:

25

- i) la remoción de cualquier grupo protector;
- ii) opcionalmente la oxidación de cualquier átomo oxidable;
- iii) opcionalmente la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Los grupos protectores pueden en general ser escogidos de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por los químicos expertos como apropiados para la protección del grupo en cuestión, y pueden ser introducidos y removidos mediante métodos convencionales; ver por ejemplo Protecting Groups in Organic Chemistry; Theodora W. Greene. Los métodos
10 de remoción son escogidos de forma que efectúen la remoción del grupo protector con mínima alteración de los grupos en algún otro lugar de la molécula.

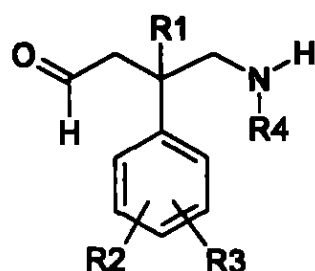
También se apreciará que ciertos de los varios sustituyentes opcionales en
15 los compuestos de formula (I) pueden ser introducidos mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generados mediante modificaciones de grupo funcional convencionales ya sea antes o inmediatamente seguido del proceso descrito aquí anteriormente. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica
20 química.

Los compuestos de las formulas (III) y (IV) reaccionan bajo condiciones de alquilación reductiva. La reacción es típicamente realizada a una temperatura no extrema, por ejemplo 0 - 100 °C, en un solvente
25 substancialmente inerte, por ejemplo diclorometano. Los agentes de reducción típicos incluyen borohidruros tales como cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de formulas (III) y (V) reaccionan bajo condiciones de alquilación. Típicamente, en los compuestos de formula (V), L es un grupo saliente como halógeno o alquilsulfonilo. La reacción es típicamente realizada a una temperatura elevada, por ejemplo 30 - 130 °C, en un solvente sustancialmente inerte, por ejemplo DMF.

35 Los compuestos de formula (III) son conocidos o pueden ser preparados de forma convencional. Los compuestos de formula (IV) se pueden preparar,

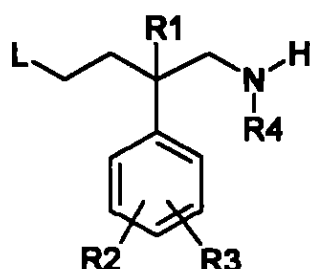
por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de formula (VII) con un compuesto de formula (VIII):



5 (VIII)

en donde R1-R4 son como se definieron aquí anteriormente, bajo condiciones de acilación convencionales.

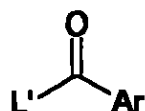
10 Los compuestos de formula (V) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de formula (VII) con un compuesto de formula (IX):



15 (IX)

en donde R1-R4 y L son como se definieron aquí anteriormente bajo condiciones de acilación convencionales.

20 Los compuestos de las formulas (VI) y (VII) pueden reaccionar bajo condiciones de acilación convencionales, en donde



25 es un ácido o derivado de ácido activado. Tales derivados de ácido activados son bien conocidos en la literatura. Se pueden formar in situ a

partir del ácido o se pueden preparar, aislar y posteriormente reaccionar. Típicamente L' es cloro formando así el cloruro ácido. Típicamente, la reacción de acilación se realiza en presencia de una base no nucleofílica, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, en un solvente sustancialmente inerte tal como diclorometano a una temperatura no extrema.

Los compuestos de formula (VIII) y (IX) son conocidos o se pueden preparar de forma convencional.

Ciertos compuestos de formulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) son novedosos y forman parte de la presente invención.

Así, otro aspecto de la invención es los intermediarios

[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina;

[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]metilamina;

[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina;

[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina;

1-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidin-3-il}piperidin-4-ol;

[4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]metilamina;

{(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilamina;

1-{1-[(3S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidin-3-il}piperidin-4-ol;

1-[(3S)-4-[(3-ciano-1-naftoil)(metil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)butil]azetidin-3-ilo;

3-ciano-N-[2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida;

3-ciano-*N*-[2-(4-cianofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-1-naftamida;

5 3-ciano-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3,5-dicloro-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metilbenzamida;

10 3-ciano-*N*-etil-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

3-ciano-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-1-naftamida;

15 3,5-dibromo-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metilbenzamida;

3-bromo-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5-yodo-*N*-metilbenzamida;

20 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

6-ciano-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metilindan-4-carboxamida;

25 3-fluoro-*N*[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida;

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

30 Se debe enfatizar que la mayoría de los compuestos de la presente invención muestran espectros de RMN altamente complejos debido a la existencia de isómeros conformacionales. Se cree que es un resultado de la rotación lenta cerca del enlace de amida y/o anillo. Se usan las siguientes abreviaturas en la presentación de los datos de RMN de los compuestos: s-singular; d-doblete; t-triplete; qt-cuarteto; qn-quinteto; m-multiplete; b-ancho; cm-complejo multiplete, que puede incluir picos anchos

35

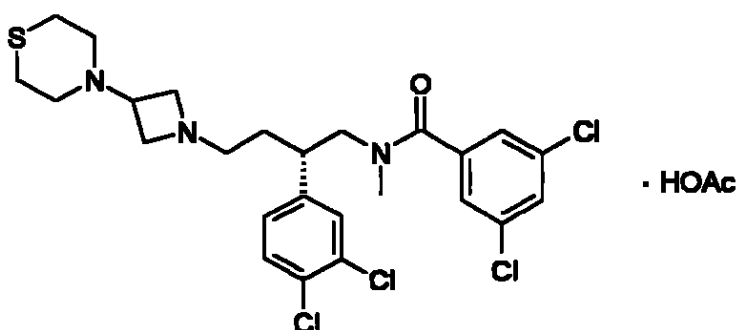
Los siguientes ejemplos describirán, pero no limitarán la invención.

Se usan las siguientes abreviaturas en la Experimentación: DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida), DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), DMF (*N,N*-dimetilformamida), TBU tetrafluoroborato de (*N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio, NMO (N-óxido de 4-metilmorfolina) y THF (tetrahidrofurano).

Ejemplo 1

10

Acetato de 3,5-dicloro-*N*-(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida



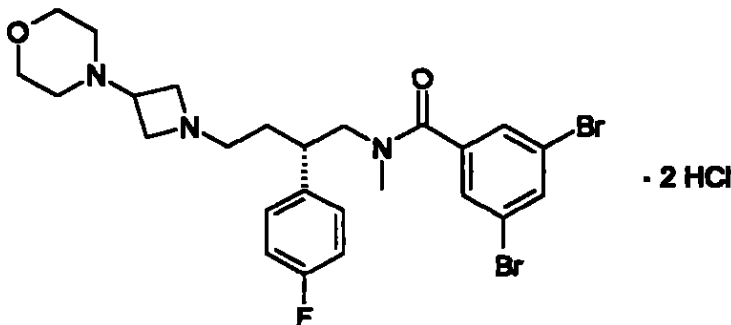
15

Se disolvió clorhidrato de [(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina (ver Método 1; 89 mg, 0.21 mmol) en DMF (2 mL) y a la solución resultante se le agregaron ácido 3,5-diclorobenzóico (44 mg, 0.23 mmol), TBTU (80 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (108 mg, 0.84 mmol) en el orden dado. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h, se diluyó con agua y luego se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃. La mezcla se Extrajo dos veces con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄. El solvente fue removido mediante evaporación para producir 79 mg del producto crudo. El producto fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 43 mg (37%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): 1.3-1.8 (cm, 3H), 2.0-4.6 (cm, 23H), 6.8-7.7 (cm, 5H), 8.0 (d, 1H); LCMS: *m/z* 560 (M+1)⁺.

30

Ejemplo 2

Diclorhidrato de 3,5-dobromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-N-metilbenzamida



5

Se disolvieron diclorhidrato de [(2S)-2-(fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina (ver Método 4; 292 mg, 0.68 mmol), ácido 3,5-diclorobenzóico (215 mg, 0.77 mmol) y DIPEA (350 mg, 2.71 mmol) en DMF (20 mL) y a la solución resultante se le agregó TBTU (250 mg, 0.78 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a TA por 2 h y luego el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo se diluyó con acetato de etilo y luego de lavó tres veces con solución acuosa de NaHCO₃. La solución orgánica fue combinada con otra preparación del compuesto del título (como base libre) que fue preparada por un Método similar (68 mg). Las soluciones orgánicas combinadas fueron entonces secadas sobre MgSO₄ y el solvente fue removido mediante evaporación para producir 344 mg. El producto fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Las fracciones recolectadas fueron liofilizadas y el residuo fue entonces disuelto en una mezcla de agua y acetonitrilo. La solución fue acidificada con ácido clorhídrico (2 M) y de nuevo liofilizado. Se obtuvieron 267 mg (55%) del compuesto del título como un sólido gris. RMN H¹ (500 MHz, CD₃OD): 1.8-2.1 (cm, 2H), 2.7-4.8 (cm, 21H), 6.9-7.8 (cm, 7H); LCMS: m/z 584 (M+1)⁺.

25

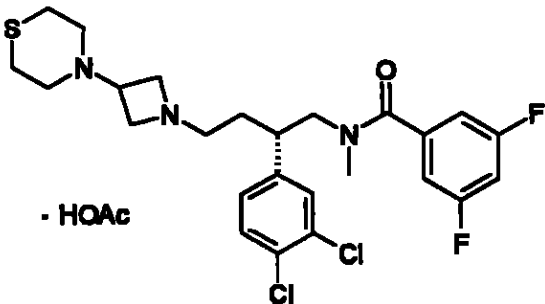
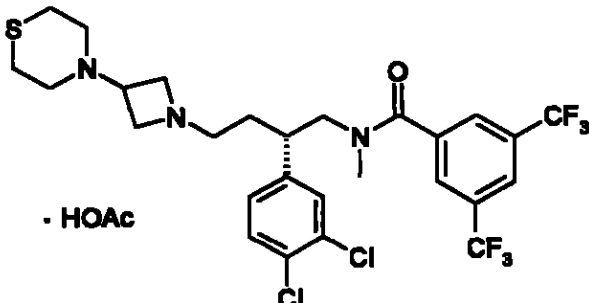
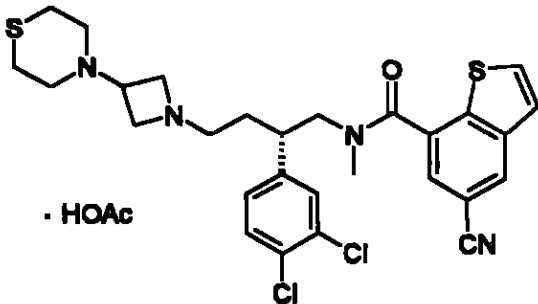
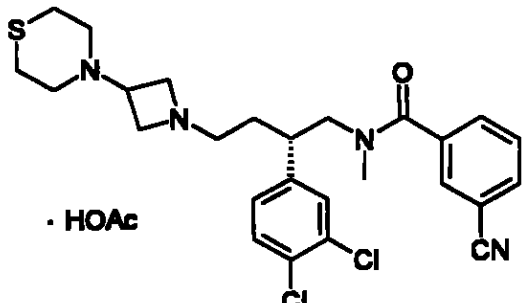
Ejemplos 3-18

Los siguientes compuestos, que están tabulados a continuación, fueron sintetizados de una forma análoga al Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, usando la amina apropiada e intermediarios ácidos (ver más adelante); acetato de N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-3,5-difluoro-N-

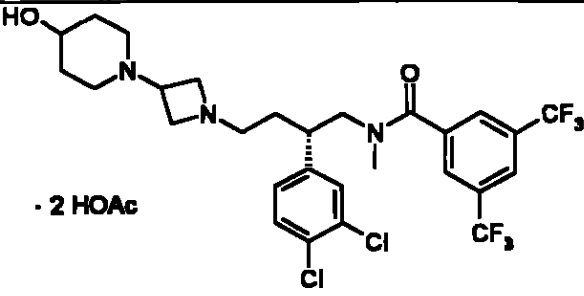
30

metilbenzamida (Ej. 3), acetato de *N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 4), acetato de 5-ciano *N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-1-benzotiofen-7-carboxamida (Ej 5), acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida (Ej 6), acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 7), acetato de 2-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilquinolin-4-carboxamida (Ej 8), diacetato de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 9), diacetato de *N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 10), acetato de 7-cloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida (Ej 11), *N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidina-1-il]butil]-2-metoxi-*N*-metilquinolin-4-carboxamida (Ej 12), 3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida (Ej 13), acetato de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidina-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 14), *N*-[4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidina-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 15), *N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidina-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 16), diacetato de *N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidina-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 17).

Los intermediarios de amina y ácido usados en los ejemplos siguientes están usualmente disponibles comercialmente y si no, las síntesis de estos están descritas en los siguientes Métodos referidos (Met) o en los siguientes documentos citados: Ej 3 (ver Met 1), Ej 4 (ver Met 1), Ej 5 (ver Met 1 y Met 9), Ej 6 (ver Met 1), Ej 7 (ver Met 1 WO 00/34243), Ej 8 (ver Met 1 y J Prakt Chem; 1902; 264), Ej 9 (ver Met 3 y WO 00/34243), Ej 10 (ver Met 3), Ej 11 (ver Met 1 y Met 10), Ej 12 (ver Met 2 y J Med Chem; 1992; 4893), Ej 13 (ver Met 4), Ej 14 (Met 5 y WO 00/34243), Ej 15 (ver Met 6), Ej 16 (ver Met 7) y Ej 17 (see Met 8).

Ej	Compuesto	RMN H ¹	LCMS	Remdi- miento
3	 - HOAc	(300 MHz, CD ₃ OD): 1.6-2.0 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.4-4.0 (cm, 20H), 6.4-7.6 (cm, 6H)	528 (M+1) ⁺	75%
4	 - HOAc	(300 MHz, CD ₃ OD): 1.5-2.4 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.4-4.0 (cm, 20H), 6.9-7.7 (cm, 5H), 8.0 (s, 1H)	628 (M+1) ⁺	52%
5	 - HOAc	(300 MHz, CD ₃ OD): 1.4-2.2 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.4-4.0 (cm, 20H), 6.7-7.8 (cm, 4H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.3 (s, 1H)	573 (M+1) ⁺	56%
6	 - HOAc	(300 MHz, CD ₃ OD): 1.4-2.4 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.4-3.8 (cm, 20H), 6.9-7.6 (cm, 6H), 7.8 (d, 1H)	517 (M+1) ⁺	79%

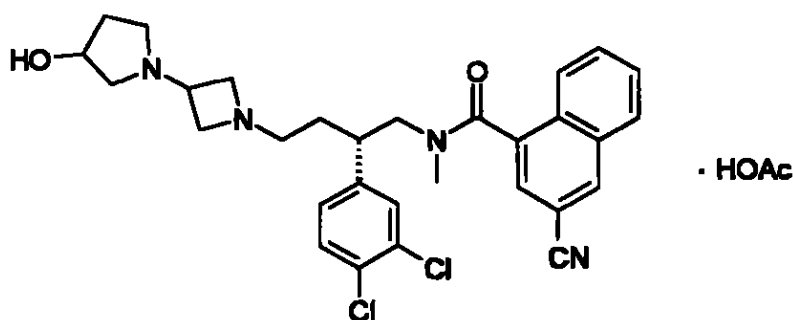
12		-	589 (M+1) +	5%
13		(500 MHz, CDCl ₃): 1.4-1.8 (cm, 2H), 2.2-2.6 (cm, 8H), 2.7-3.2 (cm, 5H), 3.4-3.5 (cm, 3H), 3.6-3.8 (cm, 5H), 6.8-7.4 (cm, 7H)	512 (M+1) +	56%
14		(400 MHz, CD ₃ OD): 1.4-4.2 (cm, 35H), 6.7-7.5 (cm, 6H)	519 (M+1) +	17%
15		(400 MHz, CDCl ₃): 1.4-1.6 (b, 1H), 1.8 (s, 5H), 2.2-4.0 (cm, 21H), 6.8-7.5 (cm, 6H), 7.8 (s, 1H)	618 (M+1) +	40%
16		(500 MHz, CDCl ₃): 1.4-3.8 (cm, 22H), 3.6-3.8 (m, 1H), 4.6-4.8 (d, 1H),	628 (M+1) +	30%

		6.7-7.6 (cm, 5H), 7.9 (s, 1H)		
17	 - 2 HOAc	(500 MHz, CD ₃ OD): 1.5-4.0 (cm, 25H), 6.9-7.7 (cm, 5H), 8.1 (s, 1H)	626 (M+1) ⁺	13%

Ejemplo 18

Acetato de 3-ciano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(3-hidroxipirrolidin-1-

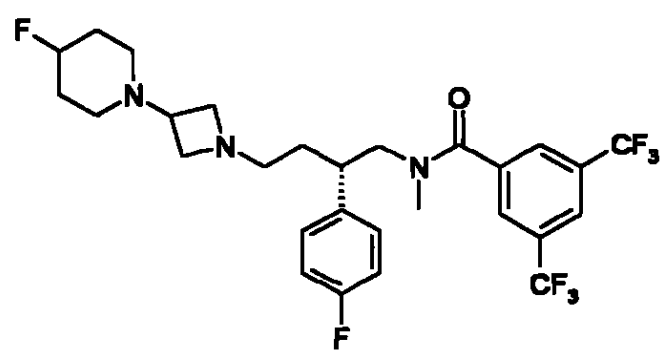
5 il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-1-naftamida



Se disolvió 3-ciano-N-[(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida (ver WO 00/02859; 38 mg, 0.089 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) y a la solución
10 resultante se le agregó diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilpirrolidin-3-ol (ver Método 12; 20 mg, 0.093 mmol) disuelto en unas pocas gotas de metanol. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0.118 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con
15 CH₂Cl₂, se lavó con salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo cromatografiado sobre una columna de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 19 mg (35%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): 0.8-4.9 (cm, 25H), 6.4-7.9 (cm, 7H), 7.9-8.1 (m, 1H), 8.4 (s, 1H); LCMS: m/z 551 (M+1)⁺.
20

Ejemplo 19

N-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



5

N-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-3,5-metil)benzamida (ver Método 20; 189 mg, 0.43 mmol), diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilo-4-fluoropiperidina (ver WO 97/27185; 139 mg, 0.56 mmol) y trietilamina (154 mg, 1.52 mmol) se disolvieron en metanol (10 mL). Se agregó una solución en metanol (5 mL) de cianoborohidruro de sodio (191 mg, 3.04 mmol) y cloruro de zinc (178 mg, 1.30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue dividido entre agua y acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso (1 M) y luego salmuera. La solución fue secada sobre Na₂SO₄ y luego el solvente fue removido mediante evaporación. El producto fue cromatografiado sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol y CH₂Cl₂ (0% de MeOH-20% de MeOH). Se obtuvieron 120 mg (48%) de compuesto del título como una goma. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): 1.4-1.9 (cm, 6H), 2.1-2.4 (cm, 6H), 2.6-3.5 (cm, 10H), 3.6-3.8 (m, 1H), 4.6-4.8 (bd, 1H), 6.8-7.5 (m, 6H), 7.8 (s, 1H); LCMS: *m/z* 578 (M+1)⁺.

