

# LLORED & CIA. S. A.

A B O G A D O

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054154- -00001-0000

Fecha: 2008-09-17 16:09:28 Dep. 2020 NUECREACION  
Ira. 11 PATENTECIYI Eje 378 FASENACIONAL  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 59

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS".-Clase C07D 403/10; A61P 3/04; A61P 25/30.-Expediente número 08-054.154.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de invención presentada ante ese Despacho el 28 de Mayo de 2008.

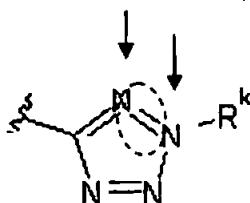
2. Por medio del presente memorial me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar, en forma voluntaria, una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los originalmente presentados y en los que se han realizado los siguientes cambios:

*(A) Modificaciones en la descripción*

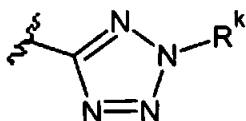
Como consecuencia de un error involuntario cometido durante la traducción de la descripción de la presente solicitud de patente al idioma Castellano, la información técnica revelada en la página 8 de dicho documento traducido no es comprensible. Por lo tanto, anexo al presente memorial se remite una nueva versión de la descripción de la invención en cuestión, en la que se han subsanado dichos evidentes errores de tipográficos.

*(B) Modificaciones en las reivindicaciones 1 y 2*

De otro lado me permito señalar que dentro de las reivindicaciones 1 y 2 originalmente presentadas existe un error en la estructura química del anillo de tetrazol que se muestra a continuación: *(el cual hace parte de la lista de posibles significados de la variable R<sup>15</sup> en ambas reivindicaciones)*



En efecto, es claro que en dicha estructura química los átomos de nitrógeno señalados mediante flechas presentan cada uno cuatro enlaces, hecho que evidentemente constituye un error debido a que un átomo de nitrógeno neutro puede presentar tan sólo tres enlaces. Por lo tanto, dicha estructura ha sido modificada mediante el reemplazo del enlace doble existente entre los átomos de nitrógeno previamente señalados por un enlace simple, de manera que ahora tal estructura química queda conformada de la siguiente manera:



En este sentido, si bien es claro que la anterior modificación obedece a la corrección de un evidente error técnico cometido durante la digitalización de dichas estructuras, considero de gran importancia señalar adicionalmente que tal modificación presenta adecuado sustento en las estructuras químicas de los ejemplos 11, 12 y 15 (páginas 33 y 34) de la descripción originalmente presentada.

Adicionalmente, me permito resaltar ante ese Despacho que la modificación previamente mencionada también fue realizada en las páginas 5, 7 y 8 de la nueva descripción de la presente solicitud de patente.

(C) Adición de nuevas reivindicaciones

De otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante adicionar dos (2) nuevas reivindicaciones, las cuales corresponden a las reivindicaciones 11 y 12 del nuevo capítulo reivindicatorio remitido junto con el presente memorial, y que se leen como sigue:

11. *El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>8</sup> es seleccionado entre:*

*(1) flúor, y*

*(2) ciano;*

*y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.*

12. *El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 el cual es:*

*3[(1S))-1-{(s)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.*

De conformidad con lo anterior, me permito resaltar que la materia técnica establecida en dichas nuevas reivindicaciones 11 y 12 encuentra pleno soporte en las páginas 5 (líneas 31 a 33) y 38-39 (ejemplo 25) de la descripción originalmente presentada, respectivamente.

**Finalmente, considero de gran importancia reiterar una vez más ante ese Despacho que tal como se ha demostrado previamente en el presente escrito las modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486.**

3. Anexo me permito presentar:

(a) Formulario único de correcciones y modificaciones;

(b) Recibo número 08-68,982, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(c) Copia de la nueva descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los documentos originalmente presentados con la solicitud de 28 de Mayo de 2008, y en los cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



**NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C. 17 SEP 2008  
Ante mi PABLO MÉNDEZ BARAJAS  
NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE  
BOGOTÁ  
Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*  
\_\_\_\_\_

quien (es) exhibió(ron) la(s) C.C.  
C.C. N° 39.690.713  
T.P. N° 53.215  
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s). y  
que el contenido del mismo es cierto. En constan-  
cia se firma esta diligencia.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.**  
2000-10

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1</b> SOLICITUD DE:</p> <p><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material. <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una Solicitud</p>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>2</b> SOLICITANTE:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Nombre: <b>MERCK &amp; CO. INC.</b> sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América</p> <p>Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey, 07065-0907, Estados Unidos de América</p> <p>Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701</p> <p>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com</p> <p>Domicilio: Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América</p> | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número _____</p>                                         |
| <p><b>3</b> REPRESENTANTE O APODERADO</p>                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Nombre: <b>ALICIA LLORED A RICAURTE</b></p> <p>Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso</p> <p>Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701</p> <p>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com</p>                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/></p> <p>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u></p> |
| <p><b>4</b> Número de expediente: <u>08-054:154</u></p>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>5</b> Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>modificaciones voluntarias al Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio de la Solicitud de Patente de Invención arriba referida</u></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>6</b> Comprobante de pago No. <u>08-68.982</u> Fecha <u>29 de Agosto de 2008</u></p>                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>7</b> Anexos:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa.</p> <p><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso.</p> <p><input type="checkbox"/> Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>8</b> NOMBRE <u>ALICIA LLORED A RICAURTE</u> FIRMA <u>[Firma]</u></p> <p>C.C. <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u></p>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                               |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054154- -00001-0000

Fecha: 2008-08-17 16:09:26 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 08 - 68,982  
FECHA : AGOSTO 29 DE 2008

==== CONSIGNACION ====

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| LIGREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 1078895  | 29/08/2008 | 3,857,000.00 |

==== CONCEPTO ====

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES  | 103,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 103,000.00  |

SDN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS****RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

- 5           Compuestos novedosos de la fórmula estructural (I) son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor canabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención y supresión de enfermedades mediadas por el receptor CB1. Los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos que actúan a nivel central en el tratamiento de psicosis, deficiencias de la memoria, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, migraña, neuropatía, trastornos neuroinflamatorios que incluyen esclerosis
- 10 múltiple y síndrome de Guillain-Barré y las secuelas inflamatorias de la encefalitis vírica, accidentes vasculares cerebrales, y traumatismo craneal, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento, y esquizofrenia. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, para el tratamiento de obesidad o trastornos de la alimentación, así como para el tratamiento de asma, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal crónica,
- 15 y cirrosis hepática.

## TÍTULO DE LA INVENCION

## DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

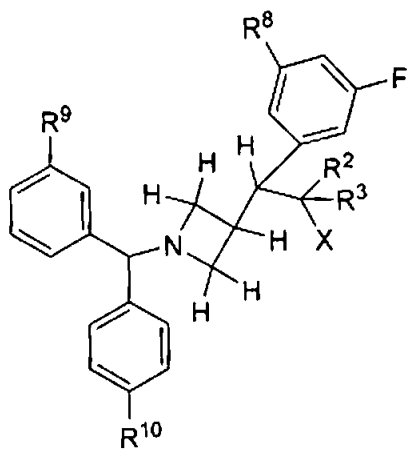
5 La marihuana (*Cannabis sativa L.*) y sus derivados se han usado durante siglos para fines medicinales y recreativos. Se ha determinado que un ingrediente activo principal de la marihuana y el hachís es  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Investigaciones detalladas han revelado que la acción biológica de  $\Delta^9$ -THC y otros miembros de la familia de los cannabinoides se produce a través de dos receptores acoplados a proteína G que se denominan CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra  
10 principalmente en los sistemas nerviosos central y periférico y en menor grado en varios órganos periféricos. El receptor CB2 se encuentra principalmente en los tejidos y células linfoides. Se han identificado tres ligandos endógenos para los receptores cannabinoides derivados del ácido araquidónico (anandamida, 2-araquidonoilglicerol, y 2-araquidonilgliceroléter). Cada uno es un agonista con actividades similares a  $\Delta^9$ -THC, que incluyen sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal,  
15 antinocicepción, analgesia, catalepsia, anti-émesis, y estimulación del apetito.

En este momento existen al menos dos moduladores de CB1 caracterizados como agonistas inversos o antagonistas, N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida (SR141716A), y 3-(4-clorofenil-N'-(4-clorofenil)sulfonil-N-metil-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida (SLV-319), que están en ensayo clínico para el tratamiento de trastornos de la  
20 alimentación y/o para dejar de fumar. Todavía sigue existiendo una necesidad de moduladores de CB1 de bajo peso molecular potentes que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para usar como fármacos humanos.

Los documentos US 6.355.631, US 6.479.479 y las publicaciones de PCT WO 01/64632, 01/64633, 01/64634, y 05/000809 se refieren a derivados de azetidina como antagonistas de  
25 cannabinoides.

## SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de azetidina de la fórmula general I:



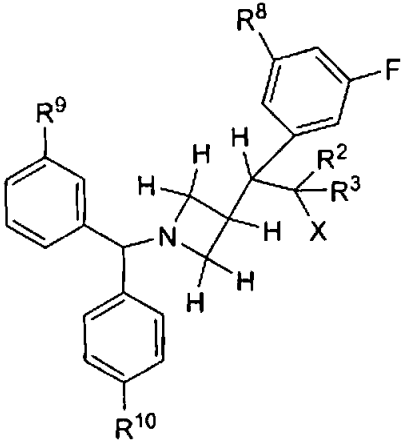
y sus sales farmacéuticamente aceptables que son moduladores y, en particular, antagonistas y/o agonistas inversos del receptor canabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades mediadas por el receptor canabinoide-1 (CB1) . En un aspecto, la invención se refiere al uso de estos compuestos novedosos para actuar como antagonistas selectivos del receptor canabinoide-1 (CB1). Como tal, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos que actúan a nivel central en el tratamiento de psicosis, deficiencias de la memoria, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, migraña, neuropatía, trastornos neuroinflamatorios que incluyen esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré y las secuelas inflamatorias de encefalitis vírica, accidentes vasculares cerebrales, y traumatismo craneal, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento, y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, en particular abuso y/o adicción a opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina, que incluyen dejar de fumar. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de obesidad o trastornos de la alimentación asociados a la ingesta excesiva de alimentos y complicaciones asociadas a ella, que incluyen hipertrofia ventricular izquierda. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudo-obstrucción intestinal crónica. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de cirrosis hepática. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de asma.

La presente invención también se refiere al tratamiento de estas afecciones, y el uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento de utilidad en el tratamiento de estas afecciones. La presente invención también se refiere al tratamiento de estas afecciones mediante una combinación de compuestos de la Fórmula I y otros fármacos actualmente disponibles.

La invención también se refiere formulaciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos como ingrediente activo, así como procesos para preparar los compuestos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula estructural I:



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

- (1) hidroxilo,
- (2) NH<sub>2</sub>,
- 5 (3) metilo, y
- (4) metoxi.

Todavía en otra subclase de esta clase, X es metilo.

En una realización de la presente invención, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno se selecciona independientemente de:

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

15 con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no sean ambos hidrógeno cuando X es hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, o metoxi.

En una subclase de esta clase, R<sup>2</sup> se selecciona de:

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

20 R<sup>3</sup> se selecciona de:

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

En otra subclase, R<sup>2</sup> se selecciona de:

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

R<sup>3</sup> se selecciona de metilo, e hidroxilo.

En otra subclase de la presente invención, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno fluoro.  
Todavía en otra subclase de la presente invención, R<sup>2</sup> es fluoro y R<sup>3</sup> es metilo.  
En una clase, R<sup>8</sup> se selecciona de:

- 5
- (1) R<sup>15</sup>,
  - (2) hidrógeno,
  - (3) halógeno,
  - (4) metilo,
  - (5) -CF<sub>3</sub>,
  - (6) ciano, y
  - 10 (7) SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En una subclase, R<sup>8</sup> se selecciona de:

- 15
- (1) R<sup>15</sup>,
  - (2) hidrógeno,
  - (3) halógeno,
  - (4) cloro,
  - (5) fluoro, y
  - (6) ciano.

En otra subclase, R<sup>8</sup> se selecciona de:

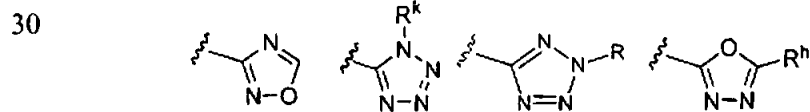
- 20
- (1) R<sup>15</sup>,
  - (2) hidrógeno,
  - (3) cloro,
  - (4) fluoro, y
  - (5) ciano.

En otra subclase, R<sup>8</sup> se selecciona de:

- 25
- (1) R<sup>15</sup>,
  - (2) fluoro, y
  - (3) ciano.

En otra subclase, R<sup>8</sup> es R<sup>15</sup>.

En otra subclase, R<sup>8</sup> se selecciona de:



En otra subclase, R<sup>8</sup> se selecciona de:

- 35
- (1) fluoro, y
  - (2) ciano.

Todavía en otra clase, R<sup>9</sup> se selecciona de:

- (1) R<sup>15</sup>,

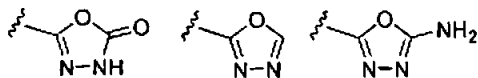
- (2) hidrógeno,
- (3) fluoro
- (4) cloro, y
- (5) ciano.

5 En una subclase, R<sup>9</sup> se selecciona de:

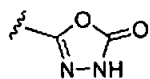
- (1) R<sup>15</sup>,
- (2) hidrógeno, y
- (3) ciano.

En otra subclase, R<sup>9</sup> es R<sup>15</sup>.

10 Todavía en otra subclase, R<sup>9</sup> se selecciona de:



Todavía en otra subclase, R<sup>9</sup> es:



En otra subclase, R<sup>9</sup> se selecciona de:

- 15
- (1) hidrógeno, y
  - (2) ciano.

En otra clase de esta realización, R<sup>10</sup> se selecciona de:

- 20
- (1) R<sup>15</sup>,
  - (2) hidrógeno,
  - (3) fluoro,
  - (4) cloro,
  - (5) -CF<sub>3</sub>,
  - (6) ciano, y
  - (7) metilo.

25 En otra clase de esta realización, R<sup>10</sup> se selecciona de:

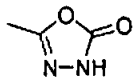
- (1) R<sup>15</sup>,
- (2) hidrógeno,
- (3) halógeno, y
- (4) ciano.

30 En otra clase de esta realización, R<sup>10</sup> se selecciona de:

- (1) R<sup>15</sup>,
- (2) hidrógeno,
- (3) cloro, y
- (4) ciano.

35 En una subclase, R<sup>10</sup> es R<sup>15</sup>.

En otra subclase, R<sup>10</sup> es:

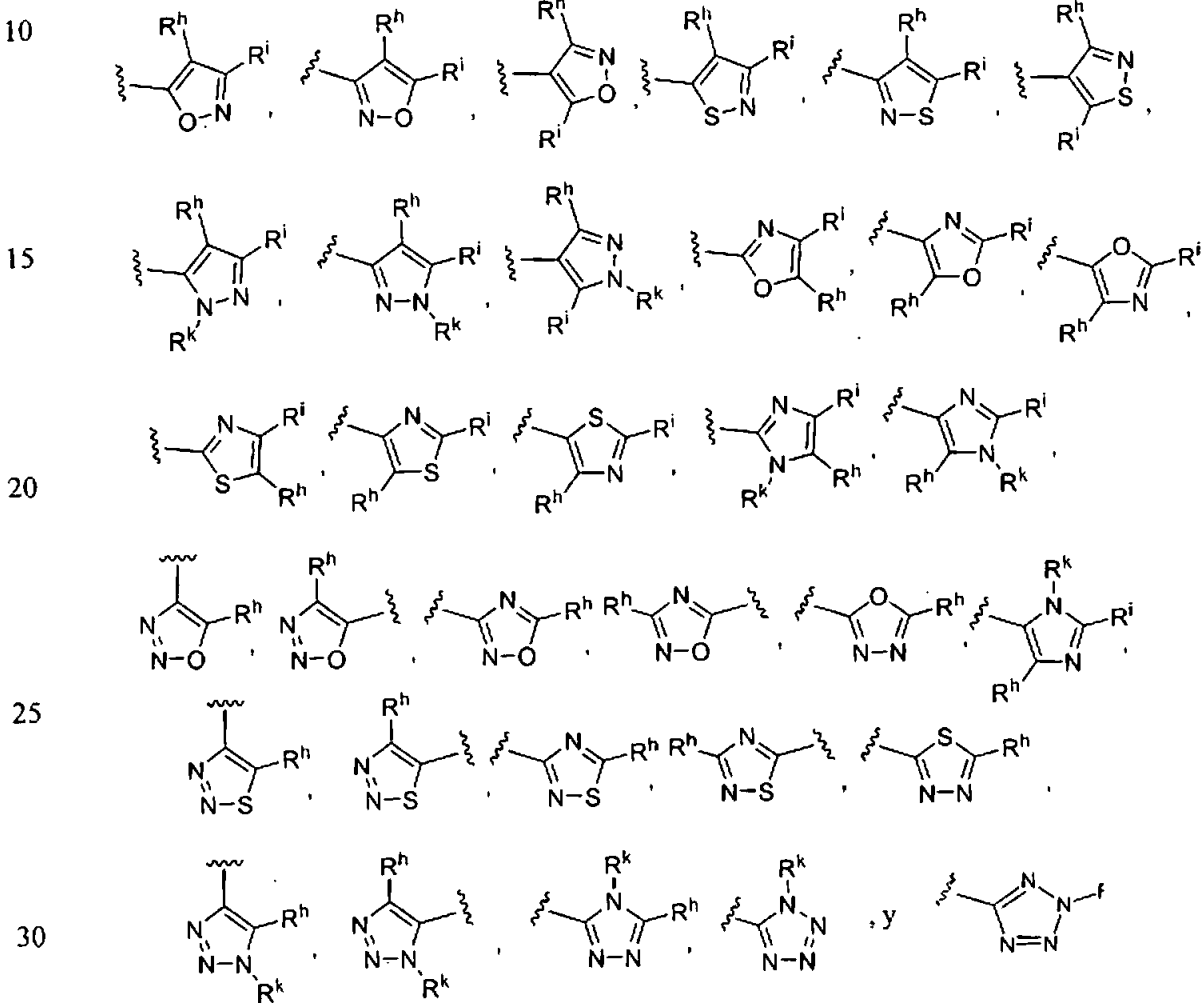


En otra subclase, R<sup>10</sup> se selecciona de:

- 5
- (1) hidrógeno,
  - (2) cloro, y
  - (3) ciano.

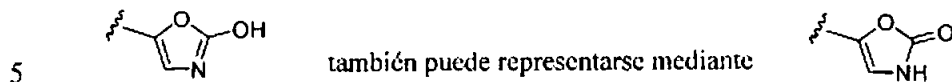
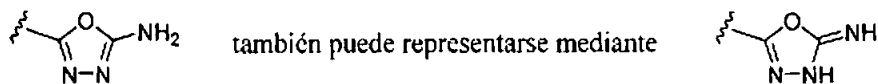
Todavía en otra subclase, R<sup>10</sup> es cloro.

En una realización de la presente invención, cada R<sup>15</sup> es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que se selecciona de:

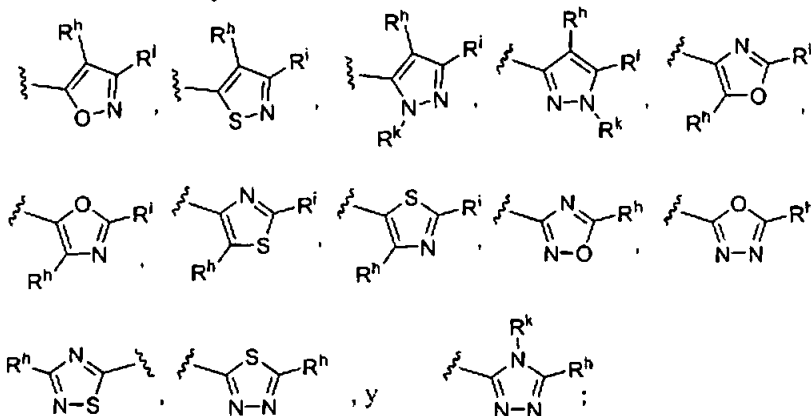


en los que: R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> cada uno se selecciona independientemente de: -H, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>; y cada R<sup>k</sup> se selecciona de: -H, y alquilo C<sub>1-3</sub>.

35 Las subestructuras anteriores puede considerarse que representan todas las estructuras tautómeras posibles de los sistemas anulares individuales. Por ejemplo:



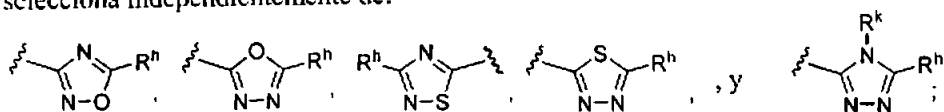
En otra clase de la presente invención, cada  $R^{15}$  se selecciona independientemente de:



en los que  $R^h$  y  $R^i$  cada uno se selecciona independientemente de: -H, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, metilo, y -CF<sub>3</sub>; y

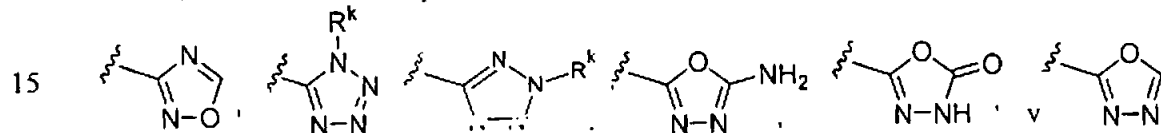
cada  $R^k$  se selecciona de: -H, y metilo. En una subclase de la presente invención, cada  $R^{15}$  se

selecciona independientemente de:



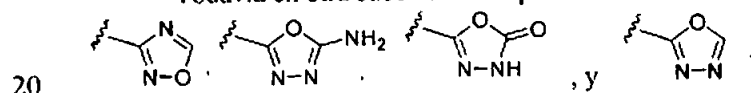
en los que  $R^h$  se selecciona de: -H, -OH, y -NH<sub>2</sub>; y cada  $R^k$  se selecciona de: -H, y metilo.

En una subclase de la presente invención, cada  $R^{15}$  se selecciona independientemente de:



en los que  $R^k$  se selecciona de hidrógeno y metilo.

Todavía en otra subclase de la presente invención,  $R^{15}$  se selecciona de:



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

- (1) -H,
- (2) -OH,
- (3) -SH,
- (4) -NH<sub>2</sub>,
- (5) alquilo C<sub>1-3</sub>, y

(6) -CF<sub>3</sub>.

En una clase de esta realización, cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente de:

- 5
- (1) -H,
  - (2) -OH,
  - (3) -SH,
  - (4) -NH<sub>2</sub>,
  - (5) metilo, y
  - (6) -CF<sub>3</sub>.

En una subclase de esta clase, cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente de:

- 10
- (1) -H,
  - (2) -OH, y
  - (3) -NH<sub>2</sub>.

En una realización de la presente invención, cada R<sup>i</sup> se selecciona independientemente de:

- 15
- (1) -H,
  - (2) -OH,
  - (3) -SH,
  - (4) -NH<sub>2</sub>,
  - (5) alquilo C<sub>1-3</sub>, y
  - (6) -CF<sub>3</sub>.

En una clase de esta realización, cada R<sup>i</sup> se selecciona independientemente de:

- 20
- (1) -H,
  - (2) -OH,
  - (3) -SH,
  - (4) -NH<sub>2</sub>,
  - (5) metilo, y
  - (6) -CF<sub>3</sub>.

En una subclase de esta clase, cada R<sup>i</sup> se selecciona independientemente de:

- 25
- (1) -H,
  - (2) -OH, y
  - (3) -NH<sub>2</sub>.