10

15

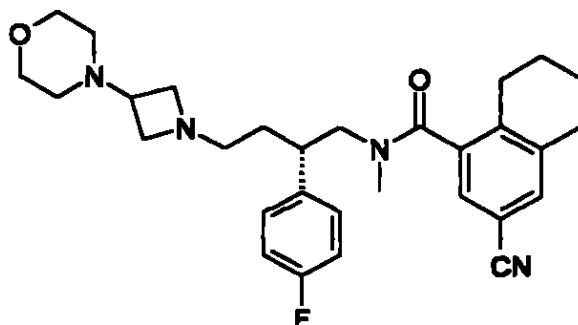
20

25

30

Ejempl 20

3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida



5

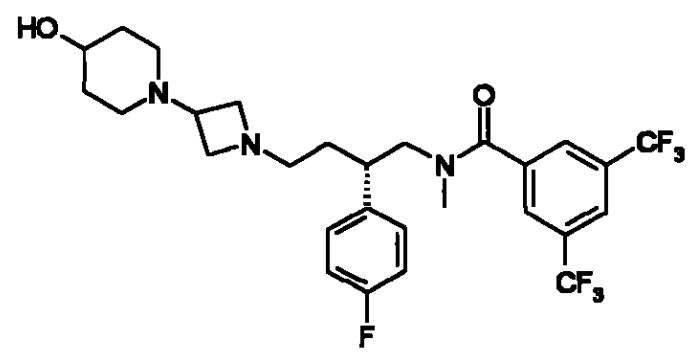
3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (ver Método 19; 2.38 g, 6.3 mmol) y diclorhidrato de 4-azetidin-3-ilmorfolina (ver WO 00/63168; 1.49 g, 6.9 mmol) se mezclaron junto con CH₂Cl₂ (120 mL) y DIPEA (1.63 g, 12.6 mmol). La mezcla se agitó hasta que todos los químicos se disolvieron. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.87 g, 8.8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue removido y el residuo fue dividido entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado (ac). Las fases fueron separadas y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo se diluyó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y la solución se mantuvo en un congelador durante la noche. Los cristales fueron recolectados mediante filtración y luego se obtuvo más material del licor madre mediante una cristalización adicional desde acetonitrilo. Se obtuvieron 1.43 g (45 %) en total del compuesto del título como un sólido color hueso. RMN H¹ (500 MHz, CD₃OD): 1.4-4.2 (cm, 31H), 7.0-7.6 (cm, 6H); LCMS: m/z 505 (M+1)⁺.

Se mostró que el material era 99.6 % ópticamente puro (exceso enantiomérico) mediante HPLC quiral analítica (Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm) usando una mezcla de heptano, isopropil alcohol, trietilamina y ácido fórmico (70/30/0.1/0.05) como fase móvil.

30

Ejemplo 21

N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



5

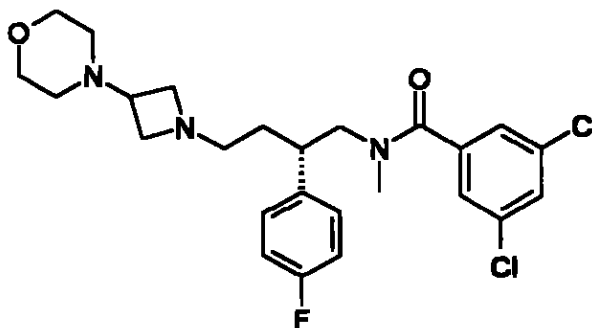
N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (ver Método 20; 0.40 g, 0.91 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) y a la solución resultante se le agregaron diacetato de 1-azetidin-3-ilpiperidin-4-ol (ver Método 15 con la excepción que el diacetato se usó en lugar de el diclorhidrato correspondiente; 0.28 g, 1.0 mmol) y DIPEA (0.76 g, 5.8 mmol). La mezcla se agitó por unos pocos minutos a TA y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.43 g, 2.0 mmol). La solución se agitó a TA durante la noche y luego el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo fue dividido entre acetato de etilo y NaHCO₃ (ac) saturado. Las fases fueron separadas y la solución acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre Na₂SO₄ y luego el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash usando una mezcla de metanol y CH₂Cl₂ como eluyente. El producto se disolvió en una mezcla de agua y acetonitrilo, y la solución fue entonces liofilizada. Se obtuvieron 0.32 g (60 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.4-3.8 (cm, 24H), 6.8-7.5 (cm, 6H), 7.9 (s, 1H); LCMS: m/z 576 (M+1)⁺.

25

30

Ejemplo 22

3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-N-metilbenzamida



5

3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida (ver
Método 21; 146 mg, 0.40 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (8 mL) y a la solución
resultante se le agregaron diclorhidrato de 4-azetidin-3-ilmorfolina (ver WO
10 00/63168; 62 mg, 0.44 mmol) y DIPEA (179 mg, 1.39 mmol) junto con 5
gotas de ácido acético. La mezcla se agitó por 25 minutos y luego se agregó
triacetoxiborohidruro de sodio (118 mg, 0.55 mmol). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado y el
residuo fue dividido entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac saturado. Las fases
15 fueron separadas y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las
soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y el solvente
fue removido mediante evaporación. El residuo fue cromatografiado sobre
gel de sílice usando una mezcla de metanol y CH₂Cl₂ como eluyente
(gradiente 0 a 20 % de metanol). Se obtuvieron 124 mg (63 %) del
20 compuesto del título como un aceite. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): 1.4-1.8
(cm, 2H), 2.2-3.8 (cm, 21H), 6.7 (s, 1H), 6.8-7.2 (m, 5H), 7.3 (s, 1H); LCMS:
m/z 494 (M+1)⁺.

El material mostró ser 95 % ópticamente puro (exceso enantiomérico)
25 mediante HPLC quiral analítica (Chirobiotic V, 250 x 4.6 mm) usando una
mezcla de de metanol, trietilamina y ácido acético (100/0.1/0.05) como fase
móvil.

30

Ejemplos 23-39

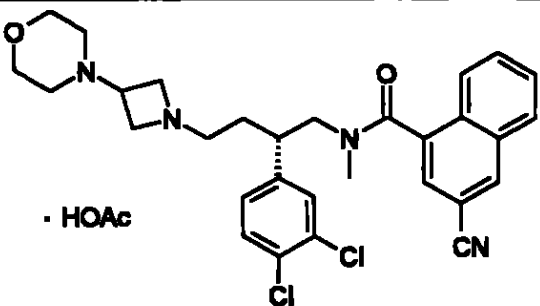
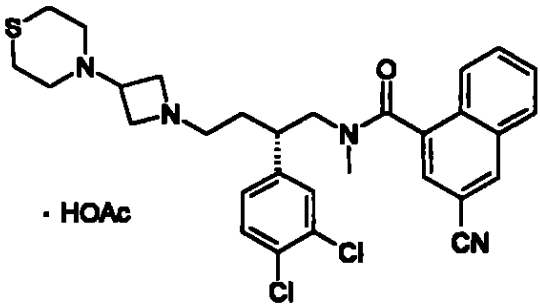
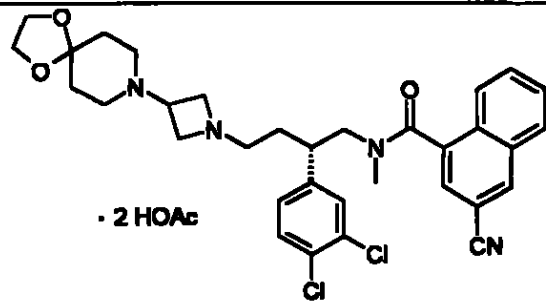
Los siguientes compuestos, que están tabulados a continuación, fueron sintetizados de una forma análoga a la del Ejemplo 18, Ejemplo 19, Ejemplo 20, Ejemplo 21 y Ejemplo 22, usando los intermediarios de amina y aldehído apropiados (ver a continuación): acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 23), acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 24), diacetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 25), diacetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 26), 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 27), acetato de 3-ciano-*N*-[2-(4-cianofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 28), acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 29), 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 30), 3-ciano-*N*-etil-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 31), 3-ciano-*N*-[(2*S*)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 32), 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 33), 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1,4-oxazepan-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 34), acetato de 3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 35), 3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metilbenzamida (Ej 36), diclorhidrato de 3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-5-yodo-*N*-metilbenzamida (Ej 37), diclorhidrato de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 38), 6-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilindan-4-carboxamida (Ej 39).

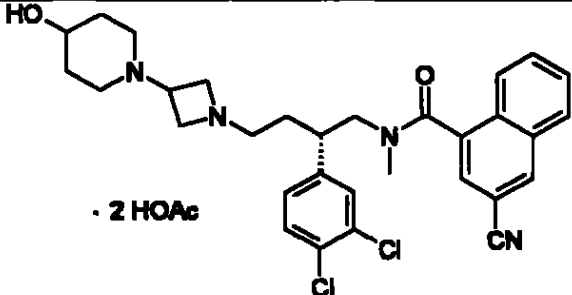
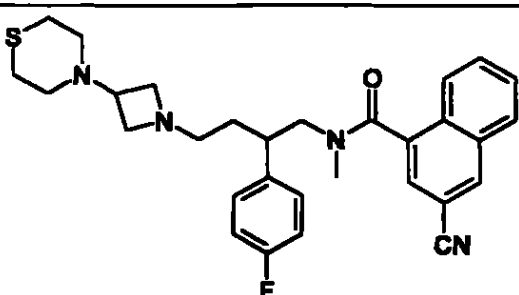
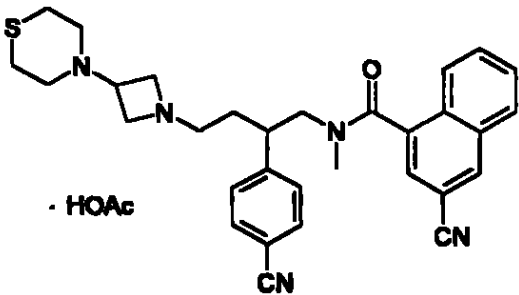
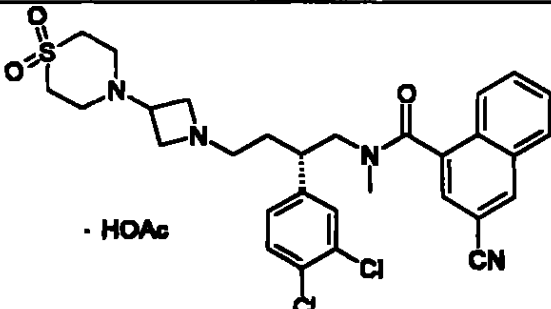
35

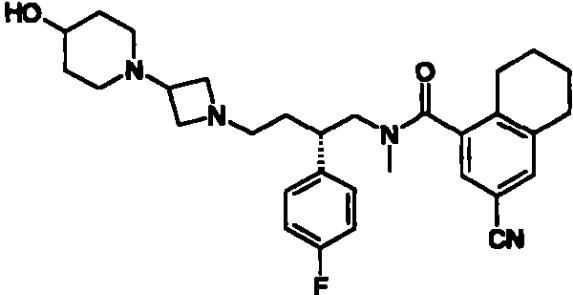
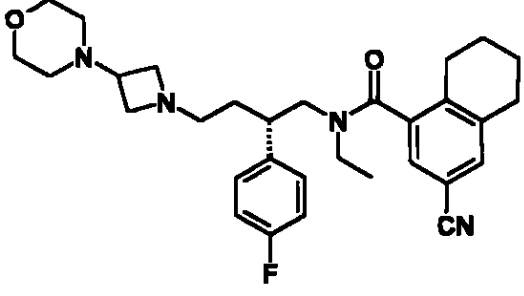
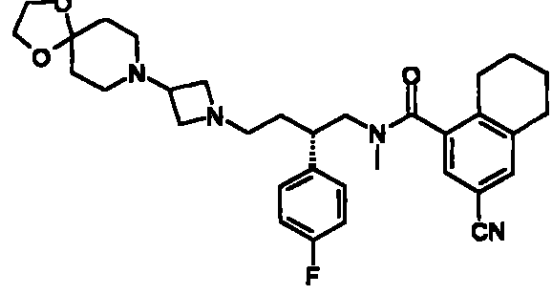
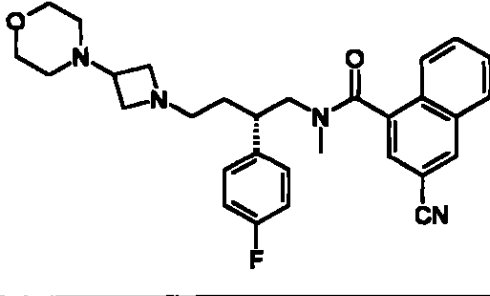
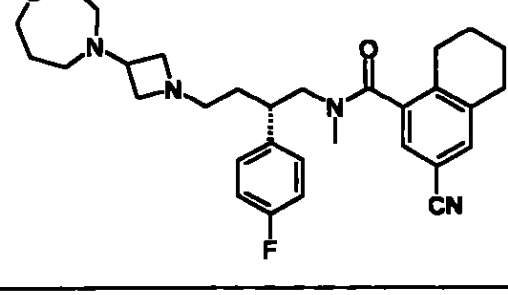
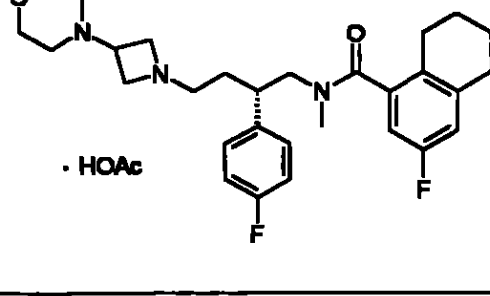
Las síntesis de los intermediarios de amina y aldehído usados en los ejemplos siguientes están descritas en los siguientes métodos referidos

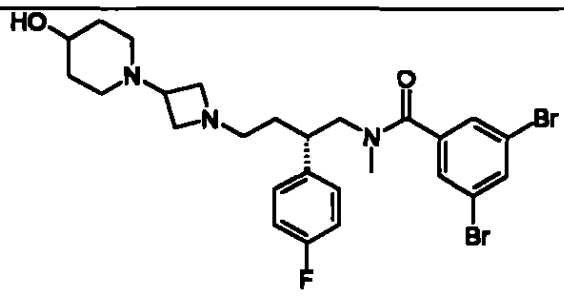
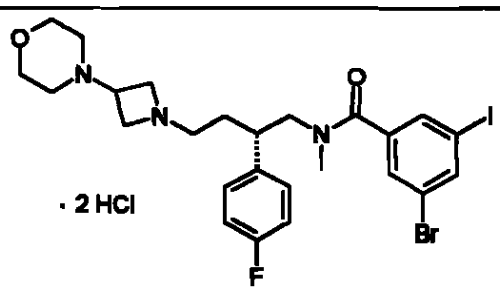
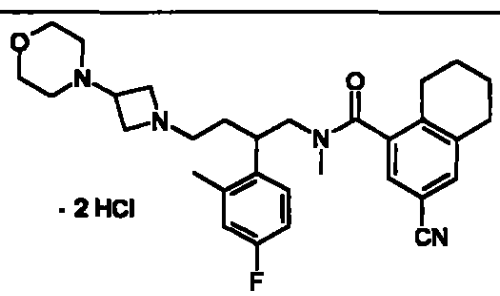
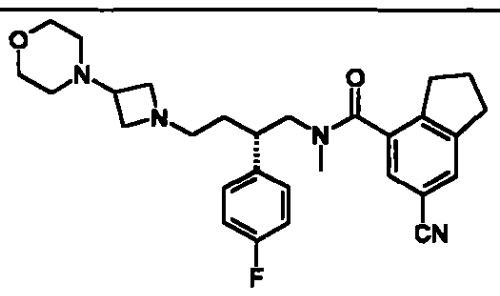
(Met) o en los siguientes documentos citados: Ej 23 (ver WO 00/63168 y WO 00/02859), Ej 24 (ver WO 96/05193 y WO 00/02859), Ej 25 (ver Met 13 y WO 00/02859), Ej 26 (ver Met 15 y WO 00/02859), Ej 27 (ver WO 96/05193 y Met 17), Ej 28 (ver WO 96/05193 y Met 18), Ej 29 (ver Met 14 y WO 00/02859), Ej 30 (ver Met 15 y Met 19), Ej 31 (ver WO 00/63168 y Met 22), Ej 32 (ver Met 13 y Met 19), Ej 33 (ver WO 00/63168 y Met 23), Ej 34 (ver WO 96/05193 y Met 19), Ej 35 (ver WO 00/63168 y Met 28), Ej 36 (ver Met 15 y Met 24), Ej 37 (ver WO 00/63168 y Met 25), Ej 38 (ver WO 00/63168 y Met 26) y Ej 39 (ver WO 00/63168 y Met 27).

10

Ej	Compuesto	RMN H ¹	LCMS	Rendi miento
23	 · HOAc	(500 MHz, CDCl ₃): 1.2-2.2 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.2-5.0 (cm, 21H), 6.5-7.0 (cm, 1H), 7.2-8.0 (cm, 7H), 8.2 (d, 1H)	551 (M+1) ⁺	35%
24	 · HOAc	(400 MHz, DMSO-d ₆): 1.2-2.2 (cm, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.3-4.5 (cm, 21H), 6.4-7.3 (cm, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.5-7.8 (cm, 4H), 8.0-8.2 (m, 1H), 8.6 (d, 1H)	567 (M+1) ⁺	51%
25	 · 2 HOAc	(400 MHz, CD ₃ OD): 1.4-2.0 (cm, 3H), 1.6-1.8 (m, 4H), 1.9 (s, 6H), 2.3-4.0 (cm, 20H), 6.4-	607 (M+1) ⁺	78%

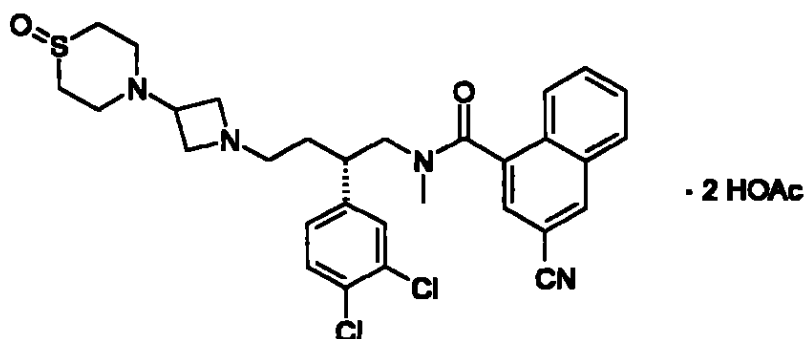
		7.2 (m, 2H), 7.4-7.8 (m, 5H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.4 (d, 1H)		
26	 · 2 HOAc	(400 MHz, CD ₃ OD): 1.4-2.4 (cm, 16H), 2.5-2.9 (cm, 5H), 3.0-4.1 (cm, 9H), 6.5-7.8 (cm, 7H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.4 (d, 1H)	565 (M+1) ⁺	14%
27		(400 MHz, CDCl ₃): 1.4-3.5 (cm, 22H), 3.8-4.4 (cm, 1H), 6.4-8.0 (cm, 8H), 8.2 (s, 1H)	517 (M+1) ⁺	94%
28	 · HOAc	(400 MHz, CDCl ₃): 1.2-2.2 (cm, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4-4.4 (cm, 20H), 6.6-7.8 (cm, 8H), 7.9 (d, 1H), 8.2 (s, 1H)	524 (M+1) ⁺	52%
29	 · HOAc	(400 MHz, DMSO-d ₆): 1.2-1.9 (cm, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.0-4.8 (cm, 20H), 6.4-7.8 (cm, 7H), 8.0-8.2 (m, 1H), 8.6 (d, 1H)	589 (M+1) ⁺	39%

30		(500 MHz, CDCl ₃): 1.5-4.1 (cm, 33H), 6.0-7.4 (cm, 6H)	519 (M+1) ⁺	63%
31		(500 MHz, CDCl ₃): 0.9-4.1 (cm, 33H), 6.0-7.4 (cm, 6H)	519 (M+1) ⁺	38%
32		(400 MHz, CDCl ₃): 1.4-4.1 (cm, 35H), 6.1-7.4 (cm, 6H)	561 (M+1) ⁺	52%
33		(400 MHz, CDCl ₃): 1.2-4.4 (cm, 23H), 6.4-8.0 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H)	501 (M+1) ⁺	61%
34		(500 MHz, CDCl ₃): 1.2-4.2 (cm, 33H), 6.0 (s) and 6.6-7.4 (cm, 6H)	519 (M+1) ⁺	41%
35	 · HOAc	(500 MHz, DMSO-d ₆): 1.3-4.1 (cm, 34H), 5.6 (d), 6.2 (s) and 6.6-7.4 (cm, 6H)	498 (M+1) ⁺	35%

36		(500 MHz, CDCl ₃): 1.5-3.8 (cm, 25H), 6.2-7.3 (cm, 6H), 7.6 (s, 1H)	598 (M+1) ⁺	10%
37	 · 2 HCl	(500 MHz, CD ₃ OD): 1.8-2.2 (cm, 2H), 2.8-4.8 (cm, 21), 6.9-7.5 (cm, 6H), 8.0 (d, 1H)	631 (M+1) ⁺	34%
38	 · 2 HCl	(300 MHz, D ₂ O): 1.4-4.4 (cm, 34H), 5.8 (s) y 6.8-7.5 (cm, 5H)	519 (M+1) ⁺	59%
39		(400 MHz, CDCl ₃): 1.2-4.0 (cm, 29H), 6.8-7.2 (cm, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.5 (d, 1H)	491 (M+1) ⁺	75%

Ejemplo 40

Diacetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida

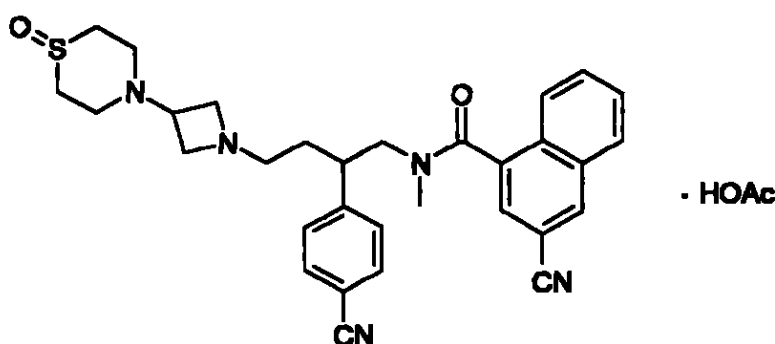


5

Acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (ver Ejemplo 24; 127 mg, 0.20 mmol) se disolvió en ácido acético (10 mL) y a la solución resultante se le agregó peróxido de hidrógeno (0.04 mL de solución acuosa al 30%, 0.35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días luego se diluyó con agua. El solvente fue removido mediante liofilización de la mezcla para dar un residuo, que fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 52 mg (35%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 1.2-2.2 (m, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.3-3.6 (m, 20H), 4.4 (c m, 1H), 6.4-7.6 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.6-8.2 (5H), 8.6 (d, 1H); LCMS: m/z 583 ($M+1$)⁺.

20 **Ejemplo 41**

Acetato de 3-ciano-*N*-(2-(4-cianofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil)-*N*-metil-1-naftamida



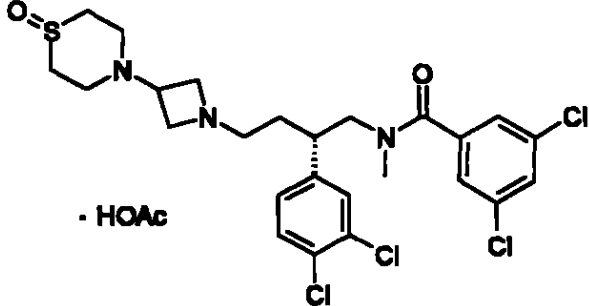
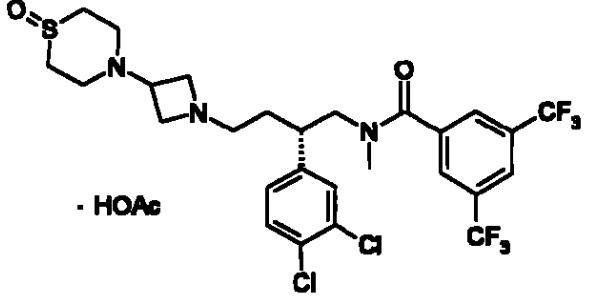
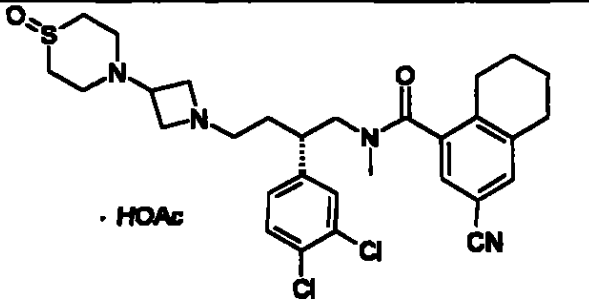
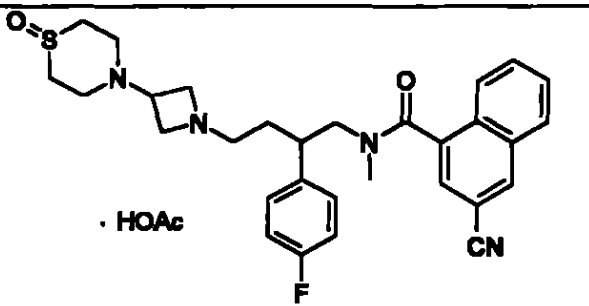
Acetato de 3-ciano-*N*-[2-(4-cianofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (ver Ejemplo 28; 60 mg, 0.10 mmol) se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (3 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL) y a la solución resultante se le agregó una cantidad catalítica de FeCl₃ con enfriamiento. La mezcla se agitó por 5 min y entonces se agregó ácido peryódico (26 mg, 0.11 mmol), después de lo cual se continuó la agitación durante la noche a 0°C. Se agregó otra cantidad catalítica de FeCl₃ así como una porción adicional de ácido peryódico (26 mg, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 h y luego se neutralizó mediante la adición de Na₂S₂O₃. La mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ y los orgánicos fueron lavados dos veces con agua y luego secados sobre Na₂SO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y el producto fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 25 mg (41%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. RMN H¹: (400 MHz, CDCl₃): 1.4-2.0 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1-4.3 (cm, 20H), 6.4-8.0 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H); LCMS: m/z 540 (M+1)⁺.

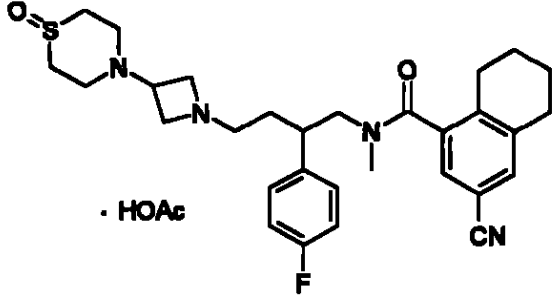
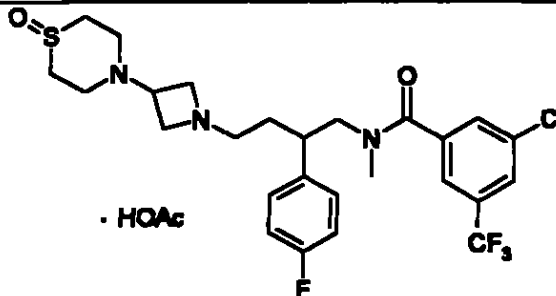
Ejemplos 42-47

Los siguientes compuestos, que están tabulados más adelante, fueron sintetizados de una forma análoga a los del Ejemplo 40 y Ejemplo 41, usando los intermediarios de tiomorfolina apropiados (ver a continuación): acetato de 3,5-dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il]butil]-*N*-metilbenzamida (Ej 42), acetato de *N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-oxidotiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 43), acetato de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 44), acetato de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il]butil]-*N*-metil-1-naftamida (Ej 45), acetato de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il]butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (Ej 46) y acetato de *N*-[2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Ej 47).

Las síntesis de los intermediarios de tiomorfolina usados en los ejemplos siguientes están descritas en los siguientes Ejemplos referidos: Ej 42 (ver Ej

1), Ej 43 (ver Ej 4), Ej 44 (ver Ej 7), Ej 45 (ver Ej 27), Ej 46 (ver Ej 9) y Ej 47 (ver Ej 10).

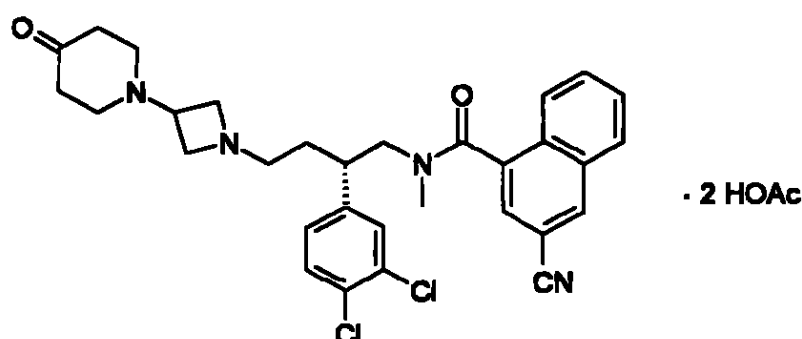
Ej	Compuesto	RMN ^1H	LCMS	Rendimiento
42	 · HOAc	(300 MHz, CD_3OD): 1.6 (b, 1H), 1.8 (b, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.2-3.8 (cm, 21H), 6.8-7.6 (cm, 6H)	576 (M+1) ⁺	1%
43	 · HOAc	(300 MHz, CD_3OD): 1.5-2.0 (cm, 2H), 2.0 (s, 3H), 2.2-4.0 (cm, 18H), 6.8-7.8 (cm, 5H), 8.1 (s, 1H)	644 (M+1) ⁺	9%
44	 · HOAc	(400 MHz, CDCl_3): 1.4-4.4 (cm, 35H), 6.7-7.2 (cm, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, 1H)	587 (M+1) ⁺	37%
45	 · HOAc	(400 MHz, CDCl_3): 1.4-2.0 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1-4.3 (cm, 20H), 6.4-8.0 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H)	533 (M+1) ⁺	42%

46	 · HOAc	(400 MHz, CDCl ₃): 1.4-2.0 (cm, 6H), 2.0 (s, 3H), 2.1-4.0 (cm, 25H), 6.9-7.4 (cm, 6H)	537 (M+1) ⁺	38%
47	 · HOAc	(400 MHz, CDCl ₃): 1.4-2.0 (cm, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1-4.4 (cm, 21H), 6.7-7.4 (cm, 5H), 7.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)	594 (M+1) ⁺	47%

Ejemplo 48

Diacetato de 3-ciano-N-((2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil)-N-metil-1-naftamida

5

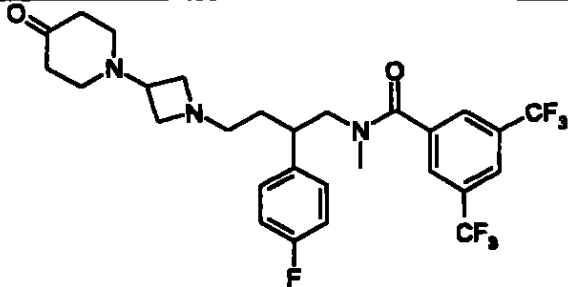


Diacetato de 3-ciano-N-((2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]butil)-N-metil-1-naftamida (ver Ejemplo 25; 35 mg, 0.058 mmol) se disolvió en unas pocas gotas de acetona-agua (1:1) y a la solución resultante se le agregó *p*-toluensulfonato de piridinio (43 mg, 0.17 mmol). La mezcla se sometió a calentamiento de microondas de nodo sencillo por 10 min y luego el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución se lavó con NaHCO₃ ac., luego se secó sobre MgSO₄. La remoción del solvente mediante evaporación produjo un aceite, que fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se

obtuvieron 35 mg (89%) del compuesto del título como un sólido blanco.
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD): 1.4-2.2 (cm, 3H), 1.9 (s, 6H), 2.3-4.0 (cm, 20H),
6.4-7.8 (cm, 7H), 8.0-8.2 (cm, 1H), 8.6 (d, 1H); LCMS: m/z 563 ($M+1$) $^+$.

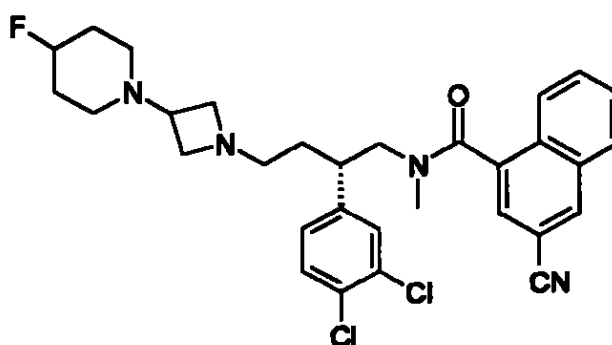
5 Ejemplo 49

El siguiente compuesto, que está tabulado a continuación, fue sintetizado de una forma análoga a la del Ejemplo 48 usando el derivado cetal apropiado (ver Ej 15): *N*-(2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil)-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.

Ej	Compuesto	RMN H^1	LCMS	Rendimiento
49		(400 MHz, $CDCl_3$): 1.5-3.9 (cm, 23H), 6.8-7.6 (cm, 6H), 7.9 (s, 1H)	574 ($M+1$) $^+$	71%

Ejemplo 50

15 3-ciano-N-((2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil)-N-metil-1-naftamida

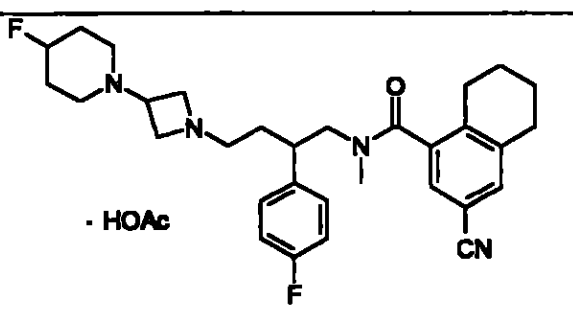


20 Se disolvió trifluoruro de dietilaminoazufre (7 mg, 0.044 mmol) en CH_2Cl_2 seco y se enfrió con agitación bajo argón hasta $-65^\circ C$. Luego se agregó 3-ciano-N-((2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil)-N-metil-1-naftamida (Ejemplo 26; 40 mg, 0.071 mmol), que se disolvió en

CH₂Cl₂ seco (0.5 mL). El enfriamiento externo fue removido y la solución se agitó por 1 h. La mezcla de reacción fue neutralizada mediante el goteo de este en una solución saturada de NaHCO₃ ac. (6 mL). La solución orgánica fue lavada con agua y luego secada sobre MgSO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 5 mg (12%) del compuesto del título como un aceite. RMN H¹ (500 MHz, CD₃OD): 1.8-2.6 (cm, 7H), 2.6-3.3 (cm, 7H), 3.4-4.4 (cm, 9H), 5.0-5.3 (cm, 1H), 7.0-8.4 (cm, 7H), 8.4-8.6 (m, 1H), 8.9-9.0 (d, 1H); LCMS: m/z 567 (M+1)⁺.

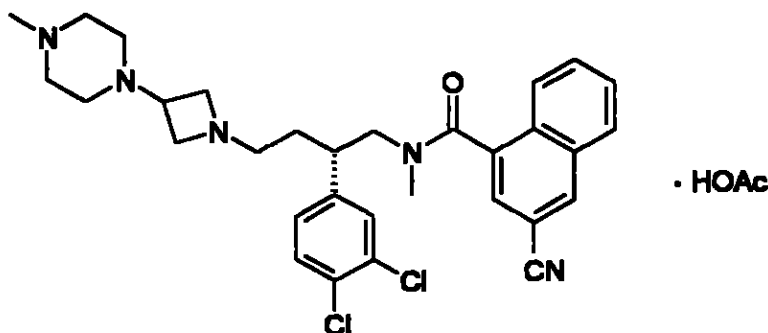
10 Ejemplo 51

El siguiente compuesto, que está tabulado a continuación, fue sintetizado de una forma análoga a la del Ejemplo 50 usando el derivado de alcohol apropiado (ver Ej 14): 3-ciano-N-{2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida.