En otra subclase de esta clase, cada R<sup>i</sup> es hidrógeno.

En una realización, cada R<sup>k</sup> se selecciona independientemente de:

- 30
- (1) -H, y
  - (2) alquilo C<sub>1-3</sub>.

En una clase, cada R<sup>k</sup> se selecciona independientemente de:

- 35
- (1) -H, y
  - (2) metilo.

Se entenderá que, tal como se usa en la presente memoria, cuando se hace referencia a los compuestos de la Fórmula I se pretende que también incluyan las sales farmacéuticamente aceptables.

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

5 Los compuestos de esta invención son moduladores del receptor CB1 y así son útiles como fármacos de actividad a nivel central en el tratamiento de psicosis; deficiencias de la memoria; trastornos cognitivos; enfermedad de Alzheimer; migraña; neuropatía; trastornos neuroinflamatorios que incluyen esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré y las secuelas inflamatorias de encefalitis vírica, accidentes vasculares cerebrales, y traumatismo craneal; trastornos de ansiedad; estrés; epilepsia; 10 enfermedad de Parkinson; trastornos del movimiento; esquizofrenia; trastornos de abuso de sustancias, en particular de opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina; obesidad o trastornos de la alimentación asociados a la ingesta excesiva de alimentos y complicaciones asociadas a ella, que incluyen hipertrofia ventricular izquierda, así como en el tratamiento o prevención de obesidad en otras especies de mamíferos, que incluyen cánidos y felinos; cirrosis hepática; enfermedad de hígado graso no debida al alcohol (NAFLD); esteatohepatitis no debida al alcohol (NASH); asma; estreñimiento; y pseudo-obstrucción intestinal crónica. En particular, los compuestos de esta invención son antagonistas/agonistas inversos del receptor CB1. En particular, los compuestos de la invención son útiles para dejar de fumar.

Los compuestos de la presente invención poseen un resto heterocíclico parcial o totalmente insaturado, con enlaces de carbono de 5 miembros y son metabolizados por mecanismos oxidativos y no 20 oxidativos. Este resto heterocíclico puede someterse a procesamiento metabólico secundario y/o escisión oxidativa, que proporciona un perfil metabólico favorable. Los compuestos de la presente invención muestran mecanismos mixtos de metabolismo o aclaramiento. Es muy deseable que el aclaramiento y/o excreción de los fármacos de los pacientes diana estén mediados por más de un mecanismo, en lugar de depender de un único mecanismo para aclarar el fármaco del paciente. Esta es una característica deseable 25 para evitar potenciales interacciones entre fármacos o polimorfismos genéticos en un único mecanismo de aclaramiento que puedan contribuir a ampliar la variabilidad de los pacientes. Del mismo modo, los mecanismos de aclaramiento mixtos pueden evitar elevaciones indeseables de la exposición a fármacos en pacientes con una función orgánica comprometida; por ejemplo, deficiencia de la función hepática o enfermedad renal. Con las múltiples rutas metabólicas disponibles para el aclaramiento y/o excreción, los 30 compuestos de la presente invención pueden presentar una menor variabilidad en la exposición entre pacientes y un mayor perfil de seguridad.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la Fórmula I, por supuesto, variará dependiendo de la naturaleza, de la gravedad de la afección a tratar y del compuesto de la Fórmula I particular y su vía de administración. También variará de acuerdo con la edad, peso y 35 respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de la dosis diaria variará en el intervalo desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y lo más preferiblemente 0,1 a 10 mg por kg,

en una sola toma o en varias. Por otra parte, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites en algunos casos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que englobe un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente por la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o por disociación de uno o más de los ingredientes, o por otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición que se prepara mezclando un compuesto de la Fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es), y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, en particular un ser humano o animal de compañía tal como un perro o un gato, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula I como ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol), o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se estén tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos notorios en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de la Fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, soluciones, ungüentos, geles, lociones, polvos de espolvorear, y similares. Las composiciones farmacéuticas tópicas que contienen los compuestos de la presente invención de forma ordinaria incluyen aproximadamente 0,005% a 5% en peso del compuesto activo mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los parches cutáneos transdérmicos de utilidad para administrar los compuestos de la presente invención incluyen los notorios para las personas de experiencia ordinaria en esa técnica.

En el uso práctico, los compuestos de la Fórmula I pueden combinarse como ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas (que incluyen formulaciones de liberación diferida y de liberación mantenida), píldoras, obleas, polvos, gránulos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en forma de polvo o gránulos o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, que incluye elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. De forma deseable, cada comprimido, obla, o cápsula contiene de aproximadamente 0,01 a 1,000 mg, en particular 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 250, 500, 750 y 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar.

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

Ejemplar de la invención es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos que se describen anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También ejemplar de la invención es una composición farmacéutica preparada combinando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar cualesquiera de los compuestos que se describen anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis puede administrarse en una única toma diaria o la dosis diaria total puede administrarse en tomas separadas dos, tres o cuatro veces al día. Además, basándose en las propiedades del compuesto individual que se selecciona para la administración, la toma puede administrarse menos frecuentemente, por ejemplo, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez al mes, etc. La dosis unitaria, por supuesto, será correspondientemente mayor para la administración menos frecuente.

Cuando se administra por vía intranasal, vía transdérmica, mediante supositorios rectales o vaginales, o mediante una solución intravenosa continua, la administración de la dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente durante la pauta de administración.

Los siguientes son ejemplos de formas de administración farmacéuticas para los compuestos de la Fórmula I:

|   | <u>Cápsula</u>            | <u>mg/cápsula</u> | <u>Comprimido</u>         | <u>mg/comprimido</u> |
|---|---------------------------|-------------------|---------------------------|----------------------|
|   | Compuesto de la Fórmula I | 25                | Compuesto de la Fórmula I | 25                   |
|   | Lactosa en polvo          | 573,5             | Celulosa microcristalina  | 415                  |
|   | Estearato magnésico       | 1,5               | Povidona                  | 14,0                 |
| 5 |                           | 600               | Almidón pregelatinizado   | 43,5                 |
|   |                           |                   | Estearato magnésico       | 2,5                  |
|   |                           |                   |                           | 500                  |

Los compuestos de la Fórmula I pueden usarse combinados con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la Fórmula I. Tales otros fármacos pueden administrarse por la vía y en la cantidad en la que se usen habitualmente, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la Fórmula I. Cuando un compuesto de la Fórmula I se usa de forma simultánea con otro u otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos además del compuesto de la Fórmula I. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen otro u otros ingredientes activos, además de un compuesto de la Fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden combinarse con un compuesto de la Fórmula I incluyen, pero sin limitación: agentes antipsicóticos, agentes potenciadores de la cognición, agentes contra la migraña, agentes antiasmáticos, agentes antiinflamatorios, ansiolíticos, agentes contra el Parkinson, antiepilépticos, agentes anorexígenos, inhibidores de la recaptación de serotonina, otros agentes contra la obesidad, así como agentes antidiabéticos, agentes reductores de los lípidos y agentes contra la hipertensión que pueden administrarse de forma separada o en las mismas composiciones farmacéuticas.

Inhibidores de DP-IV específicos para usar combinados con un compuesto de la presente invención se seleccionan de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina. En particular, el compuesto de la Fórmula I se combina de forma favorable con 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los trastornos relacionados con la obesidad en la presente memoria están asociados, son provocados, o son resultado de la obesidad. Ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen ingesta excesiva de alimentos y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones de insulina en plasma elevadas y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endométrico, mama, próstata y colon, artrosis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, piedras en la vesícula, enfermedad coronaria, ritmos anormales y arritmias cardíacas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria cardíaca, muerte súbita, ictus, enfermedad ovárica poliquística, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, pacientes deficientes en HC, estatura pequeña de la variante normal, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran una actividad metabólica reducida o un descenso del consumo energético en reposo en términos de porcentaje de la masa total sin grasa, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Ejemplos adicionales de

trastornos relacionados con la obesidad son síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductora, tal como infertilidad, hipogonadismo en los hombres e hirsutismo en las mujeres, trastornos de la movilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como

5 síndrome de hipoventilación debida a la obesidad (síndrome de Pickwick), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, enfermedad vesicular, gota y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de los resultados secundarios de la obesidad, tales como reducir el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

10 Los compuestos de la Fórmula I también son útiles para el tratamiento o prevención de la obesidad y de los trastornos relacionados con la obesidad en gatos y perros. Así, la expresión "mamífero" incluye animales de compañía tales como gatos y perros.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos de abuso de sustancias" incluye la dependencia o el abuso de sustancias con o sin dependencia fisiológica. Las sustancias asociadas a

15 estos trastornos son: alcohol, anfetaminas (o sustancias anfetaminoides), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, sustancias inhaladas, marihuana, nicotina, opioides, fenciclidina (o compuestos de tipo fenciclidina), hipnóticos sedantes o benzodiazepinas, y otras sustancias (o desconocidas) y combinaciones de todas las anteriores.

En particular, los compuestos de la fórmula estructural I son útiles para ayudar a dejar el

20 consumo de tabaco y son útiles en el tratamiento de la dependencia de nicotina y de la abstinencia de nicotina. Para dejar de fumar, el compuesto de la forma I puede usarse combinado con un agonista de nicotina o un agonista parcial de nicotina, que incluye vareniclina y agonistas parciales alfa-4-beta-2-nicotínicos selectivos tales como SSR 591813, o un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI), u otro ingrediente activo que demuestre eficacia para ayudar a dejar el consumo de tabaco; por ejemplo, un

25 antidepresivo tal como bupropiona, doxepina, ornortriptilina; o un ansiolítico tal como buspirona o clonidina.

El procedimiento de tratamiento de esta invención comprende un procedimiento para modular el receptor CB1 y tratar las enfermedades mediadas por el receptor CB1 mediante la administración a un

30 paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de esta invención que actúa como antagonista selectivo del receptor CB1 con preferencia sobre los otros receptores acoplados a proteína CB o G.

Abreviaturas que se usan en los siguientes Esquemas y Ejemplos:

ac o ac.: acuoso; BOC o boc: benciloxycarbonilo; salmuera: solución saturada de cloruro sódico; Bu: butilo; DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMAP: 4-

35 dimetilaminopiridina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPP: 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno; Et: etilo; g o gm: gramo; h o hr: horas; HOAc: ácido acético; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta presión; HPLC/EM: cromatografía líquida de

alta presión/espectroscopia de masas; a vacío: rotoevaporación; iPr: isopropilo; CL-EM: cromatografía líquida-espectro de masas; LHMDs: Hexametildisililamida de litio -  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ; M: molar; Me: metilo; mg: miligramo; MHz: megahercio; min: minutos; ml: mililitro; mmol: milimol; EM o em: espectro de masas; NaHMDs: hexametildisililamida sódica; Ph: fenilo; psi: libras por pulgada cuadrada; ta o TA: temperatura ambiente;  $R_t$ : tiempo de retención; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía en capa fina;  $\mu\text{l}$ ,  $\mu\text{l}$ ,  $\mu\text{l}$  o  $\mu\text{l}$ : microlitro.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los procedimientos que se ilustran en los esquemas que se acompañan.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos que se ilustran en los ejemplos y esquemas, así como mediante los procedimientos a los que se hace referencia conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica, que incluyen los que se describen en la publicación de patente PCT WO 05/000809.

#### PREPARACIÓN 1

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 1.

#### PREPARACIÓN 2

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 2.

#### PREPARACIÓN 3

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 3.

#### PREPARACIÓN 4

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 4.

#### PREPARACIÓN 5

##### (3,5-Difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato metílico

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 5.

#### PREPARACIÓN 6

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 1.

#### PREPARACIÓN 7

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 7.

## PREPARACIÓN 8

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 8.

## PREPARACIÓN 9

3-[(S)-(4-Clorofenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]benzonitrilo

10 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Preparación 9.

## PREPARACIÓN 10

3-[(S)-(4-Clorofenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]benzonitrilo, preparación alternativaEtapa 1 N-[(1E)-(3-cianofenil)metilen]-2-metilpropano-2-(R)sulfinamida

15 Una solución de 19,0 g (157 mmol) de (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 89,0 g (314 mmol) de tetraisopropóxido de titanio en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió una solución de 21,6 g (165 mmol) de 3-formilbenzonitrilo en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de salmuera y la solución se agitó rápidamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de una  
20 capa de CELITE y el residuo se lavó con 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice usando acetato de etilo al 20% y hexano proporcionando el compuesto del título; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (s, 9H), 7,65 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 235 (M+1).

25 Etapa 2 N-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]-2-metilpropano-2-(R)-sulfinamida

Una solución de 20 g (85,4 mmol) de N-[(1E)-(3-cianofenil)metilen]-2-metilpropano-2-(R)sulfinamida en 1000 ml de tolueno y 400 ml de éter se enfrió a -60 °C en un baño de hielo carbónico y acetona. Después se añadieron 170 ml de una solución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter a una velocidad tal que la temperatura permaneciera entre -60 °C y -50 °C y la reacción se agitó a -60 °C  
30 durante 6 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de 300 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con alícuotas de 300 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice usando acetato de etilo de 10 a 30% y hexano proporcionando el compuesto del título con ee > 96% según se determinó mediante una columna analítica ChiralPak AD; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (s,  
35 9H), 3,76 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,24-7,7 (m, 8H).

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

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

El compuesto del título se preparó a partir de (3-bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil) azetidín-3-il]acetato etílico de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Etapa 1 de la Preparación 12; Espectro de masas:  $m/e = 468$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ),  $470$  ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

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

Los enantiómeros del producto de la Etapa 4 se separaron por cromatografía en una columna ChiralPak AD usando isopropanol al 3% y heptano tal como se describe en la Etapa 1 de la Preparación 12; Espectro de masas:  $m/e = 468$  ( $M+1$ ).

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

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de (1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-metilpropan-2-ol de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Etapa 2 de la Preparación 14; Espectro de masas:  $m/e = 470$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ),  $472$  ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

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

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Etapa 1 de la Preparación 15; Espectro de masas:  $m/e = 304$  ( $M+1$ ,  $^{79}\text{Br}$ ),  $306$  ( $M+1$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

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

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Etapa 2 de la Preparación 15 a excepción de que se usó DIEA en lugar de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ; Espectro de masas:  $m/e = 529$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ),  $531$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{81}\text{Br}$  y  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ),  $576$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ).

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

- 25 Una suspensión de 143 mg (0,27 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 0,026 mg (0,216 mmol) de  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ , 2,5 mg (0,005 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 8 mg (0,014 mmol) de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno en 2,5 ml de DMF seco se desgasificó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después la solución se calentó a  $140^\circ\text{C}$  durante 17 horas. La solución se concentró a vacío fuerte y después se fraccionó entre 20 ml de éter, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con dos porciones de 20 ml de éter-acetato de etilo 1:1. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparatoria usando acetato de etilo al 20% y hexano proporcionando el compuesto del título; Espectro de masas:  $m/e = 476$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ),  $478$  ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).
- 30

35 PREPARACIÓN 17

3-[(1-{1-[(4-Clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico

Etapa 1: 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo

Una solución de 16,19 g (34,42 mmol) de 3-[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina, 3,23 g (27,53 mmol) de cianuro de zinc, 1,10 g (1,2 mmol) de tris(dibencilidencetona)dipaladio, y 1,53 g (2,75 mmol) de DPPF en 99 ml de DMF y 1 ml de agua se desgasificó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agitó a 140 °C. Después de 17 horas, se concentró eliminando los disolventes. Después la mezcla se vertió en 300 ml de éter/acetato de etilo (1:1) y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (d, 3H, J = 21 Hz), 1,30 (d, 6H, J = 21 Hz), 2,30 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,65 (t, 1H, J = 7 Hz), 4,25 (s, 1H), 7,13-7,43 (m, 13H); Espectro de masas: m/e = 417 (M+1).

Etapa 2: Ácido 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzoico

La mezcla de reacción de 7,15 g (17,18 mmol) de 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo (Etapa 1), 125 ml de EtOH, y 70 ml de NaOH 5 N se sometió a reflujo durante 3,5 horas. Después se ajustó a pH = 4-5 con HCl 12 N y se concentró eliminando los disolventes. Al residuo se añadieron 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> disolviendo el compuesto y se filtró eliminando el sólido. La fase sólida se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas combinadas se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco; Espectro de masas: m/e = 436 (M+1).

Etapa 3: 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzoato etílico

Una mezcla de 7,5 g (17,15 mmol) de ácido 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzoico, 25 ml de HCl 4 N en dioxano, y 200 ml de EtOH se sometió a reflujo. Después de 10 horas, se concentró eliminando los disolventes. Al residuo se añadieron 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 ml de H<sub>2</sub>O y se ajustó el pH a 7-8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (d, 3H, J = 22 Hz), 1,30 (d, 3H, J = 22 Hz), 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,35 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,89 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,97 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,68 (t, 1H, J = 6 Hz), 4,27 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J<sub>1</sub> = 14, J<sub>2</sub> = 7 Hz), 7,103-7,66 (m, 13H); Espectro de masas: m/e = 464 (M+1).

Etapa 4: 3-{1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzoato etílico

3-{1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzoato etílico (7,6 g, 16,40 mmol) se hidrogenó en 150 ml de EtOH en presencia 3,4 g de Pd(OH)<sub>2</sub> con una presión de 344,75 kPa (50 Psi) de hidrógeno durante 24 horas. Después se filtró eliminando el sólido y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se lavaron con hexanos/éter proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Espectro de masas: m/e = 298 (M+1).

Etapa 5: 3-{1-[1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzoato etílico

La mezcla de 4,90 g (16,40 mmol) de 3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico, 8,17 g de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 6 ml (34,36 mmol) de DIEA en 40 ml de acetonitrilo se sometió a reflujo durante 4 horas, después se concentró a vacío. La mezcla se vertió en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se

- 5 separaron dos pares de compuestos racémicos por cromatografía en gel de sílice. Los diastereoisómeros únicos se separaron por una columna quiral AD; Espectro de masas: m/e = 523 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 525 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### PREPARACIÓN 18

3-(1-{1-[(4-Cianofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico

- 10 Preparado a partir de 3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato y 3-[bromo(4-cianofenil)metil]benzonitrilo etílico tal como se describe en la Preparación 17, Parte 5; Espectro de masas: m/e = 514.

#### PREPARACIÓN 19

3-((1S)-1-{1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-

- 15 fluorobenzohidrazida

Una mezcla de 523 mg (0,41 mmol) de 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil] azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico (Preparación 17), 0,6 ml (16,36 mmol) de hidrazina, y 4 ml de EtOH se calentó a reflujo. Después de 8 horas, la mezcla se concentró eliminando los disolventes proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (d, 3H, J = 21 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 21 Hz), 2,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,85 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,94 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,63 (t, 1H, J = 5 HZ), 4,26 (s, 1H), 7,06-7,71 (m, 11H); Espectro de masas: m/e = 509 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 511 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### PREPARACIÓN 20

3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-

- 25 il)metil]benzonitrilo

A la mezcla de 42 mg (0,08 mmol) de 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil] azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico en 3 ml de THF se añadieron 0,18 ml (0,36 mmol) de solución 2 M de LiBH<sub>4</sub> en THF y la solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se vertió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 5 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas: m/e = 481 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 483 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### PREPARACIÓN 21

Ácido 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoico

- 35 Una mezcla de 112 mg (0,214 mmol) de 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil] azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico y 1,2 ml de LiOH 1 M en 5 ml de EtOH se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La solución se ajustó a pH = 5-6 con HCl 6 N y se concentró

eliminando los disolventes. El residuo se disolvió en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los sólidos se eliminaron por filtración. La solución se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas: m/e = 495 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 497 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### PREPARACIÓN 22

##### 5 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluoro-N-metilbenzamida

Una solución de 46 mg (0,093 mmol) de ácido 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoico, 39,2 mg (0,204 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida, 6,2 mg (0,046 mmol) de HOBt, 120 µl (0,23 mmol) de metilamina (2 M en THF), 48 µl (0,28 mmol) de DIEA en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas: m/e = 508 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 510 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### PREPARACIÓN 23

##### 15 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

Preparada a partir de ácido 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoico y dimetilamina de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Preparación 22; Espectro de masas: m/e = 522 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 524 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### 20 PREPARACIÓN 24

##### 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzamida

Preparado a partir de ácido 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoico y amoníaco de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Preparación 22; Espectro de masas: m/e = 494 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 496 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### 25 PREPARACIÓN 25

##### 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato isopropílico

Preparado a partir de ácido 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoico e isopropanol de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Preparación 21; Espectro de masas: m/e = 537 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 539 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

#### PREPARACIÓN 26

##### 4-((R)-(3-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzoato metílico

##### Etapas 1-4-[(3-cianofenil)(hidroxi)metil]benzoato metílico

35 Una solución de 3,0 g (15 mmol) de 4-(clorocarbonil)benzoato metílico y 183 mg (0,2 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) se enfrió a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 5 minutos, se añadieron 32 ml de una solución 0,5 M de (3-cianofenil)(yodo)zinc en THF gota a gota y la solución se

agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y 30 ml de éter. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con tres porciones de 30 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y 30 ml de salmuera antes de secar sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se disolvió en 50 ml de  $\text{CH}_3\text{OH-THF}$  1:5 y se enfrió a 0 °C. A esto se añadieron 500 mg (13,5 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  en dos porciones durante 10 minutos. Después de 20 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de 1 ml de solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La suspensión resultante se diluyó con éter y se filtró. El residuo sólido se lavó con éter y los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a un aceite que se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente en etapas de EtOAc al 10 a 25% y hexano. Las fracciones homogéneas se combinaron y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapas 2: 4-[(3-cianofenil)(hidroxi)metil]benzoato metílico

A una solución de 267 mg (1 mmol) de 4-[(3-cianofenil)(hidroxi)metil]benzoato metílico en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadieron 66  $\mu\text{l}$  (107 mg, 0,9 mmol) de  $\text{SOCl}_2$ . La solución se agitó en atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C en un baño helado. A esto se añadieron 140  $\mu\text{l}$  (327 mg, 1,8 mmol) de  $\text{SOBr}_2$  y la solución se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con dos porciones de 20 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El aceite resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 3: 4-[(S)-(3-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil]benzoato metílico

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[bromo(3-cianofenil)metil]benzoato metílico y 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina (Etapa 1, Preparación 15) mediante el procedimiento que se describe en la Etapa 2 de la Preparación 15. El producto se purificó por cromatografía en una columna AD usando isopropanol al 30% y heptano proporcionando el compuesto del título; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); Espectro de masas: m/c = 493 (M+1).

PREPARACIÓN 27

4-[(S)-(3-Cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil]benzoato metílico

La elución posterior de la columna de AD de la Preparación ejemplar 26, Etapa 3, proporcionó el compuesto del título; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); Espectro de masas: m/e = 493 (M+1).

PREPARACIÓN 28

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

Una solución de 10 mg (0,02 mmol) de 4-((S)-(3-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzoato metílico en 2 ml de isopropanol se enfrió a 0 °C. A esto se añadieron 2 gotas de una solución 1,6 M de butil-litio en hexano y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de 2 gotas de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la solución se concentró. El residuo se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la solución se concentró. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice usando EtOAc al 35% y hexano proporcionando el compuesto del título; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21 (t, J = 10 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 22 Hz, 3H), 1,3 (t, J = 22 Hz, 3H), 2,37 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); Espectro de masas: m/e = 521 (M+1).

PREPARACIÓN 29

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4-((S)-(3-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzoato metílico de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Preparación 28 a excepción de que se usó etanol en lugar de isopropanol como disolvente; Espectro de masas: m/e = 507 (M+1)

PREPARACIÓN 30

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4-((S)-(3-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzoato metílico de acuerdo con el procedimiento que se detalla en la Preparación 19; Espectro de masas: m/e = 493 (M+1).