Ej	Compuesto	RMN H ¹	LCMS	Rendimiento
51	 - HOAc	(400 MHz, CD ₃ OD): 1.5-4.2 (cm, 34H), 4.5-4.8 (m, 1H), 5.8 (s), 6.8 (s) and 7.0-7.5 (cm, 6H)	521 (M+1) ⁺	6%

Ejemplo 52

3-ciano-N-{(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]butil}-N-metil-1-naftamida



Se disolvieron 1-[(3S)-4-[(3-ciano-1-naftoil)(metil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)butil]azetidin-3-il metanosulfonato (Método 16; 87 mg, 0.16 mmol) y 1-metilpiperazina (1 mL, 9.0 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y la mezcla resultante se sometió a calentamiento de microondas de nodo sencillo por 5 minutos. El solvente fue removido mediante evaporación y el producto fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 5 mg (5%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN H¹: (500 MHz, CD₃OD): 1.2-4.0 (cm, 29H), 6.5-8.0 (cm, 8H), 8.4 (d, 1H); LCMS: m/z 564 (M+1)⁺.

10

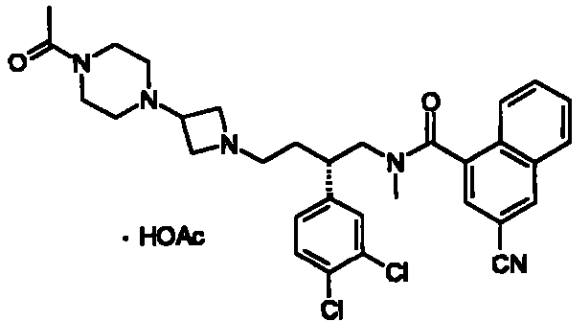
Ejemplos 53-54

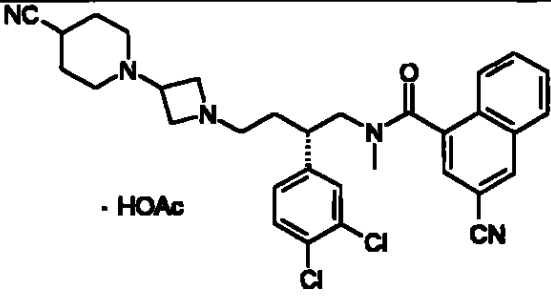
Los siguientes compuestos, que están tabulados a continuación, fueron sintetizados de una forma análoga a la del Ejemplo 52 usando los intermediarios de amina y meslato apropiados (ver a continuación): acetato de N-[(2S)-4-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-3-ciano-N-metil-1-naftamida (Ej 53), acetato de 3-ciano-N-[(2S)-4-[3-(4-cianopiperidin-1-il)azetidin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-N-metil-1-naftamida (Ej 54).

20

Las síntesis de los intermediarios de amina y metanosulfonato usados en los ejemplos siguientes están descritas en los siguientes métodos referidos (Met) o en los siguientes documentos citados: Ej 53 (ver WO 96/05193 y Met 16) y Ej 54 (ver Synth Commun; 1990; 1757-1767 y Met 16).

25

Ej	Compuesto	RMN H ¹	LCMS	Rendimiento
53	 · HOAc	(500 MHz, CD ₃ OD): 1.2-3.8 (cm, 29H), 6.4-7.8 (cm, 7H), 7.9-8.0 (m, 1H), 8.3-8.4 (d, 1H)	592 (M+1) ⁺	3%

54	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)N2CCN(C2)C3CCN(C3)C4CC(C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)N(C)C6=CC=C(C=C6)C#N</chem> - HOAc	-	574 (M+1) ⁺	3%
----	---	---	---------------------------	----

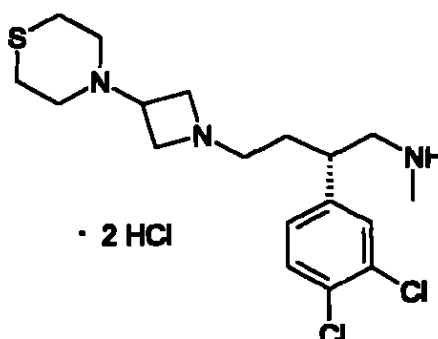
Preparación de los materiales de partida

- 5 Los materiales de partida para los ejemplos anteriores están, ya sea disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante Métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero no una limitación, de algunos de los materiales de partida.

10

Método 1

Diclorhidrato de [(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina



15

(a) 4-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]tiomorfolina

- Una mezcla de 1-(difenilmetil)azetidin-3-il metanosulfonato (ver J. Org. Chem.; 56; 1991; 6729; 10 g, 31.5 mmol), tiomorfolina (3.9 g, 38 mmol) y
- 20 DIPEA (4.9 g, 38 mmol) se sometió a reflujo durante la noche. Los volátiles fueron removidos mediante evaporación y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ ac. La capa orgánica fue lavada dos veces con NaHCO₃ ac., y luego se extrajo con una solución acuosa de ácido cítrico (3x70 mL de 1M). La capa acuosa fue enfriada y luego el pH fue ajustado con NaHCO₃ acuoso
- 25 y luego con NaOH ac. 2M. La mezcla se extrajo con una mezcla de CH₂Cl₂

EtOAc-etanol y la solución orgánica se secó sobre MgSO_4 y luego se
removió mediante evaporación. Se obtuvieron 9.3 g (91%) de 4-[1-
(difenilmetil)azetidin-3-il]tiomorfolina como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H
(400 MHz, CDCl_3): 2.5 (m, 4H), 2.7 (m, 4H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (qn, 1H), 3.4 (m,
5 2H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 10H); LCMS: m/z 325 ($M+1$)⁺.

(b) diclorhidrato de 4-azetidin-3-iltiomorfolina

Se disolvió 4-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]tiomorfolina (1.0 g, 3.1 mmol) en
10 CH_2Cl_2 bajo nitrógeno y se agitó a 0°C durante la adición de 1-cloroetil
clorofornato (1.3 g, 9.2 mmol). La mezcla se agitó por 90 min y luego se
agregó metanol (1 mL). La solución se sometió a reflujo por 20 min y el
solvente fue removido mediante evaporación. Al residuo se le agregó
acetona (10 mL) seguida por isopropanol (10 mL), y la mezcla fue entonces
15 sometida a reflujo por 30 min y luego se colocó a temperatura ambiente
durante la noche. La mezcla fue enfriada y el precipitado fue recolectado
mediante filtración. Se obtuvieron 250 mg (51%) de diclorhidrato de 4-
azetidin-3-iltiomorfolina como un sólido café pálido. RMN ^1H (400 MHz,
DMSO- d_6): 2.4-3.8 (cm, 8H), 4.0 (b, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.5 (b, 2H) 9.2 (b, 1H),
20 10.4 (b, 1H).

*(c) ter-butil [(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-
il)butil]metilcarbarnato*

25 Se disolvió ter-butil [(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato (ver
WO 95/05377; 610 mg, 1.8 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) y a la
solución resultante se le agregó clorhidato de 4-azetidin-3-iltiomorfolina (430
mg, 1.9 mmol) seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (480
mg, 2.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 h y luego
30 se añadió trietilamina (0.73 mL, 5.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó
por 2 h y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 ac. La capa orgánica fue
lavada con agua y las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas
sobre MgSO_4 . El solvente fue removido mediante evaporación para producir
un aceite, que fue cromatografiado sobre una columna de fase reversa
35 usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Las
fracciones apropiadas fueron extraídas con éter. La solución orgánica fue
secada sobre MgSO_4 y luego el solvente fue removido mediante

5

10

15

20

CN(C)C[C@H](c1ccc(Cl)c(Cl)c1)CCN2CC3CCSC3=N2

• 2 HOAc

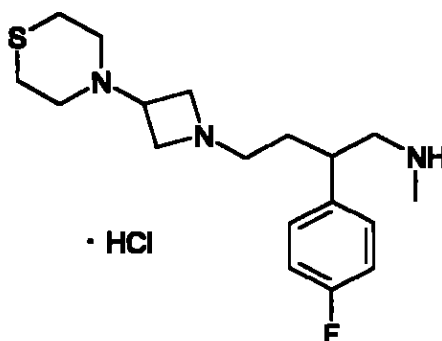
30

resina de enlace a polímero). La mezcla se agitó por 30 min y luego se filtró después de lo cual el solvente fue removido mediante evaporación. El producto fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 140 mg (49%) de diacetato de {(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil}metilamina. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 1.6-1.8 (m, 2H), 1.9 (s, 6H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 7H), 2.7-3.0 (m, 10H), 3.1 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.2 (s, 2H); LCMS: m/z 404 ($M+1$)⁺.

10

Método 3

Clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina



15

(a) $tert$ -butil [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilcarbarnato

Se disolvió [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (ver Método 17b; 11.2 g, 190 mmol) en THF (350 mL) y a la solución se le agregó trietilamina (8.7 ml, 100 mmol). La mezcla fue enfriada mediante baño de hielo externo y se agregó di- $tert$ -butildicarbonato (15 g, 218 mmol). El baño de hielo fue removido y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Se añadió éter y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y el solvente removido mediante evaporación. Se obtuvieron 16.5g (29%) de $tert$ -butil [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilcarbarnato como un sólido amarillo. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 1.4 (s, 9H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.5-2.7 (cm, 3H), 2.8-3.8 (cm, 3H), 4.8-5.0 (cm, 2H), 5.5-5.7 (m, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.1 (b, 2H).

30

(b) 1-[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]-1,2,3-trideoxi-2-(4-fluorofenil)pentitol

Se disolvió *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilcarbarnato (17.0 g, 57.9 mmol) en una mezcla de acetona, *t*-butanol y agua (190 mL, 2:1:1). Se
 5 agregó OsO₄ (3ml, solución de *t*-butanol al 2.5%) a temperatura ambiente y después de agitación por 10 minutos, se agregó NMO (27.1 g, 231 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego la mezcla de reacción fue neutralizada mediante la adición de una solución acuosa de bisulfito de sodio al 20%. La mezcla se agitó por 15 min y luego se diluyó con agua. La
 10 solución se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico fue lavado con salmuera, secado y concentrado sobre un rotavapor. Se obtuvieron 19.4 g (100%) de 1-[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]-1,2,3-trideoxi-2-(4-fluorofenil)pentitol crudo como un aceite. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 1.3 (s, 9H), 1.4-1.8 (cm, 2H), 2.0-3.6 (cm, 11H), 6.9 (t, 2H), 7.1 (b, 2H).

15

(c) *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato

Se disolvió 1-[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]-1,2,3-trideoxi-2-(4-fluorofenil)pentitol (19.4 g, 59.2 mmo) en una mezcla de THF y agua (3:1) y a
 20 la solución se le agregó NaIO₄ (17.7 g, 82.9 mmol). Después de agitación por 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con salmuera, secado y concentrado sobre un rotavapor. Se obtuvo *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato como un aceite amarillo. RMN C¹³ (100 MHz, CDCl₃): 28.4 (s), 35.1 (d), 38 (m), 47.3 (d), 54.6 (d), 79.8 (s), 115.7 (d), 129.4
 25 (d), 137.2 (s), 155.8 (m), 160.7 (s), 163.2 (s), 200.6 (d).

(d) *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilcarbarnato

30

Se disolvieron *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato (0.50 g, 1.7 mmol) y diclorhidrato de 4-azetidín-3-iltiomorfolina (0.45 g, 2.0 mmol) en metanol (30 mL). Se agregó una solución metanólica (15 mL) de ciano
 35 borhidruro de sodio (0.71 g, 11.2 mmol) u cloruro de zinc (0.77 g, 5.6 mmol), y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo se dividió entre una solución saturada de NaHCO₃ ac y acetato de etilo. La solución orgánica fue

separada y el solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante cromatografía de fase reversa usando una mezcla de acetonitrilo y acetato de amonio ac. 0.1 M. Se obtuvieron 350 mg (41%) de *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbamato como un aceite amarillo pálido. RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.3 (s, 9H), 1.6-1.7 (m, 2H), 2.0 (s, 1H), 2.3-2.7 (m, 12H), 2.8-3.6 (m, 6H), 3.6-3.7 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 4H), 10.2-10.4 (b, 1H); LCMS: m/z 438 ($M+1$)⁺.

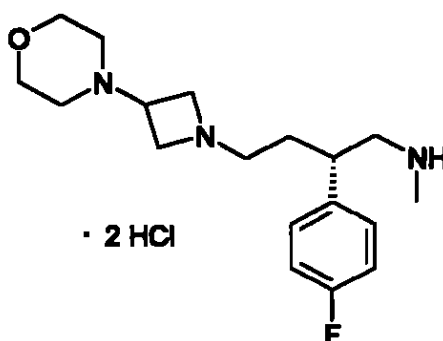
10 (e) *Clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina*

Se disolvió *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbamato (0.27 g, 0.62 mmol) en una mezcla de HCl y dioxano (HCl 4M en dioxano). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego los volátiles fueron removidos mediante evaporación. Se obtuvieron 0.26 g (100%) de clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina como un sólido. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD): 1.8-2.1 (2H), 2.7 (s, 3H), 2.9-4.6 (m, 18H), 7.2 (t, 2H), 7.4 (m, 2H); LCMS: m/z 338 ($M+1$)⁺.

20

Método 4

Diclorhidrato de [(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina



25

(a) *ter*-butil [(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilcarbamato

Se disolvió [(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (ver Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265 - 270; 1.19 g, 6.16 mmol) en THF (50 mL) y a la solución se le agregó trietilamina (0.69 g, 6.7 mmol). La mezcla fue enfriada

30

mediante un baño de hielo externo y luego se agregó di-*ter*-butildicarbonato (1.6 g, 7.4 mmol). El baño de hielo fue removido y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó por 5 h. Se adicionó éter y la mezcla se lavó dos veces con agua. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y el solvente removido mediante evaporación. Se obtuvieron 2 g (100%) de *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilcarbarnato como un sólido. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 1.4 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.8-3.6 (cm, 6H), 4.9-5.0 (cm, 2H), 5.6-5.7 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (b, 2H).

10 (b) *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato

Se disolvió *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilcarbarnato (1.8 g, 6.1 mmol) en una mezcla de acetona (32 mL), *ter*-butanol (16 mL) y agua (8 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la adición de OsO₄ (0.64 mL de 2.5% en *ter*-butanol, 0.06 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (3.2 g, 27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Se agregó una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio (60 mL) y la mezcla se agitó por 20 min y luego se diluyó con agua (100 mL). La solución se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo (2.4 g) se disolvió en una mezcla de THF (28 mL) y agua (12 mL) después de lo cual se añadió peryodato de sodio (1.44 g, 6.7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 4.5 h y luego se diluyó con agua y salmuera. La mezcla se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 1.58 g (87%) de *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): 1.4 (s, 9H), 2.6-2.8 (m, 5H), 3.2-3.6 (cm, 3H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (b, 2H), 9.7 (s, 1H).

30

(c) *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbarnato

Se disolvieron *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbarnato (1.57 g, 5.3 mmol) y 4-azetidin-3-ilmorfolina (0.83 g, 5.8 mmol) en CH₂Cl₂ (60 mL) junto con DIPEA (1.4 g, 10.6 mmol). La mezcla se agitó por 20 min y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.6 g, 7.4 mmol). La mezcla se

35

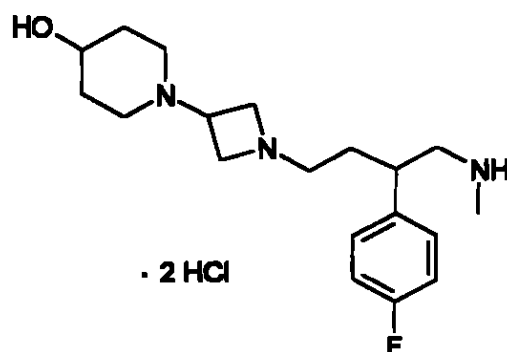
agitó a temperatura ambiente por 6 h y luego el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo fue dividido entre una solución acuosa de NaHCO_3 y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica fue secada sobre MgSO_4 y luego removida mediante evaporación. El producto fue cromatografiado sobre un gel de sílice usando una mezcla de metanol y CH_2Cl_2 (5%-20% de Metanol) y se obtuvieron 440 mg (20%) *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbamato como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.3 (s, 9H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.1-2.3 (b, 5H), 2.5-3.8 (cm, 16H), 6.9 (t, 2H), 7.0-7.1 (b, 2H); LCMS: m/z 422 ($M+1$) $^+$.

(d) diclorhidrato de [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina

Se disolvió *ter*-butil [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbamato (0.44 g, 1.04 mmol) en una solución saturada con HCl de acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y luego el solvente fue removido mediante evaporación. Se obtuvieron 450 mg de diclorhidrato de [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilamina como una espuma. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 3.0-5.0 (cm, 18H), 7.2 (t, 2H), 7.5 (t, 2H); LCMS: m/z 322 ($M+1$) $^+$.

Método 5

Diclorhidrato de 1-[1-[3-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidin-3-il]piperidin-4-ol



(a) *ter*-butil {2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilcarbarnato

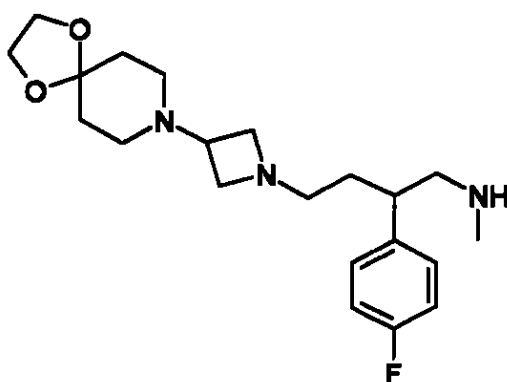
El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 3d pero usando diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilpiperidin-4-ol (ver Met 15) en lugar de diclorhidrato de 4-azetidin-3-iltiomorfolina (rendimiento, 69%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 1.4 (s, 9H), 1.4-3.8 (cm, 25H), 7.0 (t, 2H), 7.0-7.2 (b, 2H), LCMS: m/z 436 (M+1)⁺.