PREPARACIÓN 31

(2S)-(3-Bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}acetato metílico

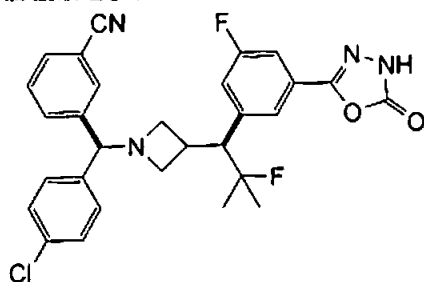
Etapas 1-2 (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}acetato metílico

La elución posterior de la columna del Ejemplo 26, Etapa 7 proporcionó (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}acetato metílico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,67 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,3 Hz, J<sub>2</sub> = 5,5 Hz), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,43 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,82 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 4,34 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,40 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527 527 (M+1, <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 529 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br/<sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br), 531 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>11</sup>Br).

Etapa 2 (2S)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico

A una solución de 20,56 g (38,95 mmol) de (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico en 250 ml de THF, se añadió una solución de 40,90 ml (40,9 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos a -78 °C. Después la reacción se inactivó con HCl 1 N (pH = 7-8) a 0 °C. La mezcla se transfirió a 200 ml de éter y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se separó por cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título, (2S)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,66 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,92 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,5 Hz, J<sub>2</sub> = 5,7 Hz), 3,08- 3,16 (m, 2H), 3,41 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,83 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 4,34 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,27-7,32 (m, 5H), 7,39 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527 (M+1, <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 529 (M+1, <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br/<sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br), 531 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br). La elución posterior de la columna proporcionó (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,67 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,3 Hz, J<sub>2</sub> = 5,5 Hz), 3,09- 3,13 (m, 2H), 3,43 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,82 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 4,34 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,40 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527 (M+1, <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 529 (M+1, <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br/<sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br), 531 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br).

**EJEMPLO 1**

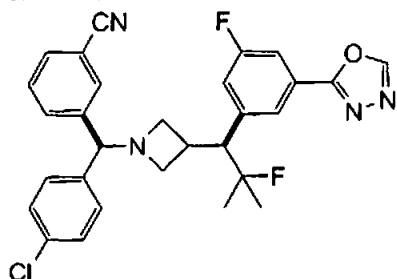


3-[(S)-(4-clorofenil)(3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

A una solución de 44 mg (0,86 mmol) de 3-[(1S)-1-{1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzohidrazida (Preparación 19) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 11,3 µl (0,215 mmol) de solución de fosgeno (20% en tolueno) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la solución se concentró a vacío eliminando los disolventes y se añadieron 2 ml de NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH y la solución se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (d, 3H, J = 22 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 22 Hz), 2,36 (t, 1H, J =

8 Hz), 2,91 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,96 (m, 1H), 3,12 (t, 1H, J = 7 Hz), 3,27 (m, 1H), 3,64 (t, 1H, J = 6 Hz), 4,30 (s, 1H), 7,06-7,71 (m, 12H); Espectro de masas: m/e = 535 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ ), 537 (M+1,  $^{37}\text{Cl}$ ).

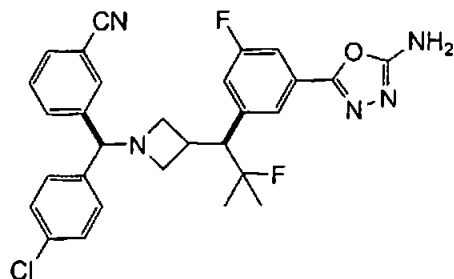
#### EJEMPLO 2



#### 5 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-((1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil)azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Una solución de 41 mg (0,081 mmol) de 3-((1S)-1-((S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil)azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzohidrazida y 1,5 ml de ortoformiato trietilico en 2 ml de xileno se agitó durante 3,5 horas a 125 °C, seguido de concentración para eliminar los disolventes. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo/amoniaco en MeOH proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (d, 3H, J = 22 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 22 Hz), 2,34 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,89 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,98 (m, 1H), 3,02 (t, 1H, J = 11 Hz), 3,25 (m, 1H), 3,63 (t, 1H, J = 6 Hz), 4,23 (s, 1H), 7,11-7,73 (m, 11H), 8,51 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 519 (M+1,  $^{35}\text{Cl}$ ), 521 (M+1,  $^{37}\text{Cl}$ ).

#### 15 EJEMPLO 3

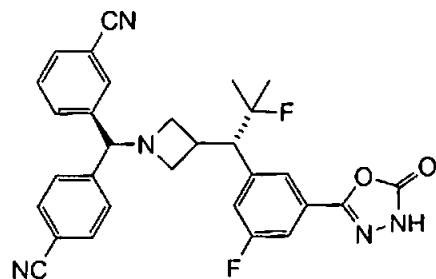


#### 3-[(S)-(3-((1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil)azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

A una mezcla de 53 mg (0,104 mmol) de 3-((1S)-1-((S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil)azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzohidrazida en 3 ml de dioxano, se añadieron 11,4 mg (0,135 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 1 ml de agua, 13 mg (0,125 mmol) de bromuro de cianógeno y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se concentró eliminando los disolventes. El residuo se disolvió en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de agua y el pH se ajustó a 7-8 con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (d, 3H, J = 22 Hz), 1,28 (d, 3H, J = 22 Hz), 2,34 (br, 1H)

2,88 (br, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,10 (dr, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,63 (br, 1H), 4,27 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,01-7,66 (m, 11H); Espectro de masas:  $m/e = 534$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ),  $536$  ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

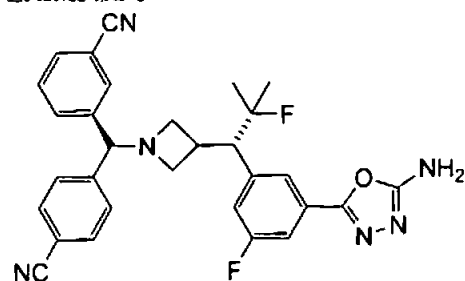
#### EJEMPLO 4



#### 5 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-((1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil)azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Preparado a partir de 3-(1-{1-[(4-cianofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico (Preparación 18) de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 19 y el Ejemplo 1; Espectro de masas:  $m/e = 526$  ( $M+1$ ).

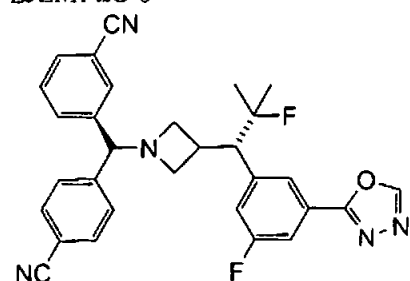
#### 10 EJEMPLO 5



#### 3-[(S)-(3-((1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil)azetidin-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo

Preparado a partir de 3-(1-{1-[(4-cianofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico (Preparación 18) de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 19 y el Ejemplo 3; Espectro de masas:  $m/e = 525$  ( $M+1$ ).

#### EJEMPLO 6

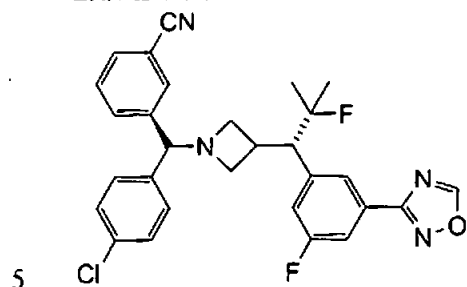


#### 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-((1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil)azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

20

Preparado a partir de 3-(1-{1-[(4-cianofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzoato etílico (Preparación 18) de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 19 y el Ejemplo 2; Espectro de masas:  $m/e = 510$  ( $M+1$ ).

## EJEMPLO 7



3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

Etapa 1: 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

- 10 La mezcla de 240 mg (0,45 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 47,2 mg (0,68 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina, 0,124 ml (0,9 mmol) de trietilamina, y 5 ml de etanol se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se concentró y el residuo se vertió en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso ( $\text{pH} > 7$ ). La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se
- 15 secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas:  $m/e = 562$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 564 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

Etapa 2: 3-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,2,4-oxadiazol

- Una mezcla de 70 mg (0,125 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida, 1,5 ml de ortoformiato trietílico, y 2 ml de xileno se agitó durante 4 horas a 125-130 °C. Después se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas:  $m/e = 572$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 574 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).
- 20

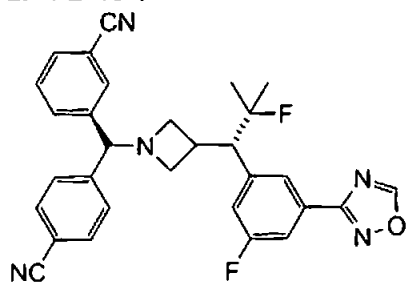
Etapa 3: 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

25

- Una mezcla de 60 mg (0,104 mmol) de 3-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,2,4-oxadiazol, 48,5 mg (0,84 mmol) de cianuro de zinc, 4 mg (0,004 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y 5 mg (0,009 mmol) de DPPF en 3 ml de  $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$  (99/1) se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agitó a 135
- 30 °C. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se concentró eliminando los disolventes. Después la mezcla se vertió en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso ( $\text{pH} > 7$ ). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas:  $m/e = 519$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ),  $521$  ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

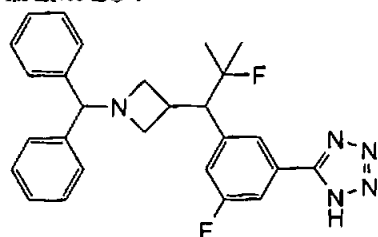
## EJEMPLO 8



5 3-[(1S)-1-(1-((S)-4-cianofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

La elución posterior de la columna del Ejemplo 7, Etapa 3 proporcionó el compuesto del título; Espectro de masas:  $m/e = 510$  ( $M+1$ ).

## EJEMPLO 9



10

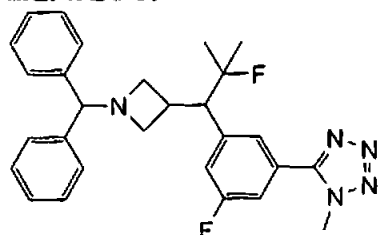
5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol

Una mezcla de 1,17 g (2,81 mmol) de 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo, 914 mg (14,06 mmol) de azida sódica, y 715 mg (14,05 mmol) de cloruro de amonio en 15 ml de DMF se agitó durante 16 horas. Después se concentró eliminando los disolventes. El residuo en 15 ml de DMF se agitó durante 16 horas. Después se concentró eliminando los disolventes. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  (2M) en MeOH proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco;

15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 3,80 (br, 1H) 4,12 (br, 1H), 6,90-7,93 (m, 13H), 8,21 (d, 1H,  $J = 14$  Hz); Espectro de masas:  $m/e = 460$  ( $M+1$ ).

## EJEMPLO 10



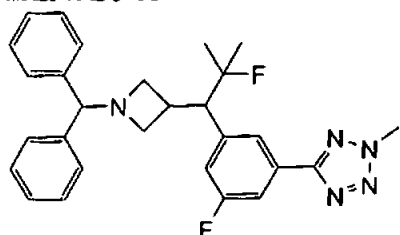
20

5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol

La mezcla de reacción de 1,31 g (2,85 mmol) de 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol, 0,36 ml (5,70 mmol) de yoduro metílico, y 1,77 ml (9,97 mmol)

DIEA en 8 ml MeCN se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después se concentró eliminando los disolventes. Después se añadieron 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 5 ml de agua y se ajustó el pH = 7-8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se separó por cromatografía en gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH / NH<sub>3</sub> (2 M) en MeOH proporcionando el compuesto del título; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (d, 3H, J = 22 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 22 Hz), 2,37 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,90 (t, 1H, J = 8 Hz), 3,00 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,68 (J, 1H, J = 6 Hz), 4,19 (s, 3H), 4,26 (s, 1H), 7,12-7,43 (m, 13H); Espectro de masas: m/e = 474 (M+1).

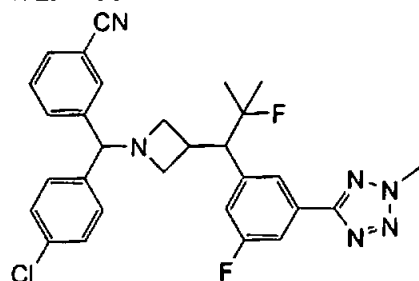
#### EJEMPLO 11



#### 10 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol

La elución posterior de la columna del Ejemplo 10 proporcionó el compuesto del título; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (d, 3H, J = 20 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 20 Hz), 2,40 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,90 (t, 1H, J = 8 Hz), 3,00 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,42 (s, 3H), 7,01-7,44 (m, 11H), 7,70 (m, 1H), 7,77 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 474 (M+1).

#### 15 EJEMPLO 12



#### Etapa 1: 5-[3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-2-metil-2H-tetrazol

Una solución de 370 mg (0,78 mmol) de 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol en 20 ml de EtOH se agitó en presencia de 200 mg de Pd(OH)<sub>2</sub> con una presión de hidrógeno de 344,75 kPa (50 psi) durante 24 horas. Después se filtró eliminando el sólido y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se lavaron con hexanos/éter etílico proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas: m/e = 308 (M+1).

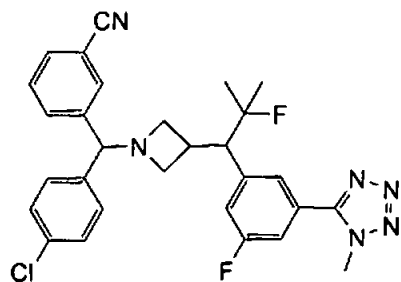
#### Etapa 2: 3-{(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil}benzonitrilo

Una mezcla de 240 mg (0,78 mmol) de 5-[3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-2-metil-2H-tetrazol, 530 mg (1,56 mmol) de 3-[bromo(4-clorofenil) metil]benzonitrilo, 1,1 ml (6,26 mmol)

de DIEA en 8 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 4 horas. Después se concentró. La mezcla se vertió en 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. Los compuestos se purificaron por cromatografía en gel de sílice. Se separaron los diastereoisómeros únicos mediante una columna quiral AD; Espectro de masas:  $m/e = 533$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ),

5 535 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

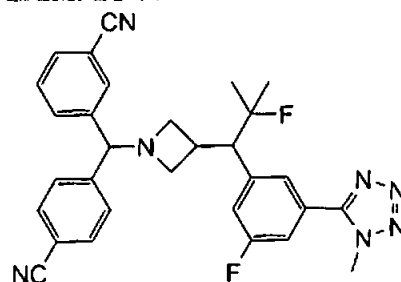
#### EJEMPLO 13



3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 12; Espectro de masas:  $m/e = 533$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 535 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

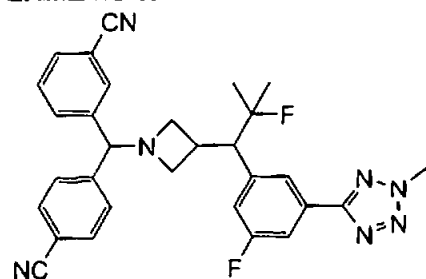
#### EJEMPLO 14



- 15 3-[(4-Cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 10 y 13; Espectro de masas:  $m/e = 524$  ( $M+1$ ).

- 20 EJEMPLO 15

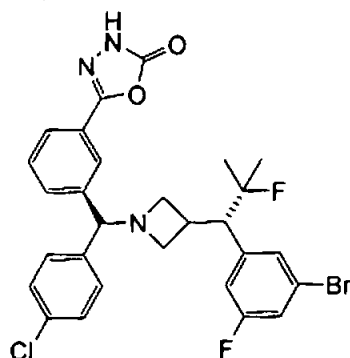


3-[(4-Cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol de acuerdo con los procedimientos que se describen en los

- 5 Ejemplos 11 y 12; Espectro de masas:  $m/e = 524 (M+1)$ .

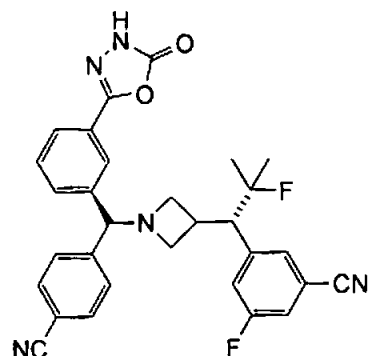
EJEMPLO 16



5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(3-{1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 19 y el Ejemplo 1; Espectro de masas:  $m/e = 588 (M+1, ^{35}\text{Cl } ^{79}\text{Br})$ ,  $590 (M+1, ^{37}\text{Cl } ^{79}\text{Br}/^{35}\text{Cl } ^{81}\text{Br})$ ,  $592 (M+1, ^{37}\text{Cl } ^{81}\text{Br})$ .

EJEMPLO 17



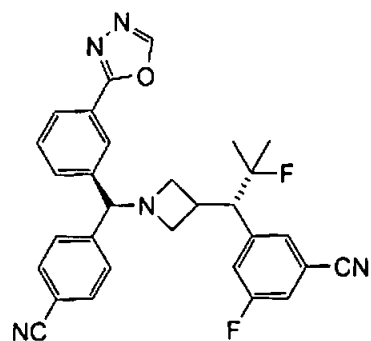
15

3-[(1S)-1-(1-{(S)-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(3-{1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-cianofenil)metil]benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Preparación 19 y el Ejemplo 1 y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas:  $m/e = 525 (M+1)$ .

20

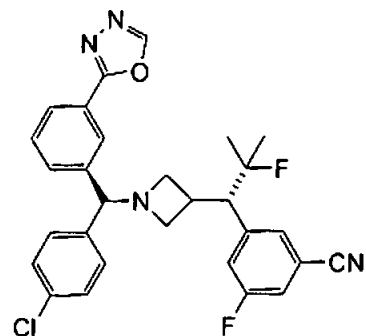
EJEMPLO 18



3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-cianofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

- El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(3-[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Preparación 19, en el Ejemplo 2, y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas:  $m/e = 510 (M+1)$ .

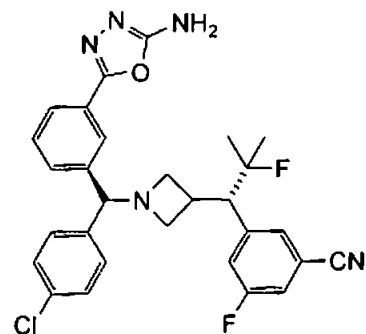
#### EJEMPLO 19



- 3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-clorofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

- El compuesto del título se preparó a partir de 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento que se detalla en la Preparación 19, el Ejemplo 2, y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas:  $m/c = 519 (M+1, ^{35}\text{Cl})$ ,  $537 (M+1, ^{37}\text{Cl})$ .

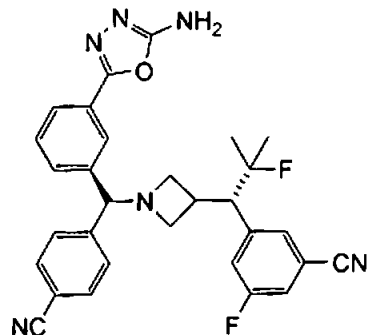
#### EJEMPLO 20



3-((1S)-1-{1-[(S)-{3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-ona de acuerdo con el procedimiento que se detalla en la Preparación 19, en el Ejemplo 3, y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas:  $m/e = 534$  ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ),  $536$  ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

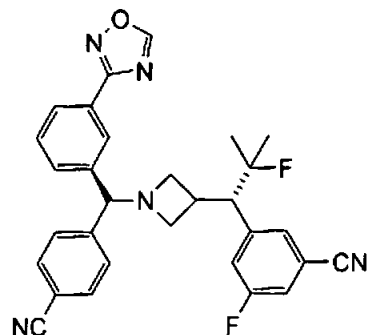
EJEMPLO 21



3-((1S)-1-{1-[(S)-{3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-cianofenil)metil]benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Preparación 19, en el Ejemplo 2, y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas:  $m/e = 525$  ( $M+1$ ).

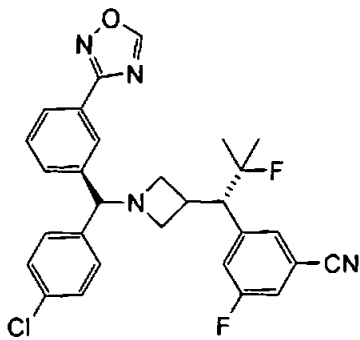
EJEMPLO 22



3-[(1S)-1-(1-{(S)-{3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil}metil]azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-cianofenil)metil]benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 7 y la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas:  $m/e = 510$  ( $M+1$ ).

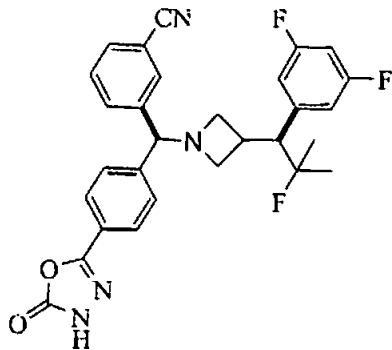
EJEMPLO 23



3-[(1S)-1-{1-[(S)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona de acuerdo con el procedimiento que se detalla en el Ejemplo 8 y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas: m/e = 519 (M+1, <sup>35</sup>Cl), 521 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

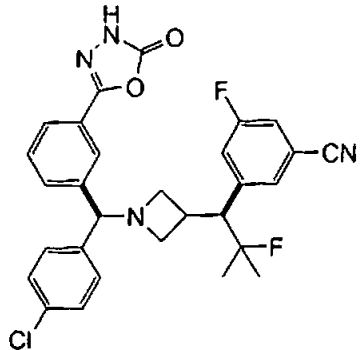
EJEMPLO 24



5-{3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzohidrazida de acuerdo con el procedimiento que se detalla en el Ejemplo 1; Espectro de masas: m/e = 518 (M+1).

EJEMPLO 25



3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

3-[(S)-(4-Clorofenil)(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Etapas 1 N-[(1E)-(3-cianofenil)metil]-2-metilpropano-2-(R)sulfinamida

- 5 Una solución de 19,0 g (157 mmol) de (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida y 89,0 g (314 mmol) de tetraisopropóxido de titanio en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió una solución de 21,6 g (165 mmol) de 3-formilbenzonitrilo en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de 30 ml de salmuera y la solución se agitó rápidamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de una
- 10 capa de CELITE y el residuo se lavó con 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice usando acetato de etilo al 20% y hexano proporcionando el compuesto del título; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (s, 9H), 7,65 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 235 (M+1).

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

- Una solución de 20 g (85,4 mmol) de N-[(1E)-(3-cianofenil)metil]-2-metilpropano-2-(R)sulfinamida en 1000 ml de tolueno y 400 ml de éter se enfrió a -60 °C en un baño de hielo carbónico y acetona. Después se añadieron 170 ml de una solución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter a una velocidad tal que la temperatura permaneció entre -40 °C y -30 °C y la reacción se agitó a -30 °C durante
- 20 6 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de 300 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con tres alícuotas de 300 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 a 30% y hexano proporcionando el compuesto del título con ee > 99% según se determinó mediante una columna analítica ChiralPak AD; ; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ
- 25 1,27 (s, 9H), 3,76 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,24-7,7 (m, 8H).