(b) *Diclorhidrato de 1-[1-[3-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidin-3-il]piperidin-4-ol*

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al Método 3a pero usando 1 *ter*-butil {2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilcarbarnato en lugar de *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbarnato (rendimiento, 98%). RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD): 1.8-2.2 (b, 6H), 2.7 (s, 3H), 3.0-4.8 (m, 15H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H). LCMS: m/z 336 (M+1)⁺.

20 Método 6

Triflato de [4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]metilamina



25

(a) *ter*-butil [4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]metilcarbarnato

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 3d pero usando clorhidrato de 8-azetidin-3-il-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (ver

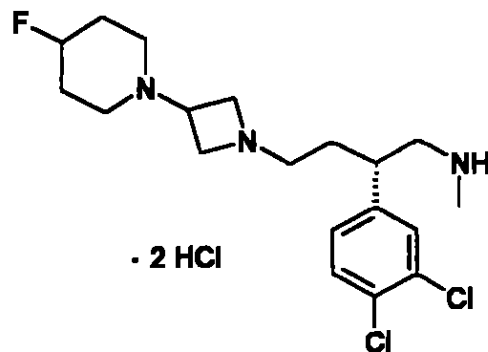
Met 13) en lugar de diclorhidrato de 4-azetidin-3-iltiomorfolina (rendimiento, 70%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 1.4 (s, 9H), 1.4-3.6 (cm, 25H), 3.9-4.0 (m, 2H), 6.9-7.0 (t, 2H), 7.1-7.2 (b, 2H), LCMS: m/z 478 ($M+1$)⁺.

- 5 (b) Triflato de [4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidin-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]metilamina

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al Método 3e pero usando *ter*-butil {2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilcarbamato y ácido trifluoroacético en lugar de *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbamato y HCl (rendimiento, 100%). LCMS: m/z 378 ($M+1$)⁺.

Método 7

- 15 Diclorhidrato de {(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilamina



- 20 (a) *ter*-butil {(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilcarbamato

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al Método 3d pero usando diclorhidrato de 1-azetidin-3-il-4-fluoropiperidina (ver WO 97/27185) y *ter*-butil [(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutil]metilcarbamato (ver WO 95/05377) en lugar de diclorhidrato de 4-azetidin-3-iltiomorfolina y *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbamato (rendimiento, 13%). RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.3 (s, 9H), 1.5-3.6 (cm, 23H), 4.6-4.8 (bd, 1H), 6.9-7.1 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), LCMS: m/z 489 ($M+1$)⁺.

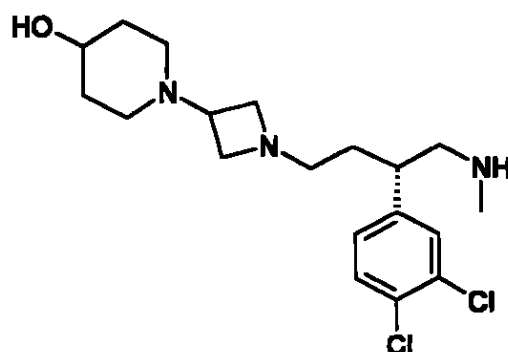
(b) Diclorhidrato de *((2S)*-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidín-1-il]butil)metilamina

El compuesto fue sintetizado de forma análoga a la del Método 3e pero usando *ter*-butil *((2S)*-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)azetidín-1-il]butil)metilcarbamato en lugar de *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolín-4-ilazetidín-1-il)butil]metilcarbamato (rendimiento, 100%). RMN H^1 (500 MHz, CD_3OD): 1.9-2.4 (m, 6H), 2.7 (s, 3H), 3.1-5.1 (cm, 15H), 7.4 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), LCMS: m/z 389 (M+1) $^+$.

10

Método 8

Diclorhidrato de 1-(1-[(3*S*)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidín-3-il)piperidín-4-ol



15

(a) *ter*-butil *((2S)*-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidín-1-il)azetidín-1-il]butil)metilcarbamato

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 3d pero usando diclorhidrato de 1-azetidín-3-ilpiperidín-4-ol (ver Met 15) y *ter*-butil *((2S)*-2-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutil)metilcarbamato (ver WO 95/05377) en lugar de diclorhidrato de 4-azetidín-3-iltiomorfolina y *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]metilcarbamato (rendimiento, 35%). RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.5-3.8 (cm, 23H), 7.0 (dd, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), LCMS: m/z 487 (M+1) $^+$.

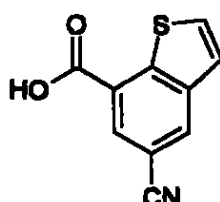
30

(b) *Diclorhidrato de 1-{1-[(3S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidin-3-il}piperidin-4-ol*

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 3e pero usando *ter*-butil {(2S)-2-(3,4-diclorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}metilcarbamato en lugar de *ter*-butil [2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]metilcarbamato (rendimiento, 100%). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): 1.8-2.2 (m, 6H), 2.7 (s, 3H), 3.2-4.8 (cm, 17H), 7.4 (dd, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), LCMS: m/z 387 ($M+1$)⁺.

Método 9

Ácido 5-ciano-1-benzotiofen-7-carboxílico



(a) *Etil 5-ciano-1-benzotiofen-7-carboxilato*

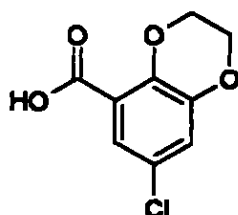
Perclorato de *N*-[2-ciano-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-iliden]-*N*-metilmetanaminio (ver Collect. Czech. Chem. Commun.; 32; 5; 1967; 1704; 5.84 g, 23.2 mmol) y etil 2-tienilacetato (3.95 g, 23.2 mmol) se mezclaron con quinolina (117 mL) a 0°C. Se agregó etóxido de sodio (1.97 g, 27.9 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por 30 min y luego a temperatura ambiente por 15 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C bajo nitrógeno por 5 h y luego fue enfriada hasta 0°C. Se añadió ácido clorhídrico (200 mL de solución acuosa 2 M) y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La solución orgánica fue lavada con salmuera y luego secada sobre Na_2SO_4 . El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (hexano -acetato de etilo, 8:1). Se obtuvieron 2.3 g (43%) de etil 5-ciano-1-benzotiofen-7-carboxilato como un sólido amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.5 (t, 3H), 4.5 (qt, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.3 (m, 2H).

(b) **ácido 5-ciano-1-benzotiofen-7-carboxílico**

Se disolvió etil 5-ciano-1-benzotiofen-7-carboxilato (5.6 g, 24.3 mmol) en THF (96 mL) y a la solución resultante se le agregó una solución acuosa de NaOH (1.07 g de NaOH en 14 mL de agua, 26.7 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la mayoría del sovente fue removido mediante evaporación. El residuo se disolvió en una solución acuosa de NaOH (0.1 M). La solución se lavó tres veces con cloroformo, acidificó con HCl 2M y luego se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica fue separada y el solvente fue evaporado. El residuo fue cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 8:2:0.5). Se obtuvieron 4.3 g (85%) de ácido 5-ciano-1-benzotiofen-7-carboxílico como un sólido quemado. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): 7.7 (d, 1H), 8.1 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 14 (b, 1H); LCMS: m/z 202 (M-1)⁻.

Método 10

Ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxílico



(a) **5-cloro-2,3-dihidroxibenzaldehído**

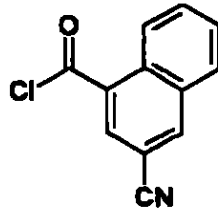
5-cloro-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (ver J. Org. Chem. 56; 1991; 5451; 20.0 g, 107 mmol) se suspendió en ácido bromhídrico (100 mL de 47 % en agua). La mezcla se sometió a reflujo por 6 h y luego enfriada hasta temperatura ambiente antes de dilución con agua (300 mL). El precipitado formado fue recolectado mediante filtración y luego lavado con agua. Después del secado con aire, el material sólido fue purificado mediante empapado con CH₂Cl₂ (4 x 150 mL). Se obtuvieron 6.0 g (32 %) de 5-cloro-2,3-dihidroxibenzaldehído como un sólido. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 5.7 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 9.8 (s, 1H), 11.0 (s, 1H).

(b) 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído

Se disolvió 5-cloro-2,3-dihidroxibenzaldehído (6.0 g, 34.7 mmol) en DMF (100 mL) y a la solución se le agregaron 1,2-dibromoetano (8.0 g, 42.5 mmol) y carbonato de potasio (10.0 g, 70 mmol). La mezcla se agitó a 100°C por una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (200 mL). Después de la extracción dos veces con acetato de etilo (200 mL), las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y luego secadas sobre Na₂SO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo sólido tratado con metanol. Después de la filtración y secado se obtuvieron 6.5 g (94 %) de 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 4.3-4.4 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 10.3 (s, 1H).

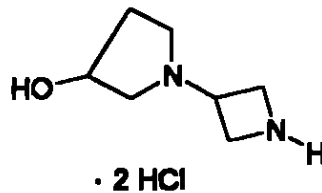
(c) ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxílico

Se disolvió 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído (6.25 g, 31.4 mmol) en acetona (150 mL) y la solución fue entonces enfriada hasta 5°C. Se agregó gota a gota una solución de CrO₃ en ácido sulfúrico (4 M en H₂SO₄ 4M, 12.5 mL, 50 mmol) durante 2 min y la mezcla se sometió a reflujo por 30 min. Se agregó agua (150 mL) y luego la mayoría de la acetona fue removida mediante evaporación. La mezcla se extrajo con éter (150 mL) y la solución orgánica fue entonces extraída con una solución de NaOH (0.5 M, 150 mL). La solución acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2 M y luego se extrajo con éter (150 mL). La solución orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo tratado con CH₂Cl₂. Después de filtración y secado se obtuvieron 5.2 g (77 %) de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxílico. RMN H¹ (400 MHz, acetona-d₆): 4.3-4.4 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 11-12 (b, 1H).

Método 11**3-ciano-1-naftoil cloruro**

5

Se suspendió ácido 3-ciano-1-naftóico (ver Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 2769; 1.1 g, 5.6 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) y luego se agregó cloruro de oxalilo con agitación. Se adicionó una gota de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 1.2 g (100%) de 3-ciano-1-naftoil cloruro como un sólido amarillo pálido. RMN H^1 (300 MHz, CDCl_3): 7.7-7.8 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (d, 1H).

15 **Método 12****Diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilpirrolidin-3-ol**20 (a) **1-[1-(Difenilometil)azetidin-3-il]pirrolidin-3-ol**

Se disolvió 1-(difenilmetil)azetidin-3-il metanosulfonato (ver J. Org. Chem.; 56; 1991; 6729; 310 mg, 0.98 mmol) en acetonitrilo (3.5 mL). Se agregaron pirrolidin-3-ol (104 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (124 mg, 1.2 mmol) y la mezcla se sometió a calentamiento de microondas de nodo sencillo por 10 minutos. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y luego el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 280 mg (93%) de 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]pirrolidin-3-ol como un aceite. RMN H^1 (300 MHz, CDCl_3): 1.6-1.8 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.6-2.8 (m,

30

1H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 10H); LCMS: m/z 309 (M+1)⁺.

(b) *1-azetidin-3-ilpirrolidin-3-ol*

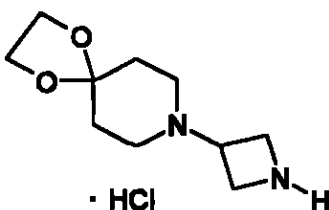
5

Se disolvió 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]pirrolidin-3-ol (310 mg, 0.98 mmol) en etanol (20 mL). Se agregó una mezcla de hidróxido de paladio sobre carbon y se agregó paladio sobre carbón activado, y a la mezcla resultante se le agregó HCl concentrado (0.1 mL) por gotas. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (5 atm) a temperatura ambiente durante la noche y luego el catalizador fue filtrado mediante Celita®. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo triturado con CH₂Cl₂. Se obtuvieron 154 mg (79%) de diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilpirrolidin-3-ol como un sólido. RMN C¹³ (75 MHz, D₂O): 48.8 (s), 65.1 (s), 67.7 (s), 70.9 (s), 76.2 (s), 85.7 (s); LCMS: m/z 143 (M+1)⁺.

15

Método 13

Clorhidrato de 8-azetidin-3-il-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano



20

(a) *8-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano*

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al Método 12a pero usando 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano como material de partida en lugar de pirrolidin-3-ol (rendimiento, 72%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 1.6-1.8 (m, 4H), 2.3-2.3 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.0 (qn, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.9 (s, 4H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 10H); LCMS: m/z 365 (M+1)⁺.

25

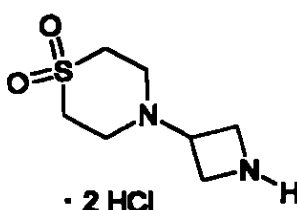
30 (b) *Clorhidrato de 8-azetidin-3-il-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano*

Se disolvió 8-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (0.5 g, 1.4 mmol) en CH₂Cl₂ seco bajo nitrógeno, y a la solución resultante

se le agregó 1-cloroetil cloroformato (0.45 mL, 4.1 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó por 1.5h y luego se adicionó metanol. La solución se calentó hasta reflujo por 20 min y entonces el solvente fue removido mediante evaporación. El residuo fue triturado con acetona y el precipitado fue entonces recristalizado desde isopropil alcohol. Se obtuvieron 235 mg (73%) de clorhidrato de 8-azetidin-3-il-1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano con un sólido. LCMS: m/z 199 (M+1)⁺.

Método 14

10 Diclorhidrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina



(a) 1,1-dióxido de 4-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]tiomorfolina

15

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 12a pero usando 1,1-dióxido de tiomorfolina (ver J. Chem. Soc. 1949, 3433) en lugar de pirrolidin-3-ol (rendimiento, 19%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 2.7-2.8 (m, 4H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.2 (qn, 1H), 3.4 (m, 2H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 10H); LCMS: m/z 357 (M+1)⁺.

20

(b) Diclorhidrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina

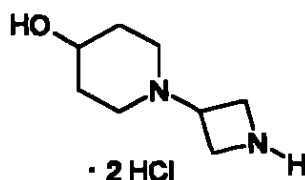
El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 12b pero usando 1,1-dióxido de 4-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]tiomorfolina en lugar de 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]pirrolidin-3-ol (rendimiento, 89%). RMN H¹ (400 MHz, D₂O): 3.2-3.4 (b, 4H), 3.4-3.5 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 4.2-4.4 (4H).

25

30

Método 15

Diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilpiperidin-4-ol



5

(a) 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]piperidin-4-ol

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 12a pero usando piperidin-4-ol en lugar de pirrolidin-3-ol (rendimiento, 73%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): 1.5-1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.4 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 10H); LCMS: m/z 323 (M+1) $^+$.

10

(b) Diclorhidrato de 1-azetidin-3-ilpiperidin-4-ol

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 12b pero usando 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]piperidin-4-ol en lugar de 1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]pirrolidin-3-ol (rendimiento, 89%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1.6-5.0 (cm, 13H), 9.0-9.4 (b, 1H), 9.8-10.2 (b, 1H), 12.0-12.8 (b, 1H).

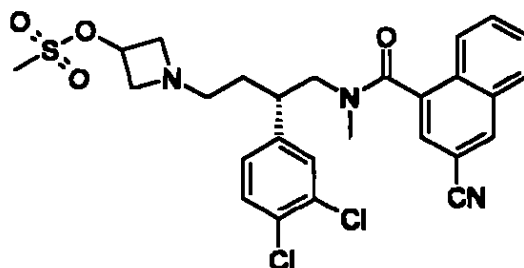
15

20

Método 16

1-[(3S)-4-[(3-ciano-1-naftoil)(metil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)butil]azetidin-3-il metanosulfonato

25



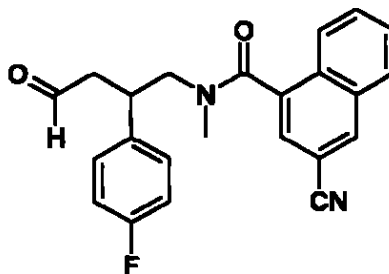
30

(a) 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida

Se disolvió 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-1-naftamida (ver WO 00/02859; 1.0 g, 2.3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y a la solución resultante se le agregó clorhidrato de azetidin-3-ol (0.24 g, 2.2 mmol) y trietilamina (0.30 mL, 2.2 mmol). Después de agitación por 40 min, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.65 g, 3.1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 3 h. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue dividido entre solución de NaHCO₃ acuoso saturado y acetato de etilo. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico (1M). La solución se lavó con CH₂Cl₂, alcalinizó con NaOH acuoso (2M) y luego se extrajo con CH₂Cl₂. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 0.85 g (80%) de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.8-4.4 (cm, 16H), 6.4-8.2 (cm, 8H), 8.6 (d, 1H); LCMS: *m/z* 482 (M+1)⁺.

(b) 1-[(3*S*)-4-[(3-ciano-1-naftoil)(metil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)butil]azetidin-3-il metanosulfonato

Se disolvió 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)butil]-*N*-metil-1-naftamida (0.20 g, 0.41 mmol) en CH₂Cl₂ y a la solución resultante se le agregó trietilamina (0.17 mL, 0.41 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0°C antes de la adición cuidadosa de metanosulfonil cloruro (0.03 mL, 0.41 mmol). La mezcla se agitó con enfriamiento por 30 min y luego a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y luego se lavó con ácido clorhídrico (1M), NaHCO₃ saturado y luego con salmuera. La solución orgánica fue secada sobre MgSO₄ y el solvente removido mediante evaporación. Se obtuvieron 0.21 g (92%) de 1-[(3*S*)-4-[(3-ciano-1-naftoil)(metil)amino]-3-(3,4-diclorofenil)butil]azetidin-3-il metanosulfonato como un sólido. LCMS: *m/z* 560 (M+1)⁺.

Método 17**3-Ciano-N-[2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida**

5

(a) 2-(4-fluorofenil)-N-metilpent-4-enamida

Se disolvió ácido 2-(4-fluorofenil)pent-4-enóico (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 1893; 4.20 g, 21.6 mmol) en CH_2Cl_2 (75 mL) y a la solución resultante se le agregó TBTU (7.29 g, 22.7 mmol). La mezcla se agitó a TA por 15 min y luego se agregaron metilamina (11.9 mL de solución en THF 2M, 23.8 mmol) y DIPEA (11.2 g, 86.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, posteriormente diluída con CH_2Cl_2 (50 mL) y luego lavada varias veces con agua. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (heptano-acetato de etilo, 1:1). Se obtuvieron 3.5 g (78%) de 2-(4-fluorofenil)-N-metilpent-4-enamida como un aceite, que fue poco después cristalizado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2.5 (qn, 1H), 2.7 (d, 3H), 2.9 (qn, 1H), 3.4 (t, 1H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.0-6.2 (b, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 2H).

20

(b) [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina

Se suspendió hidruro de litio aluminio (0.11 g, 2.9 mmol) en éter (15 mL) bajo nitrógeno con agitación. Se agregó cuidadosamente una solución de 2-(4-fluorofenil)-N-metilpent-4-enamida (0.20 g en 5 mL de éter, 0.97 mmol) y la mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (0.11 mL) gota a gota seguida por una solución de NaOH (0.11 mL de una solución acuosa al 15%) y luego agua (0.33 mL) de nuevo. La mezcla se agitó por 10 min y luego se filtró. La torta filtrada fue lavada con éter y las soluciones combinadas fueron lavadas varias veces con agua. La solución orgánica fue secada sobre MgSO_4 y el solvente fue removido

30

mediante evaporación. Se obtuvieron 0.16 g (86%) de [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2.4-2.6 (m, 5H), 2.7-2.9 (m, 3H), 4.9-5.0 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.1 (m, 2H); LCMS: m/z 194 ($\text{M}+1$) $^+$.

5

(c) 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-*N*-metil-1-naftamida

Se disolvió [2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (1.0 g, 5.2 mmol) en CH_2Cl_2 y se agitó a 0°C durante la adición de DIPEA (1.5 g, 11.4 mmol) y 3-ciano-1-naftoil cloruro (Método 11; 1.1 g, 5.17 mmol). La mezcla se agitó con enfriamiento por un instante corto y luego se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla fue lavada dos veces con agua, una vez con una solución acuosa de KHSO_4 , y luego con salmuera. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (Metanol- CH_2Cl_2 , 5:95). Se obtuvieron 1.55 g (80%) de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-*N*-metil-1-naftamida como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2.1-4.9 (cm, 8H), 5.0-5.1 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.4-8.0 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H).

20 (d) 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-1-naftamida

Se disolvió 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-*N*-metil-1-naftamida (1.5 g, 4.03 mmol) en una mezcla de acetona (30 mL), *ter*-butanol (15 mL) y agua (7.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la adición de OsO_4 (0.40 mL de 2.5% en *ter*-butanol, 0.04 mmol). Se agregó *N*-óxido de 4-metilmorfolina (2.08 g, 17.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio (15 mL) y la mezcla se agitó por 5 min y luego se concentró. El residuo fue diluido con agua (100 mL) y luego extraído tres veces con CH_2Cl_2 . Las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y el solvente removido mediante evaporación. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (21 mL) y agua (7 mL), después de lo cual se añadió peryodato de sodio (0.95 g, 4.43 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con agua (150 mL) y salmuera (75 mL). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y luego con salmuera. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue

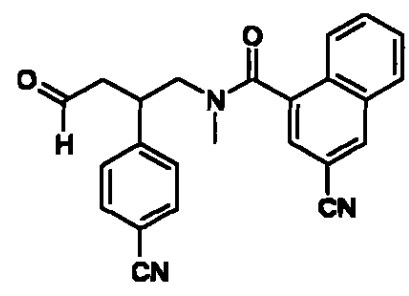
35

cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (acetato de etilo-heptano, 7:3). Se obtuvieron 1.43 g (95%) de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-1-naftamida como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2.4-4.4 (cm, 8H), 6.8-8.0 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H), 9.8 (s, 1H).

5

Método 18

3-ciano-*N*-[2-(4-cianofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-1-naftamida



10

(a) {2-(4-bromofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilamina

Se disolvió 3-(4-bromofenil)-4-(metilamino)butan-1-ol (ver Chem. Pharm. Bull. 46, 1998, 242; 1.77 g, 6.86 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C bajo argón. Se agregó imidazol (1.22 g, 17.9 mmol), la mezcla se agitó por 10 min y luego se adicionó trisisopropilclorosilano (3.16g, 16.4 mmol) con enfriamiento. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 h y luego se lavó dos veces con agua (100 mL) y salmuera. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 – Metanol - NH_4OH , 15:1:0.1). Se obtuvieron 2.17 g (75%) de {2-(4-bromofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilamina como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0.9-1.1 (m, 21H), 1.6-1.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.4 (d, 2H).

25

(b) *ter*-butil {2-(4-bromofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilcarbarnato

Se disolvieron {2-(4-bromofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilamina (0.95 g, 2.3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.34 g, 2.8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) bajo nitrógeno. Se agregó anhídrido Boc (1.1 g, 5.1 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 h y luego se lavó dos veces con salmuera. La solución fue secada sobre Na_2SO_4 y el solvente fue

30

removido mediante evaporación. El residuo fue cromatografiado instantaneamente sobre gel de sílice (hexano-éter, 40:1 a 8:1). Se obtuvieron 1.66 g (73%) de *ter*-butil {2-(4-bromofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilcarbamato como un aceite. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 0.9-1.1 (m, 21H), 1.4 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.7 (m, 3H), 3.2-3.6 (m, 5H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H).

(c) *ter*-butil {2-(4-cianofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilcarbamato

10 *ter*-butil {2-(4-bromofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilcarbamato (1.16 g, 2.25 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.62 g, 0.68 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (1.03 g, 3.38 mmol) se mezclaron junto con acetonitrilo (3 mL) y DMF (3 mL) bajo argón. Se agregó cianuro de zinc (0.16 g, 1.35 mmol) y la mezcla se agitó a 81°C por 24h y luego se concentró. Se agregó acetato de
15 etilo al residuo y la suspensión fue filtrada a través de un micro filtro. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo purificado mediante cromatografía flash (hexano-éter, 10:1). Se obtuvieron 0.43 g, (41%) de *ter*-butil {2-(4-cianofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}-metilcarbamato como un sólido. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 0.9-1.1 (m, 21H), 1.4 (s, 9H),
20 1.7-1.9 (m, 2H), 2.7 (m, 3H), 3.2-3.6 (m, 5H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H); MS: m/z 361 ($M+1$)⁺.

(d) 4-{3-hidroxi-1-[(metilamino)metil]propil}benzonitrilo

25 Se disolvió *ter*-butil {2-(4-cianofenil)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]butil}metilcarbamato (0.37 g) en THF (8 mL) a 0°C. Se agregó ácido clorhídrico (8 ml de solución 6M) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles fueron removidos mediante evaporación y luego removidos azeotrópicamente después de la adición de
30 metanol (5x50 mL). El residuo se disolvió en agua y la solución fue alcalinizada hasta pH 8-9 mediante la adición de Na_2CO_3 (s) y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL). La solución orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , 9:1:0.1). Se
35 obtuvieron 0.10 g, 60%) de 4-{3-hidroxi-1-[(metilamino)metil]propil}benzonitrilo como un sólido. RMN H^1 (300 MHz,

CDCl₃): 1.9-2.0 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.8-2.9 (m, 3H), 3.4-3.7 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 2H); LCMS: m/z 205 (M+1)⁺.

(e) 3-ciano-N-[2-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-N-metil-1-naftamida

5

Se disolvieron 4-{3-hidroxi-1-[(metilamino)metil]propil}benzonitrilo (0.55 g, 2.69 mmol) y DIPEA (0.77 g, 5.9 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Se agregó 3-ciano-1-naftoil cloruro (ver Método 11; 0.58 g, 2.69 mmol) en porciones con agitación y enfriamiento (baño de hielo externo). La mezcla se agitó por 2 h con enfriamiento y luego se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL). La solución se lavó dos veces con agua, dos veces con una solución de KHSO₄ acuosa saturada y luego con salmuera. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue cromatografiado instantáneamente sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1). Se obtuvieron 0.70 g (67%) de 3-ciano-N-[2-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-N-metil-1-naftamida como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 1.4-2.5 (cm, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.1-4.6 (cm, 6H), 6.4-7.8 (cm, 8H), 7.9 (d, 1H), 8.2 (s, 1H); LCMS: m/z 384 (M+1)⁺.

15

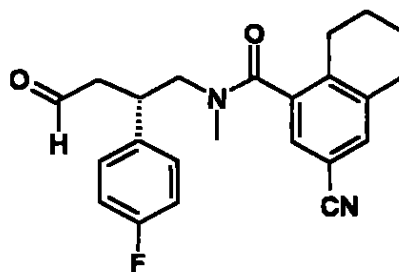
(f) 3-ciano-N-[2-(4-cianofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida

20

Se disolvió 3-ciano-N-[2-(4-cianofenil)-4-hidroxibutil]-N-metil-1-naftamida (0.70 g, 1.8 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) y a la solución resultante se le agregó Peryodinano Dess Martin (0.85 g, 2.0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó tiosulfato de sodio (1.9 g, 12 mmol), disuelto en solución de NaHCO₃ saturada (30 mL). La mezcla se agitó vigorosamente por 2h y luego la solución orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo purificado mediante cromatografía flash (acetato de etilo-heptano, 4:1). Se obtuvieron 0.50 g, (43%) de 3-ciano-N-[2-(4-cianofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 2.7 (s, 3H), 2.9-4.4 (cm, 5H), 6.4-7.8 (cm, 8H), 7.9 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); LCMS: m/z 382 (M+1)⁺.

30

35

Método 19**3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida**

5

(a) 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

Se disolvió [(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (ver Bioorg. Med.
 10 Chem. Lett; 2001; 265 - 270; 300 mg, 1.55 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) y a la
 solución resultante se le agregaron DIPEA (440 mg, 3.40 mmol) junto con 3-
 ciano-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbonil cloruro (ver WO 00/34243; 341
 mg, 1.55 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente, diluyó
 con CH₂Cl₂ (20 mL) y luego se lavó con agua, solución de KHSO₄ acuoso y
 15 finalmente con salmuera. La solución fue secada Na₂SO₄ y luego el
 solvente fue evaporado. El residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice
 usando una mezcla de heptano y acetato de etilo como eluyente (7:3) y se
 obtuvieron 460 mg (78 %) de 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-
 N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida como un aceite. RMN H¹
 20 (400 MHz, CDCl₃): 0.8-4.2 (cm, 16H), 4.8-5.1 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.7-
 7.4 (cm, 6H); LCMS: m/z 377 (M+1)⁺.

(b) 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

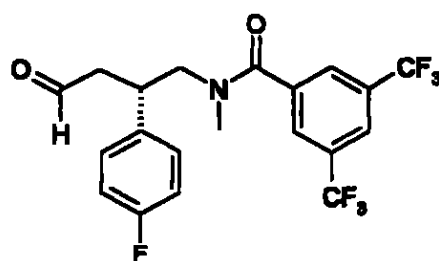
25

Se disolvió 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5,6,7,8-
 tetrahidronaftalen-1-carboxamida (460 mg, 1.22 mmol) en una mezcla de
 acetona (8 mL), *t*-butil alcohol (4 mL) y agua (2 mL) bajo nitrógeno. Se
 agregó OsO₄ (2.5% en *t*-butil alcohol, 0.165 mL, 0.01 mmol) junto con 4-
 30 metilmorfolin-4-óxido (630 mg, 5.4 mmol). La solución se agitó a temperatura
 ambiente por 5 h y luego se agregó una solución acuosa de NaHSO₃ (39 %, 12 mL). La mezcla se agitó por 15 min, se diluyó con agua (50 mL) y luego

se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . La solución orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue evaporado. El residuo (570 mg) se disolvió en una mezcla de THF (7 mL) y agua (3 mL) y a la solución resultante se le agregó peryodato de sodio (287 mg, 1.34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (50 mL) y salmuera (30 mL) y luego se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La solución orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 415 mg (89 %) de 3-ciano-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida como un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.4-4.2 (cm, 16H), 6.6-7.4 (cm, 6H), 9.7 (s, 1H); LCMS: m/z 379 ($M+1$)⁺.

Método 20

N-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



(a) *N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se disolvió [(2*S*)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265 - 270; 300 mg, 1.55 mmol) en DMF (3 mL) y a la solución resultante se le agregaron ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzónico (440 mg, 1.71 mmol), TBTU (548 mg, 1.71 mmol) y DIPEA (803 mg, 6.21 mmol) en el orden dado. La mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa de NaHCO_3 (saturado, 25 mL) y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua y luego secadas sobre Na_2SO_4 . El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice usando una mezcla de heptano y acetato de etilo como eluyente (4:1). Se obtuvieron 576 mg (85 %) de *N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida como un

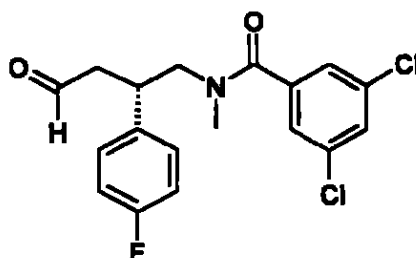
aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2.2-2.4 (cm, 2H), 2.7 (s, 2H), 2.9-3.9 (cm, 4H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.4-5.8 (m, 1H), 6.8-7.1 (cm, 3H), 7.2-7.5 (3H), 7.9 (s, 1H); LCMS: m/z 434 ($M+1$) $^+$.

5 (b) *N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

Se disolvió *N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (570 mg, 1.32 mmol) en una mezcla de acetona
 10 (10 mL), *t*-butil alcohol (5 mL) y agua (2.5 mL). Se agregó OsO_4 (2.5% en *t*-butil alcohol, 0.190 mL, 0.013 mmol) junto con 4-metilmorfolin-4-óxido (680 mg, 5.8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó solución acuosa saturada de NaHSO_3 (10 mL). La mezcla se agitó por 15 min, se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo
 15 tres veces con CH_2Cl_2 . La solución orgánica fue lavada con salmuera y luego el solvente fue evaporado. El residuo (643 mg) se disolvió en una mezcla de THF (7 mL) y agua (3 mL), y a la solución resultante se le agregó peryodato de sodio (309 mg, 1.45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (75 mL) y salmuera (40 mL) y
 20 luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua, secadas sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de heptano y acetato de etilo como eluyente (1:1). Se obtuvieron 398 mg (69 %) de *N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida como un
 25 aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2.6-3.9 (cm, 8H), 6.8-7.6 (cm, 6H), 7.9 (s, 1H), 9.8 (s, 1H); LCMS: m/z 436 ($M+1$) $^+$.

Método 21

30 3,5-dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-*N*-metilbenzamida



(a) 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida

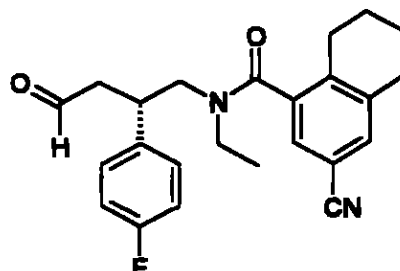
Se disolvió [(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (ver Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265 - 270; 150 mg, 0.78 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y a la solución resultante se le agregaron DIPEA (221 mg, 1.71 mmol) y 3,5-diclorobenzoil cloruro (178 mg, 0.85 mmol) en el orden dado. La mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL), y luego se lavó con agua (10 mL), KHSO₄ acuoso (1M, 10 mL) y salmuera (10 mL). La solución orgánica fue secada Na₂SO₄. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 214 mg (75 %) de 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida como un aceite. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): 2.2-2.4 (cm, 2H), 2.6 (s, 2H), 2.9-3.9 (cm, 4H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.5-5.8 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.9-7.4 (cm, 6H); LCMS: m/z 367 (M+1)⁺.

15

(b) 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida

Se disolvió 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida (210 mg, 0.57 mmol) en una mezcla de acetona (4 mL), *t*-butil alcohol (2 mL) y agua (1 mL). Se agregó OsO₄ (2.5% en *t*-butil alcohol, 0.080 mL, 0.006 mmol) junto con 4-metilmorfolin-4-óxido (296 mg, 2.52 mmol). La solución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó una solución acuosa de NaHSO₃ (39 %, 6 mL). La mezcla se agitó por 30 min, se diluyó con agua (25 mL) y luego se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La solución orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y luego el solvente fue evaporado. El residuo (256 mg) se disolvió en una mezcla de THF (3 mL) y agua (1 mL) y a la solución resultante se le agregó peryodato de sodio (135 mg, 0.63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (25 mL) y luego se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y luego el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 146 mg (69 %) de 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida como un aceite. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 2.6-3.9 (cm, 8H), 6.4-7.4 (cm, 7H), 9.8 (s, 1H); LCMS: m/z 369 (M+1)⁺.

35

Método 22**3-ciano-N-etil-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida**

5

(a) (2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-enoil cloruro

Se disolvió ácido (2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-enoico (ver Tetrahedron Letters;
 10 2002; 6617-6620; 1.2 g, 6.0 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) y a la solución
 resultante se le agregó oxalil cloruro (1.1 g, 9.0 mmol) seguido por una gota
 de DMF. La mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El solvente fue
 removido mediante evaporación y se obtuvieron 1.2 g (98%) de (2S)-2-(4-
 fluorofenil)pent-4-enoil cloruro como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):
 15 2.6 (q, 1H), 2.9 (q, 1H), 4.1 (t, 1H), 5.0-5.2 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 7.1 (t,
 2H), 7.3 (m, 2H).

(b) (2S)-N-etil-2-(4-fluorofenil)pent-4-enamida

20 Se introdujo una corriente de etilamina a CH_2Cl_2 enfriado con hielo (5 mL)
 hasta que se habían consumido 350 mg de gas. Se agregó gota a gota una
 solución de (2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-enoil cloruro (0.24 g en 5 mL de
 CH_2Cl_2 , 1.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y
 luego se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL). La solución se lavó con soluciones
 25 acuosas de KHSO_4 (8 mL, 1M), NaOH (8 mL, 1M) y luego salmuera. La
 solución orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue
 evaporado. Se obtuvieron 0.15 g (59%) de (2S)-N-etil-2-(4-fluorofenil)pent-4-
 enamida. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1.1 (t, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.8-3.0 (m,
 2H), 3.2-3.4 (m, 3H), 5.0-5.1 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 7.0 (t, 2H), 7.3 (m,
 30 2H).