Etapas 3 clorhidrato de 3-[(S)-amino(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

- A una solución de 850 mg (2,45 mmol) de N-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]-2-metilpropano-2-(R)-sulfinamida en 20 ml de CH<sub>3</sub>OH se añadieron 2,5 ml de HCl 4 M en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se diluyó con 40 ml de éter. Los sólidos se recolectaron por filtración proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,6 (s, 2H, br), 5,24 (s, 1H), 7,24-7,78 (m, 8H).
- 30

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

- A una mezcla de 20,27 g (72,6 mmol) de clorhidrato de 3-[(S)-[(3-cloro-2-hidroxipropil)amino](4-clorofenil)metil]benzonitrilo y 21,3 g (245 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> en 600 ml de isopropanol se añadieron
- 35 14,4 ml (174 mmol) de epibromohidrina. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, después se enfrió y se concentró. El residuo se fraccionó entre porciones de 750 ml de éter y agua y la fase acuosa se lavó con dos porciones de 500 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,

se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-20% en hexano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,6 (s, 2H, br), 5,24 (s, 1H), 7,24-7,78 (m, 8H), 2,89 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 7,2-7,8 (m, 8H).

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

A una solución de 21,1 ml (0,24 mol) de cloruro de oxalilo en 500 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió una solución de 34,2 ml (0,48 mol) de DMSO en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lentamente a  $-78^\circ\text{C}$ . Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió una solución de 36,02 g (0,12 mol) de 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]benzonitrilo en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agitaron durante otros 45 minutos. Después se añadieron 82,8 ml (0,60 mol) de trietilamina y la mezcla se agitó durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 30 minutos. Después la mezcla se vertió en 1000 ml de éter y 200 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 200 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,03-4,07 (m, 4H), 4,65 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,45 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,56 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,72 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,81 (s, 1H); Espectro de masas:  $m/e = 297$ , ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 299 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ).

15 Etapa 6 (3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-iliden}acetato metílico

20 A una solución de 14,55 g (58,87 mmol) de (3-bromo-5-fluorofenil)acetato metílico en 200 ml de THF a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió una solución de 56,80 ml (56,80 mmol) (1 M en THF) de LHMDs. Después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió una solución de 15,60 g (52,57 mmol) de 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-oxoazetidin-1-il)metil]benzonitrilo en 50 ml de THF y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a  $-78^\circ\text{C}$ . Después se añadieron 8,35 g (68,33 mmol) de DMAP, 14,65 ml (84,09 mmol) de DIEA, y 8,72 ml (110,38 mmol) de cloruro de metanesulfonilo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en 300 ml de éter y 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con éter (100 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 4,23-4,29 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 6,92 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 7,18 (s, 1H), 7,20 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 7,31-7,38 (dd, 4H,  $J_{11} = 28,4$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz), 7,42 (t, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 7,54 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,66 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,76 (s, 1H); Espectro de masas:  $m/e = 525$ , ( $M+1$ ,  $^{35}\text{Cl}$   $^{79}\text{Br}$ ), 527 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$   $^{79}\text{Br}$  /  $^{35}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ), 529 ( $M+1$ ,  $^{37}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ).

35 Etapa 7 (2S)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}acetato metílico

- A una solución de 27,15 g (51,64 mmol) de (3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-ilidén}acetato metílico en 120 ml de THF y 220 ml de MeOH, se añadieron porciones pequeñas de borohidruro sódico (total: 740 mg, 31,05 mmol) a -5-0 °C. La mezcla se agitó a -5-0 °C y después de la reacción se realizó una HPLC. Después la reacción se inactivó con HCl 2 N a 0 °C (a pH = 7-7,5) y se concentró eliminando los disolventes orgánicos. El residuo se disolvió en 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 300 ml agua, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se separó por cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo proporcionando el (2S)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,66 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,92 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,5 Hz, J<sub>2</sub> = 5,7 Hz), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,41 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,83 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 4,34 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,27-7,32 (m, 5H), 7,39 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,70 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527 (M+1, <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 529 (M+1, <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br/<sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br), 531 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br).
- La elución posterior de la columna proporcionó (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,67 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,3 Hz, J<sub>2</sub> = 5,5 Hz), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,43 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,82 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 4,34 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,40 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527 (M+1, <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 529 (M+1, <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br/<sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br), 531 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br).

Etapas 8 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

- Una porción de 7,84 g (31,80 mmol) de cloruro de cerio (III) (anhidro) se agitó durante 30 minutos en atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Después se añadieron 120 ml de THF (anhidro), y la suspensión se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 14,9 ml (23,80 mmol) de metil-litio (1,6 M en éter) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Después se añadió una solución de 6,0 g (11,36 mmol) de (2S)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}acetato metílico en 30 ml de THF, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78 °C. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 20 ml de agua y se calentó lentamente a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7-8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El residuo sólido se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano / acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,71 (d, 1H, J<sub>1</sub> = 11 Hz), 2,84 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,36

(t, 1H, J=7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,67 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527, (M+1,  $^{35}\text{Cl}$   $^{79}\text{Br}$ ), 529 (M+1,  $^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{35}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ), 531 (M+1,  $^{37}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ).

Etapa 9 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

- 5 Una mezcla de 6,90 g (13,07 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 50 ml de fluoruro de hidrógeno (HF al 70%), y 60 ml de 1,2-dicloroetano se agitó a 40-42 °C durante 16 horas. Después la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla de 250 ml de agua, 74 g de NaOH, 300 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, 300 g de hielo y 500 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agitación rápida. El pH de la mezcla se ajustó a 7-8, y la mezcla se filtró eliminando los sólidos. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t, 6H, J = 11,8 Hz), 2,32 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 4H), 7,36 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,67 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 529, (M+1,  $^{35}\text{Cl}$   $^{79}\text{Br}$ ), 531 (M+1,  $^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{35}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ), 533 (M+1,  $^{37}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ).

Etapa 10 ácido 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzoico

- 20 Una mezcla de 5,52 g (10,4 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 65 ml de EtOH, y 40 ml de NaOH 5 N se calentó a reflujo durante 4 horas (controlando por HPLC). Después el pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl 12 N y la solución se concentró eliminando los disolventes orgánicos. El residuo se disolvió en 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró eliminando el sólido no disuelto. El residuo sólido se trituró con dos porciones de 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas combinadas se concentraron al compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas: m/e = 548, (M+1,  $^{35}\text{Cl}$   $^{79}\text{Br}$ ), 550 (M+1,  $^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{35}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ), 552 (M+1,  $^{37}\text{Cl}$   $^{81}\text{Br}$ ).

Etapa 11: 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzoato etílico

- 30 A una mezcla de 5,72 g (10,4 mmol) de ácido 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}-(4-clorofenil)metil]benzoico en 230 ml de EtOH, se añadieron una solución de 25 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de 7,5 horas a reflujo, la solución se enfrió y se concentró eliminando los disolventes. Al residuo se añadieron 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 30 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y el pH se ajustó a 7-8 con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (d, 3H,  $J_1$  = 22 Hz), 1,27 (d, 3H,  $J_1$  = 22 Hz),

1,40 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,10- 3,15 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,38 (q, 2H, J<sub>1</sub> = 14,2 Hz, J<sub>2</sub> = 7,1 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,10-7,11 (m, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,05 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 576, (M+1, <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 578 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br/<sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br), 580 (M+1, <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br).

5 Etapa 12: 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzoato etílico

Una mezcla de 5,64 g (9,77 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]benzoato etílico, 700 mg (5,96 mmol) de cianuro de zinc, 179 mg (0,195 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y 270 mg (0,489 mmol) de DPPF en 99 ml de DMF y 1 ml de agua se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agitó a 125 °C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se concentró eliminando los disolventes. El residuo se vertió en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (pH = 7-8). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (d, 3H, J<sub>1</sub> = 21,7 Hz), 1,28 (d, 3H, J<sub>1</sub> = 21,7 Hz), 1,40 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,29 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,64 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 4,29 (s, 1H), 4,37 (q, 2H, J<sub>1</sub> = 14,2 Hz, J<sub>2</sub> = 7,1 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,27-7,38 (m, 6H), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,0 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 523, (M+1, <sup>35</sup>Cl), 525 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

20 Etapa 13 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzohidrazida

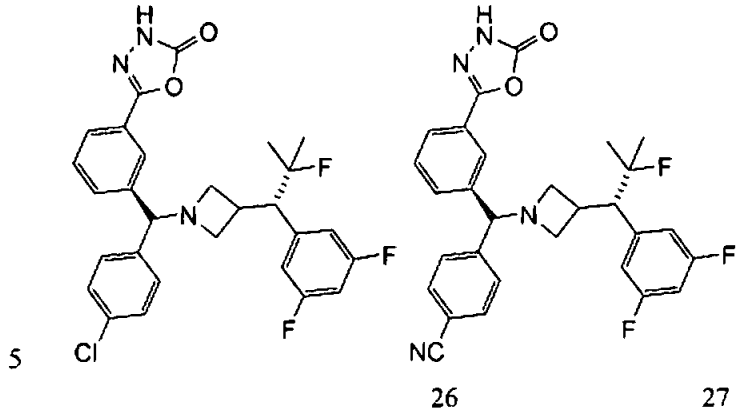
Una mezcla de 3,06 g (5,85 mmol) de 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzoato etílico, 13 ml (16,36 mmol) de hidrazina, y 85 ml de EtOH se calentó a reflujo. Después de 8 horas, los disolventes se eliminaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (d, 3H, J<sub>1</sub> = 21,7 Hz), 1,28 (d, 3H, J<sub>1</sub> = 21,7 Hz), 2,29 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,62 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 4,29 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25-7,36 (m, 6H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,77 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 509, (M+1, <sup>35</sup>Cl), 511 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

30 Etapa 14 3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

A una solución de 3,0 g (5,85 mmol) de 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzohidrazida en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron 3,73 ml (7,1 mmol) de solución de fosgeno (20% en tolueno). La solución se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. La solución se concentró, y al residuo se añadieron 6 ml de NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH, y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (d, 3H, J<sub>1</sub> = 22,1 Hz), 1,30 (d, 3H, J<sub>1</sub> = 21,7 Hz), 2,39 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 2,93-3,0 (m, 2H), 3,12 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,33 (m,

1H), 3,69 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 4,35 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,29-7,40 (m, 7H), 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,97 (s, 1H); Espectro de masas: m/c = 535, (M+1, <sup>35</sup>Cl), 537 (M+1, <sup>37</sup>Cl).

EJEMPLOS 26 y 27



Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos descritos anteriormente, y aplicando técnicas de una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

Ejemplo 26: 5-[3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-ona

Espectro de masas: m/e = 528, 530 (M+1).

Ejemplo 27: 4-[(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}{3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}metil}benzonitrilo

Espectro de masas: m/e = 519 (M+1).

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo de unión del receptor canabinoide-1 (CB1).

Este ensayo se describe en el Ejemplo biológico 1 del documento WO 05/00809.

El ensayo de unión del receptor CB2 se realiza de forma similar con receptor CB2 humano recombinante expresado en células CHO.

Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 de la presente invención tienen CI<sub>50</sub> inferiores a 1 micromolar en el ensayo de unión de CB1. Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 tienen CI<sub>50</sub> 100 veces superiores en el ensayo de unión de CB2 que en el ensayo de CB1, y en general tienen CI<sub>50</sub> superiores a uno micromolar en el ensayo de unión de CB2.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de actividad funcional del receptor canabinoide-1 (CB1).

Este ensayo se describe en el Ejemplo biológico 2 del documento WO 05/00809.

Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 generalmente tienen CE<sub>50</sub> inferiores a 1 micromolar en el ensayo funcional de CB1 y los antagonistas/agonistas inversos selectivos de CB1 generalmente tienen CE<sub>50</sub> superiores a 1 micromolar en el ensayo funcional de CB2.

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Estudios de ingesta aguda de alimento en ratas o ratones: Procedimiento General

Este ensayo se describe en el Ejemplo biológico 1 del documento WO 05/00809.

**EJEMPLO BIOLÓGICO 4**

Estudios de reducción de peso crónico en ratas o ratones: Procedimiento General

5 Este ensayo se describe en el Ejemplo biológico 1 del documento WO 05/00809.

**EJEMPLO BIOLÓGICO 5**

Prueba de suspensión por la cola

Este ensayo se describe en el Ejemplo biológico 1 del documento WO 05/00809.

10 Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada haciendo referencia a ciertas realizaciones particulares del mismo, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y substituciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosis eficaces distintas de las dosis particulares tal como se describe en la presente memoria anteriormente como consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que se esté tratando para cualquiera de las indicaciones para los compuestos de la invención que se indican

15 anteriormente. Del mismo modo, las respuestas farmacológicas que se observan pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular que se seleccione o de si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración que se emplee, y tales variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Se pretende, por lo tanto, que la invención esté definida por el

20 alcance de las reivindicaciones siguientes y que tales reivindicaciones se interpreten lo más ampliamente que sea razonable.



R<sup>9</sup> se selecciona de:

- 5
- (1)

R<sup>15</sup>,
- (2)

hidrógeno,
- (3)

fluoro
- (4)

cloro, y
- (5)

ciano;

R<sup>10</sup> se selecciona de:

- 10
- (1)

R<sup>15</sup>,
- (2)

hidrógeno,
- (3)

fluoro,
- (4)

cloro,
- (5)

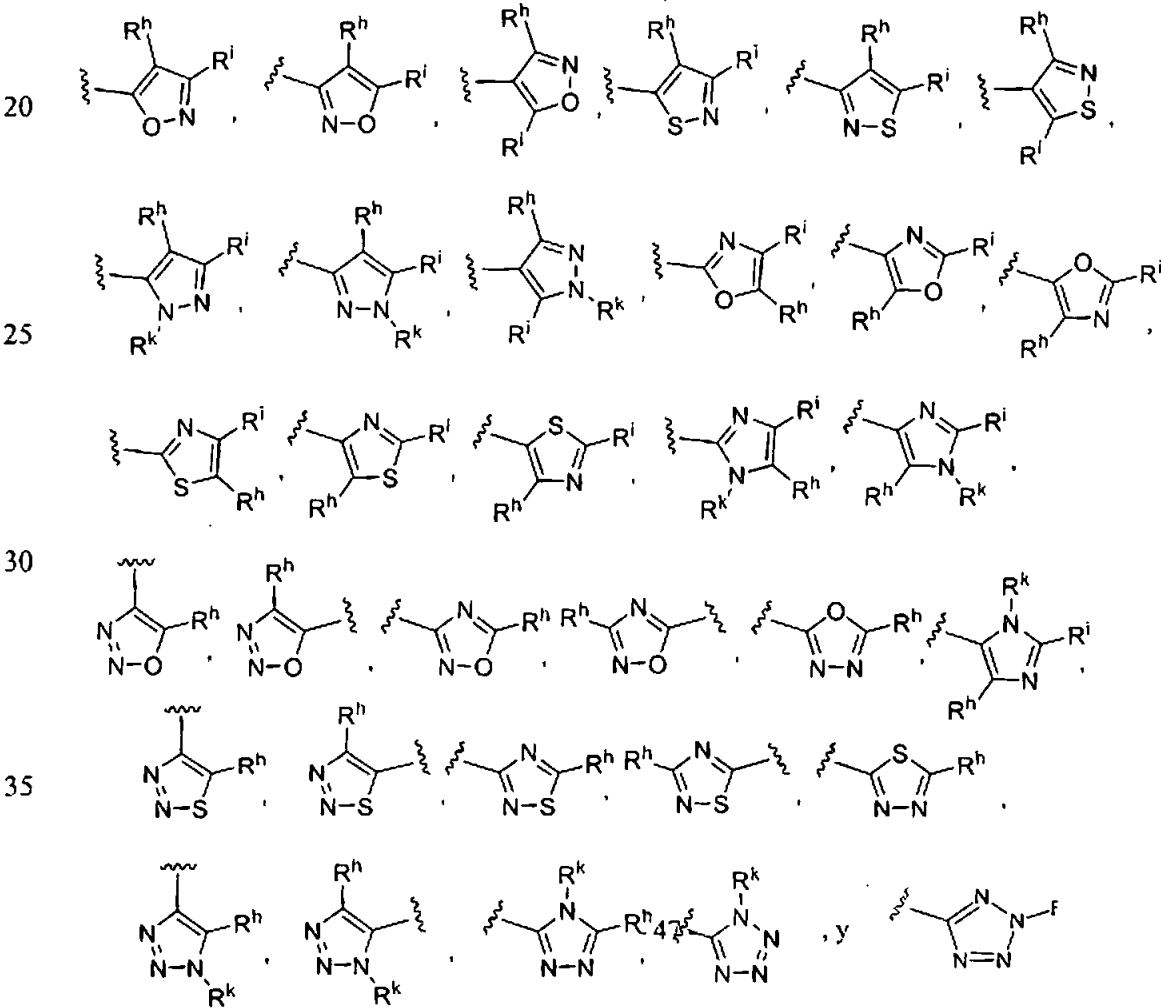
-CF<sub>3</sub>,
- (6)

ciano, y
- (7)

metilo;

15

con la condición de que al menos uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> sea R<sup>15</sup>;  
cada R<sup>15</sup> es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que se selecciona de:



cada  $R^h$  se selecciona independientemente de:

- 5           (1)    -H,  
              (2)    -OH,  
              (3)    -SH,  
              (4)    -NH<sub>2</sub>,  
              (5)    alquilo C<sub>1-3</sub>, y  
              (6)    -CF<sub>3</sub>;

10        cada  $R^i$  se selecciona independientemente de:

- (1)    -H,  
              (2)    -OH,  
              (3)    -SH,  
              (4)    -NH<sub>2</sub>,  
 15        (5)    alquilo C<sub>1-3</sub>, y  
              (6)    -CF<sub>3</sub>;

cada  $R^k$  se selecciona independientemente de:

- (1)    -H, y  
              (2)    alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 20        n se selecciona de 0, 1, y 2;  
              o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.    El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

25    X es metilo,

$R^2$  se selecciona de:

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

$R^3$  se selecciona de metilo, e hidroxilo;

$R^8$  se selecciona de:

- (1)    R<sup>15</sup>,  
              (2)    fluoro, y  
 35        (3)    ciano;

$R^9$  se selecciona de:

- (1)    R<sup>15</sup>,

(2) hidrógeno, y

(3) ciano;

R<sup>10</sup> se selecciona de:

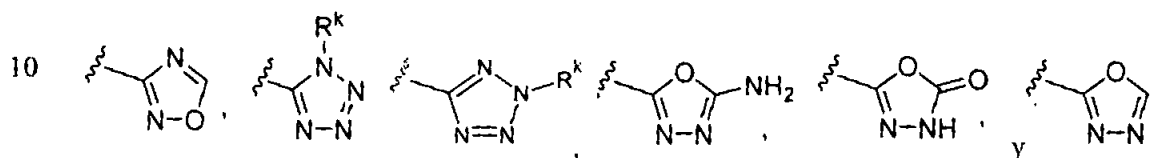
(1) R<sup>15</sup>,

5 (2) hidrógeno,

(3) cloro, y

(4) ciano;

cada R<sup>15</sup> se selecciona independientemente de:

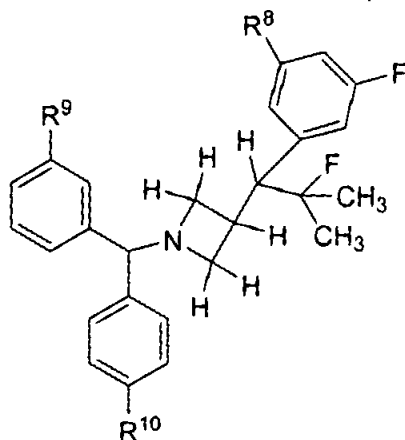


en los que R<sup>k</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, de la fórmula estructural:

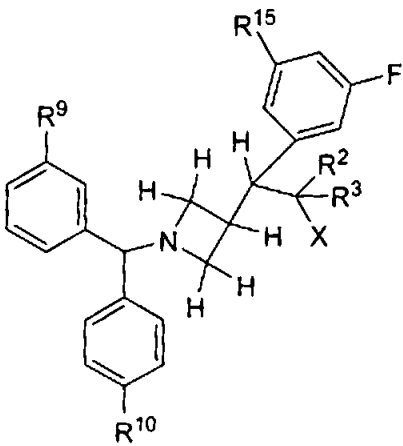


en el que sólo uno de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> es R<sup>15</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

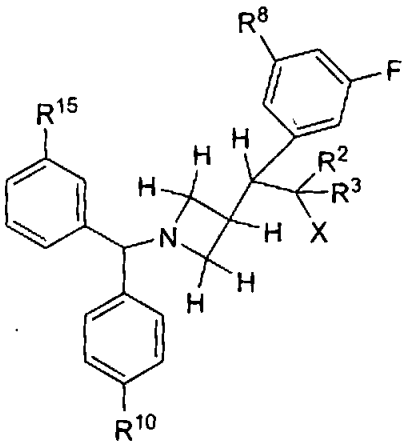
20

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

(a)



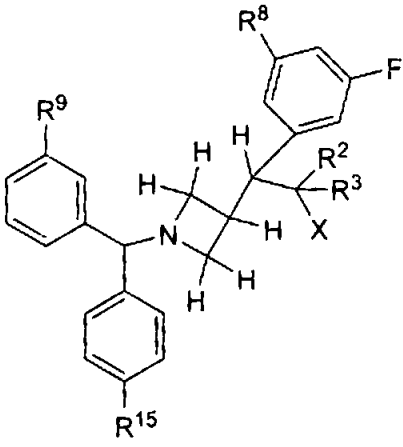
(b)



y

5

(c)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

- (1) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- (2) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- 5 (3) 3-[(*S*)-(3-[(1*S*)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo,
- (4) 3-[(*S*)-(4-cianofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- (5) 3-[(*S*)-(3-[(1*S*)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo,
- 10 (6) 3-[(*S*)-(4-cianofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- (7) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- 15 (8) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-cianofenil)(3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil)azetidina-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- (9) 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidina-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1*H*-tetrazol,
- (10) 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidina-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1*H*-tetrazol,
- 20 (11) 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidina-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2*H*-tetrazol,
- (12) 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- (13) 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- 25 (14) 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- (15) 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidina-1-il)metil]benzonitrilo,
- 30 (16) 5-{3-[(*S*)-(3-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina-1-il)(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-ona,
- (17) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidina-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- (18) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-cianofenil)(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidina-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- 35 (19) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-cianofenil)(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidina-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,

- (20) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-clorofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- (21) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil](4-clorofenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- 5 (22) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil](4-cianofenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- (23) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-cianofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- (24) 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- 10 (25) 5-[3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil] azetidin-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-ona,
- (26) 5-[3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2 (3*H*)-ona,
- 15 (27) 4-[(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}benzonitrilo,

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

- 20 6. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento de utilidad para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor canabinoide-1.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad mediada por el receptor canabinoide-1 se selecciona de: psicosis, deficiencia de la memoria, trastornos cognitivos, enfermedad de
- 25 Alzheimer, migraña, neuropatía, trastornos neuroinflamatorios, accidentes vasculares cerebrales, traumatismo craneal, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos de abuso de sustancias, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal crónica, cirrosis hepática, asma, obesidad, y otros trastornos de la alimentación asociados a la ingesta excesiva de alimentos.
- 30 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el trastorno de abuso de sustancias es abuso o adicción a una sustancia que se selecciona de: opiáceos, alcohol, marihuana, y nicotina, y el trastorno de la alimentación asociado a la ingesta excesiva de alimentos se selecciona de obesidad, bulimia nervosa, y trastornos de alimentación compulsiva.
- 35 9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento de utilidad para la prevención de la obesidad en una persona con riesgo de obesidad.

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

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde R<sup>8</sup> es seleccionado entre:

5

- (1) flúor, y
- (2) ciano;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 el cual es:

3[(1S)-1-{(s)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-054154

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**  
  
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **595** DE  
  
FECHA **29 DE AGOSTO DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA  
  
LEY EXPIRA EL **26 DE NOVIEMBRE DEL 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la **Decisión 486/2000**.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI   X   \_\_\_\_\_ NO       X    \_\_\_\_\_