(c) *(2S)-N-etil-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-amina*

Se agregó LiAlH_4 (36 mg, 0.95 mmol) a éter (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno. *(2S)-N-etil-2-(4-fluorofenil)pent-4-enamida* (140 mg, 0.63 mmol), disuelta en éter (2 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó agua (0.04 mL) seguido por una solución acuosa de NaOH (0.16 mL, 1M) y la mezcla se agitó por 30 min. Celita®, MgSO_4 y CH_2Cl_2 se agregaron y el material sólido se removió mediante filtración. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 0.13 g (100%) de *(2S)-N-etil-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-amina*. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1.0 (m, 3H), 2.2-2.9 (m, 5H), 3.2-3.4 (m, 2H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.6-5.7 (m, 1H), 7.0-7.4 (m, 4H). LCMS: m/z 208 ($M+1$)⁺.

(d) *3-ciano-N-etil-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida*

Se disolvió *(2S)-N-etil-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-amina* (0.13 g, 0.63 mmol) en CH_2Cl_2 y a la solución se le agregaron DIPEA (0.18 g, 1.4 mmol) y luego 3-ciano-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbonil cloruro (ver WO 00/34243; 0.15 g, 0.66 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con CH_2Cl_2 . La solución se lavó con agua, KHSO_4 acuoso (10 mL, 1M) y salmuera. El solvente fue removido mediante evaporación después que la solución había sido secada. El producto fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol- CH_2Cl_2 (0% de metanol-5% metanol). Se obtuvieron 0.13 g (53%) de *3-ciano-N-etil-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida* como un aceite. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 0.8-1.3 (m, 3H), 1.5-4.2 (cm, 15H), 5.0 (m, 2H), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.9-7.4 (m, 6H), LCMS: m/z 391 ($M+1$)⁺.

30

(e) *3-ciano-N-etil-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida*

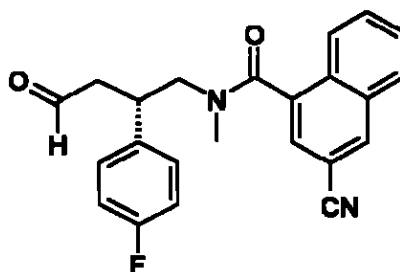
El compuesto fue sintetizado de forma análoga al del Método 21b pero usando 3-ciano-*N-etil-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida* en lugar de 3,5-dicloro-*N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida* (rendimiento, 70%). RMN ^1H

35

(500 MHz, CDCl₃): 0.9-4.2 (cm, 18H), 5.9 (s, <1H), 6.9-7.5 (cm, 6H), 8.0 (s, <1H), 9.7 (m, 1H). LCMS: m/z 393 (M+1)⁺.

Método 23

5 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida



(a) 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-1-naftamida

- 10 El compuesto fue sintetizado de forma análoga al del Método 20a pero usando ácido 3-ciano-1-naftóico (ver Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 2769) en lugar de ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzóico (rendimiento, 87%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 1.4-4.9 (cm, 8H), 5.0-5.1 (m, 2H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.4 (s, <1H), 6.8-8.0 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H).

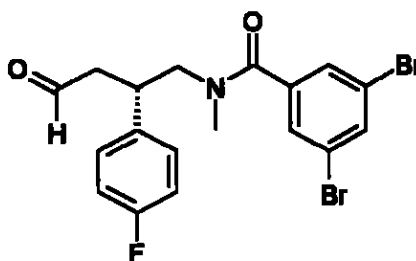
15

(b) 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-1-naftamida

- El compuesto fue sintetizado de forma análoga al del Método 20b pero usando 3-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-1-naftamida en lugar de N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (rendimiento, 78%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 2.4-2.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.8-4.4 (cm, 4H), 6.2 (s, <1H), 6.8-7.8 (cm, 9H), 8.2 (s, 1H), 9.8 (s, 1H).

25 Método 24

3,5-dibromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida



(a) 3,5-dibromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida

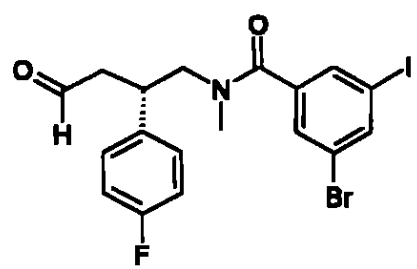
El compuesto fue sintetizado de forma análoga al del Método 20a pero
usando ácido 3,5-dibromobenzoico en lugar de ácido 3,5-
bis(trifluorometil)benzoico (rendimiento, 100%). RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃):
2.2-3.2 (cm, 6H), 3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 5.5-5.8 (m, 1H),
6.8-8.4 (cm, 7H).

(b) 3,5-dibromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al del Método 20b pero
usando 3,5-dibromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida
en lugar de N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-3,5-
bis(trifluorometil)benzamida (rendimiento, 96%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃):
2.6-3.9 (cm, 8H), 6.8-8.2 (cm, 7H), 9.8 (s, 1H).

Método 25

3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5-yodo-N-metilbenzamida



(a) 3,5-dibromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al del Método 21a pero
usando 3-bromo-5-yodobenzoil cloruro (que se preparó de forma similar que
en el Método 11) en lugar de 3,5-diclorobenzoil cloruro (rendimiento, 84%).
RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): 2.2-3.8 (cm, 8H), 5.0 (m, 2H), 5.5-5.8 (m, 1H),
6.8-7.4 (cm, 6H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (s, <1H).

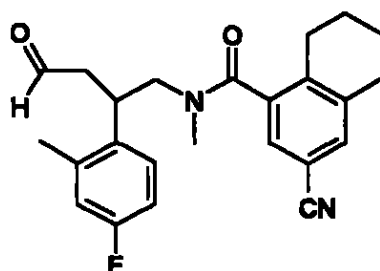
(b) **3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5-yodo-N-metilbenzamida**

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga al del Método 21b pero usando

3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-5-yodo-N-metilbenzamida en lugar de 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilbenzamida (rendimiento, 100%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2.6-3.2 (cm, 4H), 3.4-3.9 (cm, 2H), 4.0-4.2 (cm, 2H), 6.8-8.2 (cm, 7H), 9.8 (s, 1H).

10 **Método 26**

3-ciano-N-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida



15

(a) **ácido 4-fluoro-2-metilbenzónico**

Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (19.8 g, 150 mmol), KOH (24.3 g, 380 mmol) y agua (300 mL) se calentó hasta reflujo por dos días. La mezcla fue entonces acidificada con HCl concentrado con enfriamiento. El producto fue recolectado mediante filtración y la torta filtrada fue lavada con agua. El material sólido fue secado permaneciendo en la campana por varios días. Se obtuvieron 20.8 g (92%) de ácido 4-fluoro-2-metilbenzónico como un material sólido. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.5 (s, 3H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 12.8 (b, 1H).

25

(b) **Metil 4-fluoro-2-metilbenzoato**

Una mezcla de ácido 4-fluoro-2-metilbenzónico (19.8 g, 128 mmol) y solución de metano saturada con HCl (500 mL) se calentó hasta reflujo por 2 h. El solvente fue removido mediante evaporación y el residuo fue dividido entre una solución acuosa de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 . La solución orgánica fue secada

30

sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 15.3 g (71%) de metil 4-fluoro-2-metilbenzoato como un aceite rosa pálido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.6 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.9 (t, 1H).

5 (c) (4-fluoro-2-metilfenil)metanol

Se disolvió 4-fluoro-2-metilbenzoato (15.3 g, 91 mmol) en THF bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla fue enfriada hasta 0°C mientras se adicionaba LiAlH_4 (4.4 g, 110 mmol) en pequeñas porciones y luego se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregaron agua (4.4 mL), NaOH acuoso al 15% (4.4 mL) y luego más agua (13.2 mL) por gotas en el orden dato mientras se enfriaba hasta 0°C . La mezcla se agitó por 2 h y luego el material sólido fue filtrado. El solvente fue removido mediante evaporación y se obtuvieron 11.5 g (90%) de (4-fluoro-2-metilfenil)metanol como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.3 (t, 1H).

(d) 1-(clorometil)-4-fluoro-2-metilbenceno

Se disolvió (4-fluoro-2-metilfenil)metanol (11.5 g, 82 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL). La mezcla fue enfriada hasta 0°C antes de adicionar SOCl_2 (10.7 g, 90 mmol), luego se agitó por 30 min a 0°C y luego a temperatura ambiente por 1.5 h. El solvente y el exceso de SOCl_2 fueron removidos mediante evaporación seguido por la adición de CH_2Cl_2 . El solvente y el resto de trazas de SOCl_2 fueron evaporados una vez más. Se obtuvieron 13.0 g (100%) de 1-(clorometil)-4-fluoro-2-metilbenceno como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.4 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 1H).

(e) (4-fluoro-2-metilfenil)acetonitrilo

Se disolvió 1-(clorometil)-4-fluoro-2-metilbenceno (12.8 g, 81 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) y a la solución resultante se le agregó una mezcla de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (1.4 g, 4.0 mmol), NaOH (0.32 g, 8.1 mmol) y agua (50 mL) seguido por una solución acuosa de cianuro de potasio (5.0 g, 77 mmol). La mezcla se agitó por 5 minutos y luego el pH de la capa acuosa fue monitoreado y ajustado hasta el lado alcalino mediante la adición por gotas de hidróxido de sodio (5M). La mezcla se sometió a reflujo

por una hora, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL). La capa orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente fue removido mediante evaporación y el producto fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 11.1 g (92%) de (4-fluoro-2-metilfenil)acetonitrilo como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.3 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 1H).

(f) 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanenitrilo

10

(4-fluoro-2-metilfenil)acetonitrilo (6.0 g, 40 mmol) disuelto en THF (25 mL), se agregó a una suspensión de NaH (2.1 g, 60% en aceite mineral, 52 mmol) en THF (25 mL) bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla fue entonces calentada hasta reflujo, lo cual inició la reacción. La reacción procedió sin calentamiento externo por 1 h, después de lo cual la generación visual de gas cesó. La mezcla fue enfriada y luego se agregó 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (10.9 g, 52 mmol), disuelto en THF (25 mL). La mezcla se agitó a 0°C por 30 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue vertida sobre una solución acuosa de NH_4Cl , que se extrajo dos veces con éter. Las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y luego el solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 y se obtuvieron 8.1 g (72%) de 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanenitrilo como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.4-2.2 (m, 8H), 2.4 (s, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.4 (m, 1H).

25

(g) [2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]amina

30 Se disolvió 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanenitrilo (4.5 g, 16 mmol) en etanol (40 mL) y NH_4OH ac (20 mL) concentrado. Se agregó níquel Raney® suspendido en agua (una cucharadita) y la mezcla se evacuó alternadamente y se lavó con H_2 . La mezcla fue entonces agitada bajo H_2 a temperatura ambiente hasta que el consumo de gas cesó. El catalizador fue removido con un imán y la mezcla fue entonces filtrada y el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 4.1 g (90%) de [2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]amina como un aceite azul

35

pálido. RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.4-2.0 (m, 8H), 2.4 (d, 3H), 3.2-3.8 (m, 6H), 4.4-4.6 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.2 (b, 1H).

5 (h) 3-ciano-N-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

Se mezclaron [2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]amine (0.40 g, 1.4 mmol), ácido 3-ciano-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (ver WO 00/34243; 0.32 g, 1.6 mmol) y DCC (0.35 g, 1.7 mmol) con CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró y el solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol y CH_2Cl_2 (0%-2% de metanol). Se obtuvieron 600 mg (91%) de 3-ciano-N-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida como una espuma. RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.0-1.9 (m, 9H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.4 (d, 3H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.2-3.8 (m, 7H), 4.4-4.5 (d, 1H), 6.0-6.2 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.4 (s, 1H). LCMS: m/z 463 ($M-1$)⁻.

20 (i) 3-ciano-N-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

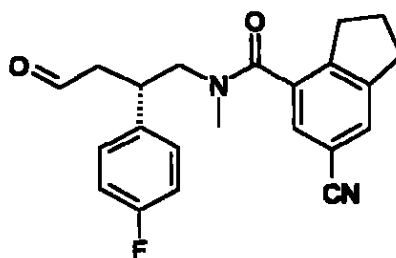
Se mezclaron [2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]amina (0.60 g, 1.3 mmol), Ag_2O (1.5 g, 6.5 mmol) y yodometano (1.8 g, 12.9 mmol) con DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días, luego se filtró y diluyó con CH_2Cl_2 (150 mL). La solución fue lavada tres veces con una solución acuosa de KCN (10 mL 5%) y luego tres veces con agua. El solvente fue removido y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter. La solución se lavó tres veces con with agua, se secó sobre $MgSO_4$ y luego el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 460 mg (74%) de 3-ciano-N-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida como un aceite. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): 1.0-4.5 (cm, 30H), 6.4-7.4 (cm, 5H).

(j) 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxibutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

Se disolvió 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)butil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (460 mg, 0.96 mmol) en metanol (10 mL) junto con ácido 4-toluensulfónico (37 mg, 0.2 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ junto con CH₂Cl₂ y la solución orgánica fue entonces lavada con salmuera, secada y el solvente fue removido mediante evaporación. Se obtuvieron 350 mg (92%) de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxibutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida como un aceite. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 1.0-2.3 (cm, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.7-4.5 (cm, 10H), 6.4-7.4 (cm, 5H).

(k) 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida

Se disolvió 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxibutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida (350 mg, 0.89 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) junto con peryodinano Dess-Martin (410 mg, 0.98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Se agregó tiosulfato de sodio (0.84 g, 5.2 mmol), disuelto en una solución saturada de NaHCO₃ ac, y la mezcla luego se agitó vigorosamente por 1 h. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ ac y luego con salmuera. La solución fue secada sobre Na₂SO₄ y el solvente fue removido mediante evaporación. Se obtuvieron 310 mg (89%) de 3-ciano-*N*-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-oxobutil]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida como un aceite. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 1.0-4.5 (cm, 19H), 6.6-7.4 (cm, 5H), 9.8 (s, 1H). LCMS: *m/z* 391 (M-1)⁺.

Método 27**6-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutill-N-metilindan-4-carboxamida**

5

(a) 1-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etanona

Se disolvió 5-acetilindano (6.3 g, 39 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL), después de lo cual se agregó cloruro de aluminio (13.0 g, 97 mmol) durante un minuto y se observó una generación vigorosa de gas de HCl, que fue conducido hacia fuera mediante un tubo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min y luego se adicionó bromo (9.0 g, 56 mmol), disuelto en CH_2Cl_2 (50 mL) durante 2 min. La agitación adicional a temperatura ambiente por 2 h fue seguida por el vertimiento de la mezcla de reacción sobre hielo (200 g). El frasco fue lavado con CH_2Cl_2 adicional (100 mL). La solución orgánica fue lavada dos veces con salmuera, secada y luego el solvente fue evaporado. Se obtuvieron 8.8 g (93%) de 1-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etanona como un material sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.1-2.2 (q, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

20

(b) ácido 7-bromoindan-5-carboxílico

Se disolvió 1-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etanona (8.6 g, 36 mmol) en dimetoxietano (100 mL) y a la solución se le agregaron NaClO ac (200 mL 1M, 200 mmol) y NaOH ac (20 mL 10 M, 200 mmol). La mezcla se calentó hasta 50°C por 1 h y luego se diluyó con agua (200 mL). Se adicionó piro sulfato de sodio (5.7 g, 30 mmol). La mezcla fue lavada con éter, acidificada con HCl concentrado y luego se extrajo dos veces con éter (150 mL). La solución orgánica fue lavada con salmuera, secada y luego el solvente fue evaporado. El residuo sólido fue tratado con CH_2Cl_2 frío (-40°C), luego filtrado y secado. Se obtuvieron 7.1 g (82%) de ácido 7-bromoindan-5-carboxílico como un material sólido. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 2.0-2.2 (q, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

30

(c) *7-bromoindane-5-carboxamida*

Se mezclaron ácido 7-bromoindan-5-carboxílico (2.9 g, 12 mmol) y
5 oxalilcloruro (2.0 g, 16 mmol) con CH_2Cl_2 (50 mL), después de lo cual se
agregó DMF (100 mg). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla
fue vertida en una mezcla de NH_4OH ac concentrado (20 mL) y etanol (100
mL). Los volátiles fueron removidos mediante evaporación y el residuo fue
dividido entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica fue
10 lavada con salmuera y luego secada sobre Na_2SO_4 . El solvente fue
removido mediante evaporación y el residuo sólido fue tratado con CH_2Cl_2
frío, luego filtrado y secado. Se obtuvieron 2.0 g (68%) de 7-bromoindan-5-
carboxamida como un material sólido. RMN ^1H (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO CD}_3$): 2.0-
2.2 (m, 2H), 2.8-2.9 (d, 2H), 2.9-3.0 (t, 1H), 3.0-3.1 (t, 1H), 6.5 (b, 1H), 7.4 (b,
15 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

(d) *7-Bromoindan-5-carbonitrilo*

Se suspendió 7-bromoindan-5-carboxamida (1.94 g, 8.1 mmol) en CH_2Cl_2
20 (50 mL), después de lo cual se agregó POCl_3 (1.5 g, 9.8 mmol). Se adicionó
triethylamina (3.5 g, 34.6 mmol), disuelta en CH_2Cl_2 (10 mL) durante un minuto
y se observó una reacción exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura
ambiente por 30 min y luego se vertió sobre hielo (50 g). El material
remanente en el frasco fue lavado usando CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (25 mL).
25 La capa orgánica fue lavada dos veces con salmuera, secada sobre Na_2SO_4
y luego el solvente fue evaporado. El residuo sólido fue tratado con metanol
frío y luego filtrado. El material fue lavado con metanol frío y luego secado.
Se obtuvieron 1.2 g (66%) de 7-bromoindan-5-carbonitrilo como un material
sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.1-2.2 (q, 2H), 2.9-3.1 (m, 4H), 7.4 (s,
30 1H), 7.6 (s, 1H).

(e) *ácido 6-cianoindan-4-carboxílico*

En un frasco diseñado para alta presión (max. 12 bar – 12×10^5 Pa) se
35 mezcló 7-bromoindan-5-carbonitrilo (1.18 g, 5.3 mmol) con DMF (50 mL),
cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.1 g, 0.14 mmol), triphenilfosfina (0.1
g, 0.38 mmol), triethylamina (1.0 g, 9.9 mmol) y agua (5 mL). Mientras se

agitaba, el frasco fue alternadamente evacuado y luego cargado con monóxido de carbono. El procedimiento se repitió 4 veces y luego se introdujo monóxido de carbono hasta que se obtuvo una presión de 6 bar (6×10^5 Pa). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C por 60 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El contenido fue transferido a un vaso de precipitado mediante éter (100 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica fue separada y el Pd precipitado fue removido mediante decantación. La capa acuosa fue acidificada con HCl concentrado y extraída tres veces con éter (50 mL). Las soluciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y el solvente fue evaporado. El residuo sólido fue tratado con CH_2Cl_2 , luego filtrado y entonces secado. Se obtuvieron 0.6 g (60%) de ácido 6-cianoindan-4-carboxílico como un material sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.1-2.2 (q, 2H), 3.0 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 7.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H).

15

(f) 6-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilindan-4-carboxamida

Se mezclaron ácido 6-cianoindan-4-carboxílico (150 mg, 0.8 mmol) y oxalil cloruro (130 mg, 1.0 mmol) con CH_2Cl_2 (20 mL), después de lo cual se agregó DMF (100 mg). Después de 1 h a temperatura ambiente se agregaron [(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]metilamina (Bioorg. Med. Chem. Lett; 2001; 265 - 270; 200 mg, 1.0 mmol) y trietilamina (200 mg, 2.0 mmol) a la mezcla en el orden dado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min y luego el solvente fue evaporado. El producto fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo (1:1). Se obtuvieron 180 mg (62%) de 6-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilindan-4-carboxamida como un aceite. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.0-2.1 (m, 2H), 2.2 (t, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.6 (s, 4H), 2.8-3.4 (m, 4H), 3.7 (dd, 1H), 3.8-3.9 (dd, 1H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.4-5.8 (m, 1H), 6.8-7.1 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (s, 1H).

35

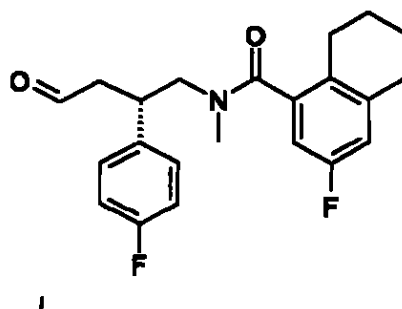
(g) 6-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilindan-4-carboxamida

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 21b pero usando 6-ciano-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metilindan-4-carboxamida en lugar de 3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-

metilbenzamida (rendimiento, 89%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 0.9-4.2 (cm, 14H), 5.9 (s, <1H), 6.6-8.2 (cm, 6H), 8.0 (s, <1H), 9.8 (s, 1H).

Método 28

5 3-fluoro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida



10 (a) *Metil 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato*

Metil 3-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato (ver Zh Obshch Khim; 1948, 877-884; 1.4 g, 3 mmol), que estaba containado con su regioisómero metil 4-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato (1:1), se disolvió en metanol (50 mL). La solución fue lavada nitrógeno, después de lo cual se agregó catalizador Pd/C (5%) (0.19 g). La mezcla se agitó bajo H₂ a temperatura ambiente hasta que el consumo de gas cesó. El catalizador fue removido mediante filtración y luego el solvente fue evaporado. El product fue separado de su reioisómero 4-amino y los subproductos mediante cromatografía de gel de sílice usando CH₂Cl₂ y trietilamina (98:2). Se obtuvieron 0.24 g (39%) de metil 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato como un aceite. RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): 1.7-1.8 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.6 (d, 1H), 7.0 (d, 1H).

25 (b) *Metil 3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato*

Se disolvió Metil 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato (0.34 g, 1.7 mmol) en ácido tetrafluorobórico acuoso al 48% (10 mL), y la solución resultante fue entonces diluida con agua (10 mL). Se agregó por gotas nitrito de sodio (0.13 g, 1.9 mmol), disuelto en agua (1 mL) mientras se enfriaba con un baño de hielo-agua externo. El precipitado formado fue aislado mediante filtración y luego se lavó con ácido tetrafluorobórico. El material

sólido fue secado en un desecador sobre P_2O_5 y se obtuvieron 0.27 g de un polvo café pálido. Una porción de este intermediario de sal de diazonio (93 mg) fue calentada hasta 130°C hasta que se generó un gas. Después de calentamiento adicional hasta 130°C por 5 min y enfriamiento hasta temperatura ambiente, el residuo fue dividido entre éter y solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con éter y las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 . El solvente fue evaporado y se obtuvieron 27 mg (23%) de metil 3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato como un aceite. RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.8 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.9 (m, 1H), 7.4 (m, 1H).

(c) *ácido 3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico*

Una mezcla de metil 3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxilato (37 mg, 0.18 mmol), LiOH (27 mg, 1.1 mmol), agua (2 mL) y THF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se dividió entre éter y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter y luego repetidamente con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$ y el solvente fue removido mediante evaporación. Se obtuvieron 15 mg (43%) de ácido 3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico como un sólido blanco. RMN H^1 (500 MHz, $CD_3CO CD_3$): 1.8 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.6 (m, 1H).

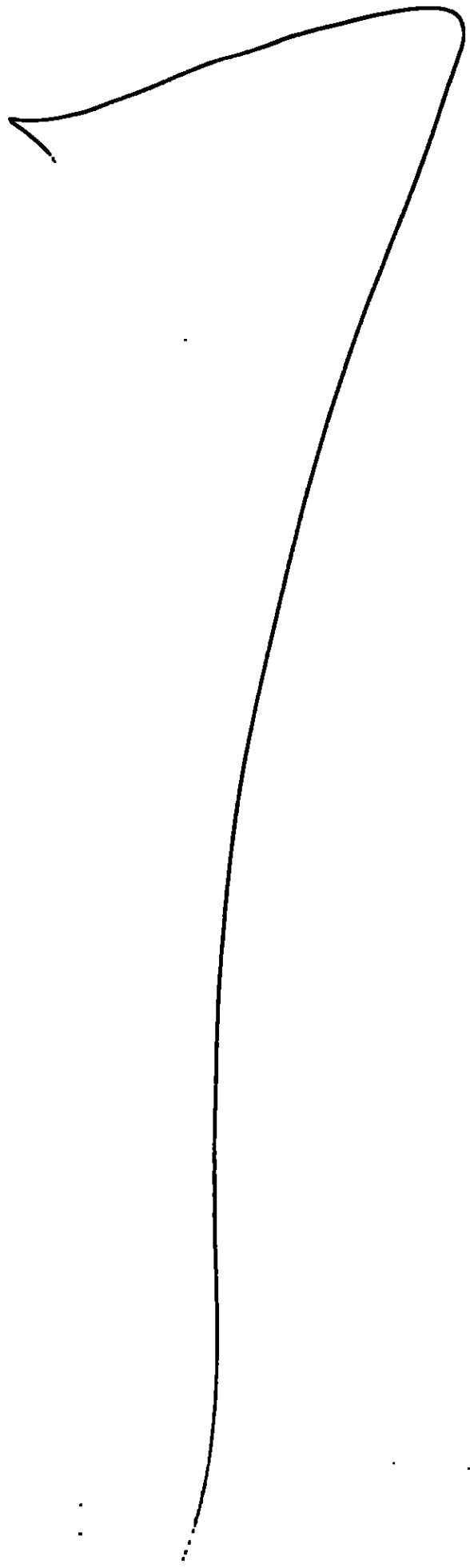
(d) *3-fluoro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida*

El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 20a pero usando ácido 3-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico en lugar de ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzóico (rendimiento, 77%). RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.4-4.2 (cm, 16H), 4.8-5.0 (m, 2H), 5.6-5.7 (m, 1H), 6.2-8.2 (cm, 6H).

(e) *3-fluoro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida*

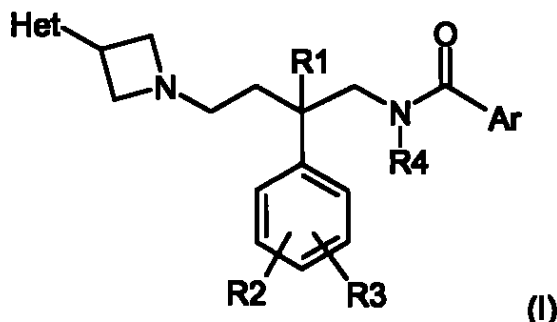
El compuesto fue sintetizado de una forma análoga a la del Método 20b pero usando 3-fluoro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-1-il]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxamida en lugar de N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)pent-4-

en-1-il]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (rendimiento, 68%). RMN H^1 (500 MHz, $CDCl_3$): 1.6-4.2 (cm, 16H), 6.2-7.8 (cm, 6H), 9.8 (s, 1H).



Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula general (I)



en donde

Het es piperidino sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, ciano, 1,3-dioxolan-2-ilo, alcoxi C₁-C₄, amino opcionalmente mono o disustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, acilamino opcionalmente N-sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, (alquilC₁-C₄sulfonil)amino opcionalmente N-sustituido por alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, uno o dos átomos de flúor o disustituido por alquilo C₁-C₄ e hidroxilo; o

Het es morfolinilo o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido en su átomo de azufre por uno o dos oxígenos; o

Het es piperazino opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno 4- por alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ sulfonilo o acilo C₁-C₄;

R1 es hidrógeno

R2 es fluoro unido en la posición cuatro;

R3 es hidrógeno

R4 es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄;

Ar es fenilo sustituido en su posición 3- y 5- por grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano y nitro;

5 o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, INCRUSTAR en donde R₄ es alquilo C₁-C₄; o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

10 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el anillo heterocíclico Het está conectado al resto de la molécula en uno de los átomos de nitrógeno del anillo.

15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₄ es metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto es el enantiómero S.

20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

3,5-dibromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

25 *N*-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

3-fluoro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]-*N*-metil-5-(trifluorometil)benzamida;

30

N-[4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidín-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

35 *N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluoropiperidín-1-il)azetidín-1-il]butil]-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

N-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

5 3,5-dicloro-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-*N*-metilbenzamida;

3,5-dibromo-*N*-{(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metilbenzamida;

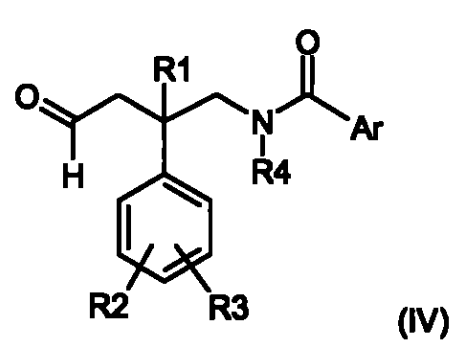
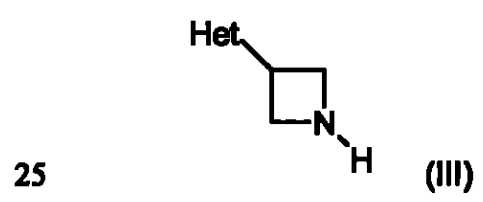
10 3-bromo-*N*-[(2*S*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)butil]-5-yodo-*N*-metilbenzamida;

15 *N*-{2-(4-fluorofenil)-4-[3-(1-oxidotiomorfolin-4-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

N-{2-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-oxidopiperidin-1-il)azetidin-1-il]butil}-*N*-metil-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

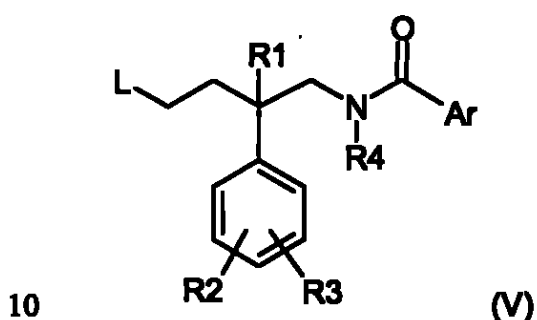
o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

20 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, cuyo proceso comprende a) la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (IV):



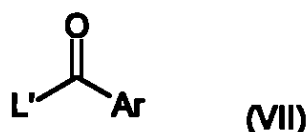
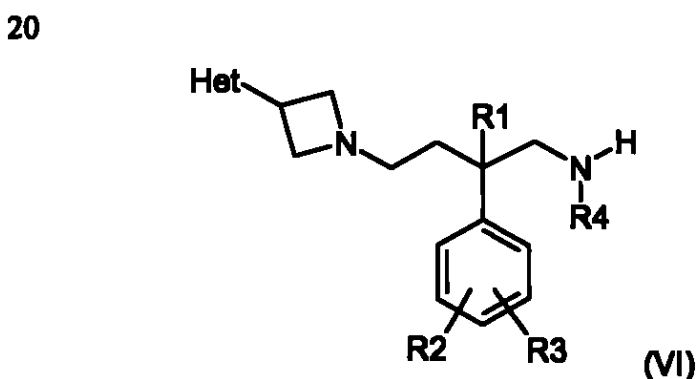
en donde R1-R4, Het, y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y las condiciones son tales que la alquilación reductiva de los compuestos de formula (III) forman un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de formula (III) y el átomo de carbono del grupo aldehído de los compuestos de formula (IV); o

b) la reacción de un compuesto de formula (III) con un compuesto de formula (V):



en donde R1-R4, Het, y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y L es un grupo de forma que la alquilación de los compuestos de formula (III) forman un enlace N-C entre el átomo de nitrógeno del grupo azetidina de los compuestos de formula (III) y el átomo de carbono de los compuestos de formula (V) que está adyacente al grupo L; o

c) la reacción de un compuesto de formula (VI) con un compuesto de formula (VII):



en donde R1-R4, Het y Ar son como se definieron aquí anteriormente; y L' es un grupo saliente;

en donde cualquier otro grupo funcional es protegido, si es necesario, y:

5

- i) la remoción de cualquier grupo protector;
- ii) opcionalmente la oxidación de cualquier átomo oxidable;
- iii) opcionalmente la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

10 8. Un compuesto seleccionado de

[2-(4-fluorofenil)-4-(3-tiomorfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina;

[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilazetidín-1-il)butil]metilamina;

15

1-{1-[3-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)butil]azetidín-3-il}piperidín-4-ol;

[4-[3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)azetidín-1-il]-2-(4-fluorofenil)butil]metilamina;

20

3,5-dicloro-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida;

3,5-dibromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-N-metilbenzamida;

25 3-bromo-N-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-5-yodo-N-metilbenzamida;

o un enantiómero de este o cualquier sal de este.

9. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como un enantiómero solo, un racemato o una mezcla de estos, en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, opcionalmente en asociación con diluyentes, excipientes o vehículos inertes.

35

10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, como un enantiómero solo, un racemato o una mezcla

de este en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología, inflamatorios y/o gastrointestinales.

5

11. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de asma, rinitis alérgica, pulmonar, tos, resfriado, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reactividad de las vías aéreas, urticaria, hipertensión, artritis reumatoidea, edema, angiogénesis, dolor, migraña, dolor de cabeza de tensión, psicosis, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, hipermotilidad de vejiga, incontinencia urinaria, trastornos de alimentación, depresión maníaca, dependencia a sustancia, trastorno de movimiento, trastorno cognitivo, obesidad, trastornos de estrés, trastornos de micturición, manía, hipomanía y agresión, trastorno bipolar, cáncer, carcinoma, hipermotilidad gastrointestinal, asma gástrico, enfermedad de Crohn, trastornos de vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, emesis, trastornos de motilidad gástrica o enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD).

25

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento del síndrome de intestino irritable.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de incontinencia unaria.

15. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en terapia.

16. Un compuesto como se definió en la reivindicación 15 para uso en la prevención o tratamiento de trastornos respiratorios, cardiovasculares, neuro, de dolor, de oncología, inflamatorios y/o gastrointestinales.

- 5 17. Un compuesto como se definió en la reivindicación 16 para uso en la prevención o tratamiento de asma, rinitis alérgica, pulmonar, tos, resfriado, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reactividad de las vías aéreas, urticaria, hipertensión, artritis reumatoidea, edema, angiogénesis, dolor, migraña, dolor de cabeza por tensión, psicosis,
- 10 depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, hipermotilidad de vejiga, incontinencia urinaria, trastornos de alimentación, depresión maníaca, dependencia a sustancia, trastorno de movimiento, trastorno cognitivo, obesidad, trastornos de estrés, trastornos de micturición, manía, hipomanía y agresión, trastorno bipolar, cáncer,
- 15 carcinoma, fibromialgia, dolor de pecho no cardíaco, hipermotilidad gastrointestinal, asma gástrico, enfermedad de Crohn, trastornos de vaciado gástrico, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, emesis, trastornos de motilidad gástrica o enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD).

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

4. y lleva el timbre/sello de

Notario Público en Estocolmo

Lo cual certifica

5. en Estocolmo

6. el 2005-10-17

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 2770

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Anders JOHANSSON
Joachim PERSSON

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden
(same address for both inventors)hereby state under oath to be the sole and true inventor
of**NEW AZETIDINE COMPOUNDS**We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of**AstraZeneca AB**a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Anders JOHANSSON

TRASPASO

abajo firmado

Anders JOHANSSON
Joachim PERSSON

domiciliado en

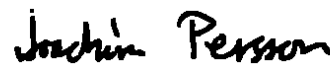
AstraZeneca R & D Mölndal, SE-431 83
Mölndal, Suecia
(La misma dirección para los dos inventores)decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.**NUEVOS COMPUESTOS DE AZETIDINA**Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad**AstraZeneca AB**

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

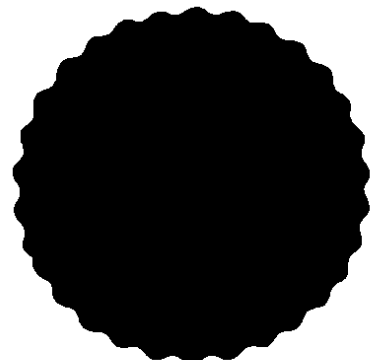
SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Joachim PERSSON

**La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que**ANDERS JOHANSSON y
JOACHIM PERSSON

han otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 240: - Estocolmo, 2005-10-17
Coronas De oficio:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05124364 00000000 Folios: 163
Fecha (AMB): 2005-12-07 17:11:38
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 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] 63
- ◆ 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 []

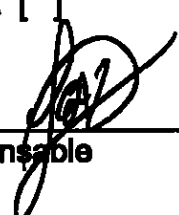
INCOMPLETA []

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 Die 07 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

162

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 54—

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB.

REFERENCIA	Radicación No.	05 124364
	Solicitud internacional	PCT/SE2004/000901
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	227
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 MAR. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpai