



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DEPENDENCIA DE REGISTRO Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-54154

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/10; A61P 3/04; A61P 25/30

AG. K 31/41

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 280000
200000

54

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054154- -00000-0000

Fecha: 2008-05-28 15:50:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Cve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **MERCK & CO., INC.**

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

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

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BAKER, Robert, K.; HALE, Jeffrey, J.; MIAO, Shouwu y
RUPPRECHT, Kathleen, M.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/045328

Fecha: 22/11/06

Publicación Internacional No. WO 2007/062193 A1

Fecha: 31/05/07

⑥

Título (54) **"DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/10; A61P 3/04; A61P 25/30; A61K 31/41

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

28/11/05

(31) Número de Solicitud

60/740,183

⑨

C mprobante de Pago No. 08-33,098

Fecha: 24 de Abril de 2008

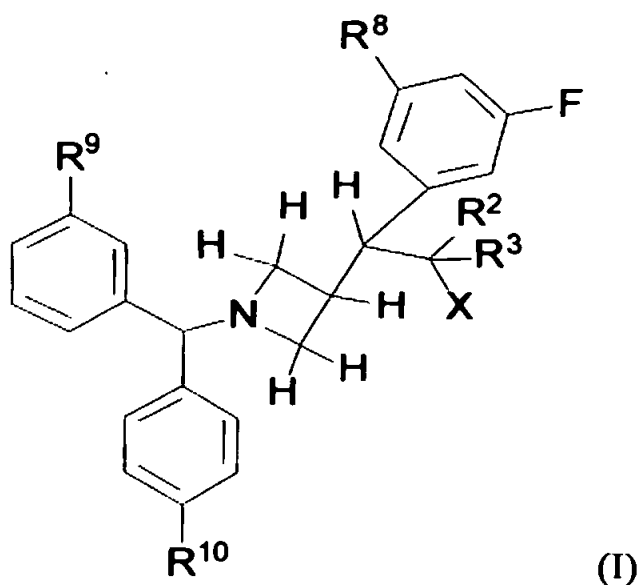
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054154- -00000-0000

Fecha: 2008-05-28 15:50:08 Dep. 2020 NUECREACION
Ira. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,098
: ABRIL 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

ITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773640	24/04/2008	5,991,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

MSABLE : _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

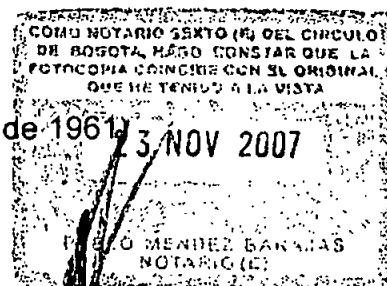
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América



Este documento público

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

CERTIFICADO

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

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

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

U 56655
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 NOV 2007
P. A. MEJIAZ BARAJAS
NOTARIO (E)

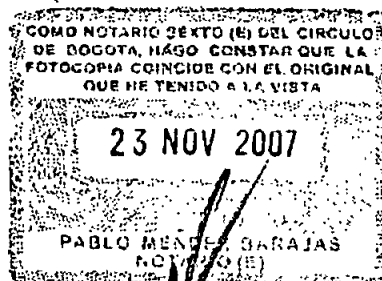
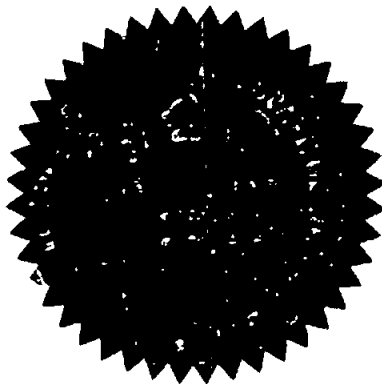
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.

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

con domicilio en

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

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned,
MERCK & CO., INC.

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

domiciled at

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

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

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

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

Given and signed this 4th day of October, 2004

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

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

7

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

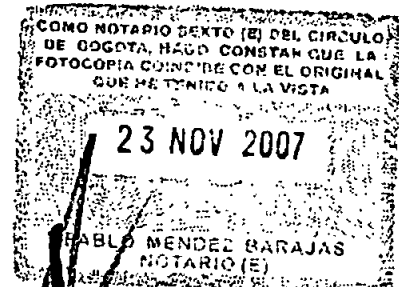
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck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

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Gozzi

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

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



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

**CALLE 72 No. 5 - 83 So. PISO
APARTADO AEREO 12304**

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

MERCK & CO., INC.

**SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2006/045328**

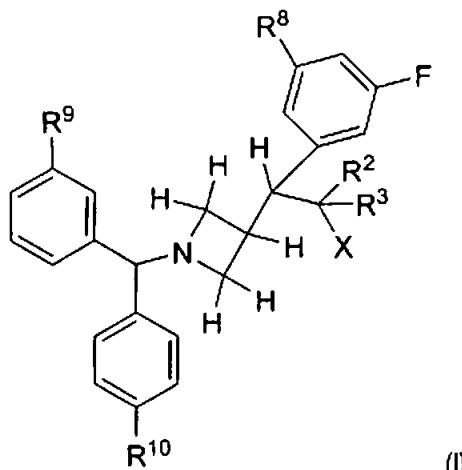
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-05-08 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> 60/740,183 (32) <i>Fecha</i> 28-11-05 (33) <i>País</i> US		(51) Int Cl: C07D 403/10; A61P 3/04; A61P 25/30 (71) Solicitante(s): MERCK & CO., INC. (72) Inventor(es): BAKER, Robert, K.; HALE, Jeffrey, J.; MIAO, Shouwu y RUPPRECHT, Kathleen, M. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-06-08 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-11-06 No. de solicitud: PCT/US2006/045328		(87) Publicación internacional Fecha: 31-05-07 N° publicación: WO 2007/062193 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula estructural I:



en el que:

X se selecciona de:

- (1) hidroxil,
- (2) NH₂,
- (3) metilo, y
- (4) metoxi;

R₂ y R₃ cada uno se selecciona independientemente de:

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

con la condición de que R₂ y R₃ no sean ambos hidrógeno cuando X es hidroxil, -NH₂, o metoxi;

R₈ se selecciona de:

- (1) R15,
- (2) hidrógeno,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) -CF3,
- (6) ciano, y
- (7) SO2CH3;

R9 se selecciona de:

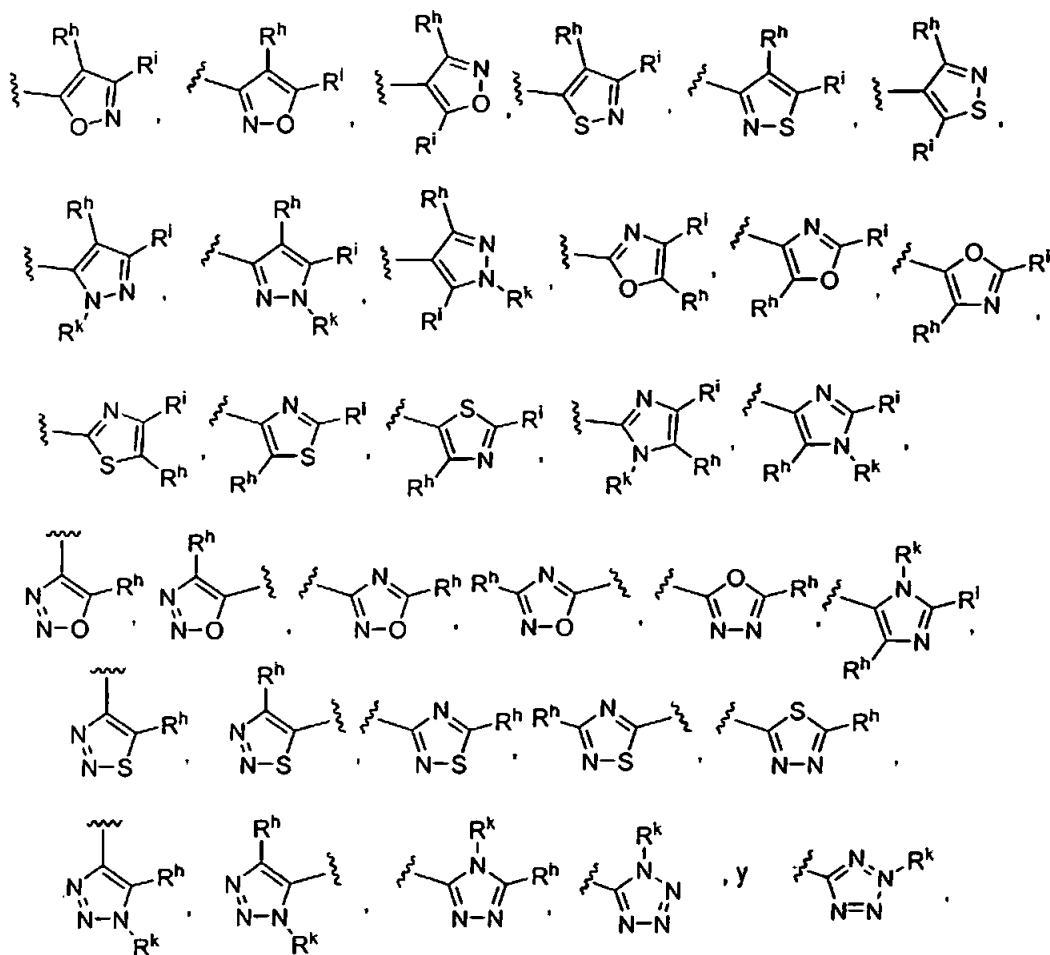
- (1) R15,
- (2) hidrógeno,
- (3) fluoro
- (4) cloro, y
- (5) ciano;

R10 se selecciona de:

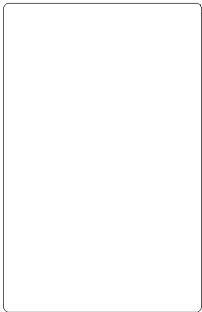
- (1) R15,
- (2) hidrógeno,
- (3) fluoro,
- (4) cloro,
- (5) -CF3,
- (6) ciano, y
- (7) metilo;

con la condición de que al menos uno de R8, R9, y R10 sea R15;

cada R15 es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que se selecciona de:



cada Rh se selecciona independientemente de:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-05-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/10; A61P 3/04; A61P 25/30

(71) Solicitante(s): **MERCK & CO., INC.**

(72) Inventor(es): **BAKER, Robert, K.; HALE, Jeffrey, J.; MIAO, Shouwu y RUPPRECHT, Kathleen, M.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/740,183

28-11-05

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-06-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **31-05-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 22-11-06

N° publicación: **WO 2007/062193 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2006/045328**

(54) Título: **DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-05-08

51) Clasificación Internacional: C07D 403/10; A61P 3/04; A61P 25/30

71) Solicitante(s): **MERCK & CO., INC.**

72) Inventor(es): BAKER, Robert, K.; HALE, Jeffrey, J.; MIAO, Shouwu y RUPPRECHT, Kathleen, M.

74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/740,183		28-11-05		US

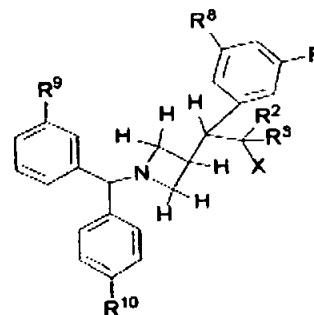
85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-06-08

86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-11-06
No. de solicitud: **PCT/US2006/045328**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **31-05-07**

No. Publicación: **WO 2007/062193 A1**



(I)

54) Título:

DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS

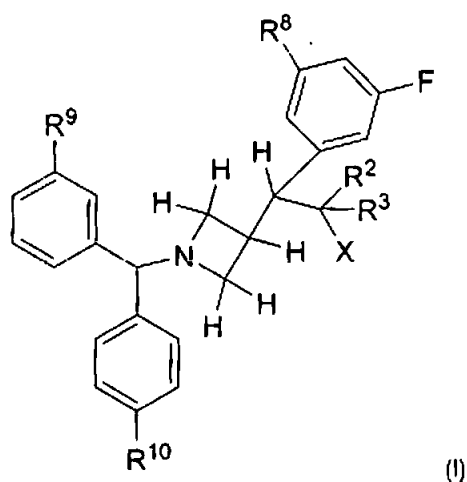
57) Resumen:

CONTINUA AL RESPALDO ...

13

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula estructural I:



en el que:

X se selecciona de:

hidroxi,

NH₂,

metilo, y

metoxi;

R² y R³ cada uno se selecciona independientemente de:

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

con la condición de que R² y R³ no sean ambos hidrógeno cuando X es hidroxi, -NH₂, o metoxi;

R⁸ se selecciona de:

- (1) R¹⁵,
- (2) hidrógeno,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) -CF₃,
- (6) ciano, y
- (7) SO₂CH₃;

R⁹ se selecciona de:

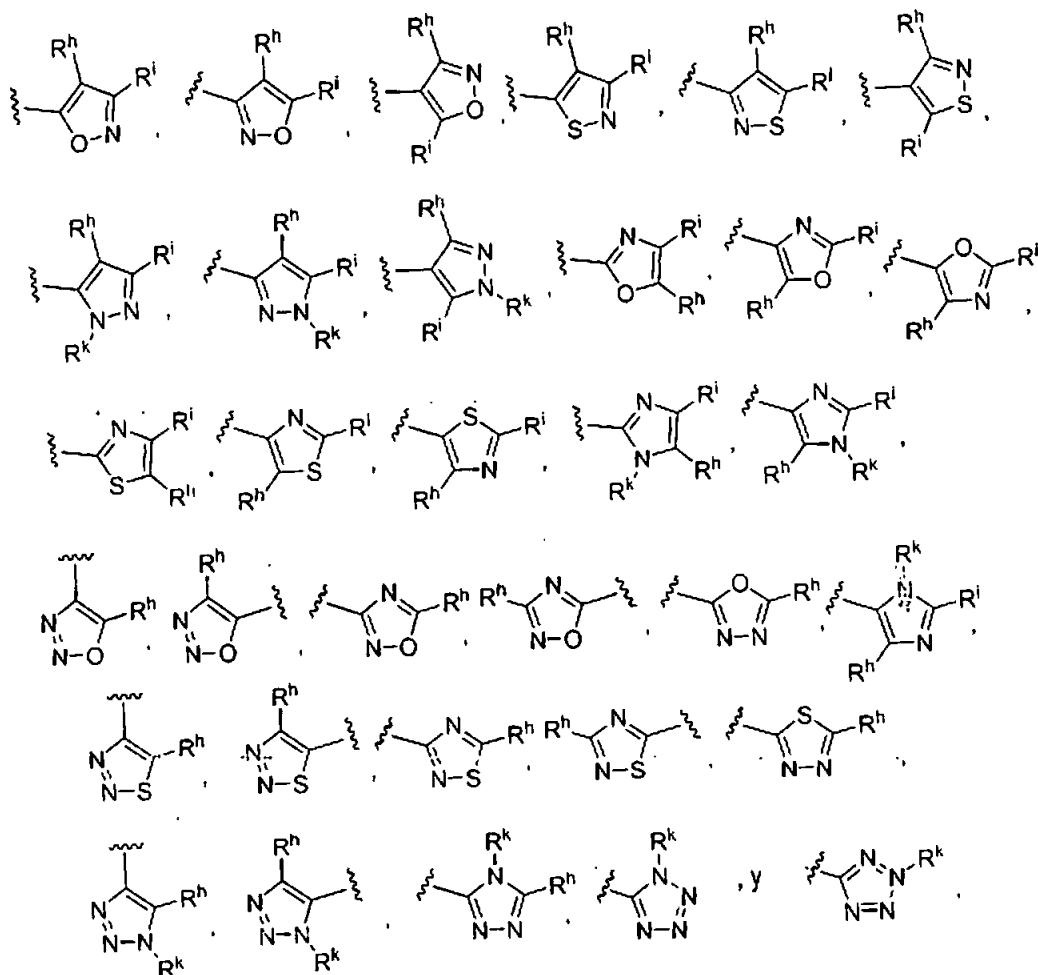
- (1) R¹⁵,
- (2) hidrógeno,
- (3) fluoro
- (4) cloro, y
- (5) ciano;

R¹⁰ se selecciona de:

- (1) R¹⁵,
- (2) hidrógeno,
- (3) fluoro,
- (4) cloro,
- (5) -CF₃,
- (6) ciano, y
- (7) metilo;

con la condición de que al menos uno de R^8 , R^9 , y R^{10} sea R^{15} ;

cada R¹⁵ es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que se selecciona de:



cada Rh se selecciona independientemente de:

- (1) -H,
- (2) -OH,
- (3) -SH,
- (4) -NH₂,
- (5) alquilo C₁₋₃, y
- (6) -CF₃;

cada R_i se selecciona independientemente de:

- (1) -H,
- (2) -OH,
- (3) -SH,
- (4) -NH₂,
- (5) alquilo C₁-3, y
- (6) -CF₃;

cada R_k se selecciona independientemente de:

- (1) -H, y
(2) alquilo C₁₋₃;

n se selecciona de 0, 1, y 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 22096S	PARA FUTURAS ACCIONES	ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.
Solicitud internacional No. PCT/US2006/045328	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22/11/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 28/11/2005
Solicitante MERCK & CO., INC.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es el lenguaje de una traducción suministrada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla No. II)

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla No. III)

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos.

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

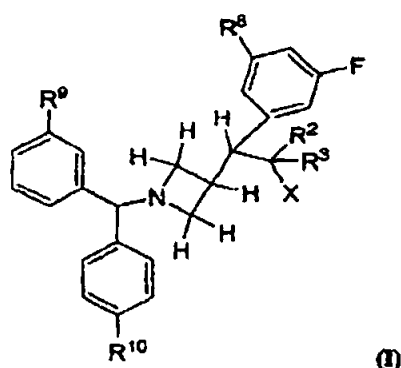
☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

Casilla No. IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

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 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, y cirrosis hepática.



REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045328

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. C07D403/10 C07D413/10 A61K31/41 A61K31/4245 A61P3/04
A61P25/30

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D

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

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
EPO-Internacional, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2006/119260 A (MERCK & CO INC [US]; AMATRUDA JOHN M [US]; FONG TUNG M [US]; MOLLER DA) 9 de Noviembre de 2006 (2006.11-09) página 8, línea 3 – línea 4	1-10
X	WO 2005/000809 A (MERCK & CO INC [US]; BAKER ROBERT K [US]; BAO JIANMING [US]; MIAO SHOU) 6 de Enero de 2005 (2005-01-06) citado en la solicitud página 40, línea 12 – línea 19; reivindicación 1	1-10
A	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud reivindicación 1	1-10

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. * Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 8 de Marzo de 2007	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 19/03/2007
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 NV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Gettins, Marc

16

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/045328

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría ^a	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud reivindicación 1	1-10
A	WO 01/64634 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud reivindicación 1	1-10

17

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/US2006/045328

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2006119260	A	09-11-2006	NINGUNO	
WO 2005000809	A	06-01-2005	AU 2004252109 A1	06-01-2005
			BR PI0411131 A	18-07-2006
			CA 2527933 A1	06-01-2005
			CN 1802351 A	12-07-2006
			EP 1636181 A1	22-03-2006
			IS 8146 A	24-11-2005
			JP 2007500246 T	11-01-2007
			KR 20060019587 A	03-03-2006
			MA 27847 A1	03-04-2006
			MX PA05013583 A	09-03-2006
WO 0164632	A	07-09-2001	AR 027608 A1	02-04-2003
			AU 3752501 A	12-09-2001
			BG 107056 A	31-07-2003
			BR 0108871 A	29-04-2003
			CA 2400116 A1	07-09-2001
			CN 1423633 A	11-06-2003
			CZ 20022931 A3	15-01-2003
			EE 200200487 A	16-02-2004
			EP 1263720 A1	11-12-2002
			FR 2805818 A1	07-09-2001
			HR 20020711 A2	30-06-2005
			HU 0301404 A2	28-08-2003
			JP 2003525268 T	26-08-2003
			MA 26877 A1	20-12-2004
			MX PA02008360 A	13-12-2002
			NO 20024175 A	29-10-2002
			NZ 521075 A	29-04-2005
			OA 12220 A	10-05-2006
			PL 357534 A1	26-07-2004
			SK 12452002 A3	02-05-2003
			TW 230153 B	01-04-2005
			UA 72593 C2	15-03-2005
			ZA 200206905 A	26-08-2003
WO 0164633	A	07-09-2001	AU 3752601 A	12-09-2001
			BG 107057 A	31-07-2003
			BR 0108894 A	29-04-2003
			CA 2400138 A1	07-09-2001
			CN 1411440 A	16-04-2003
			EA 4649 B1	24-06-2004
			EE 200200486 A	16-02-2004
			EP 1263721 A1	11-12-2002
			FR 2805810 A1	07-09-2001
			HR 20020710 A2	30-06-2005
			HU 0300350 A2	28-06-2003
			JP 2003525269 T	26-08-2003
			MA 26879 A1	20-12-2004
			MX PA02008346 A	13-12-2002
			NO 20024176 A	29-10-2002
			NZ 521076 A	27-08-2004
			OA 12221 A	10-05-2006
			PL 365007 A1	27-12-2004
			SK 12442002 A3	04-02-2003
			UA 72319 C2	15-02-2005
			ZA 200206916 A	17-07-2003

AB

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/US2006/045328

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0164634	A	07-09-2001	
		AU 780880 B2	21-04-2005
		AU 3752701 A	12-09-2001
		BG 107058 A	31-07-2003
		BR 0108893 A	05-11-2002
		CA 2400141 A1	07-09-2001
		CN 1418192 A	14-05-2003
		EE 200200485 A	16-02-2004
		EP 1263722 A1	11-12-2002
		FR 2805817 A1	07-09-2001
		HR 20020712 A2	31-10-2005
		HU 0400636 A2	28-06-2004
		JP 2003525270 T	26-08-2003
		MA 26880 A1	20-12-2004
		MX PA02008349 A	13-12-2002
		NO 20024177 A	29-10-2002
		NZ 521077 A	24-09-2004
		OA 12222 A	10-05-2006
		PL 365046 A1	27-12-2004
		SK 12432002 A3	03-06-2003
		UA 73554 C2	16-12-2002
		ZA 200206912 A	03-11-2003

PATENT COOPERATION TREATY

Reply to Search by 5/19/07
 No reply to search report
 Reply to written demand
 by 9/28/07

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
 MERCK & CO., INC.
 126 East Lincoln Avenue
 Rahway, NJ 07065-0907
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PAT. REG. COORD.
 DOCKET ATTORNEY
 MAINTENANCE
 CASE REFERENCE CLERK
 OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
 THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
 SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

RECEIVED
 03/26/07

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
 (day/month/year) 19/03/2007

Applicant's or agent's file reference

PCT 22096S

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/045328

International filing date
 (day/month/year)

22/11/2006

Applicant

MERCK & CO., INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

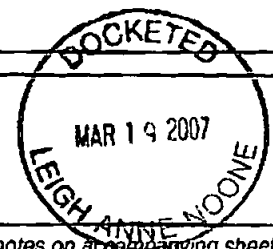
See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Andrea Neiller



NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 22096S	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/045328	International filing date (day/month/year) 22/11/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/11/2005
Applicant MERCK & CO., INC.		

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

This international search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

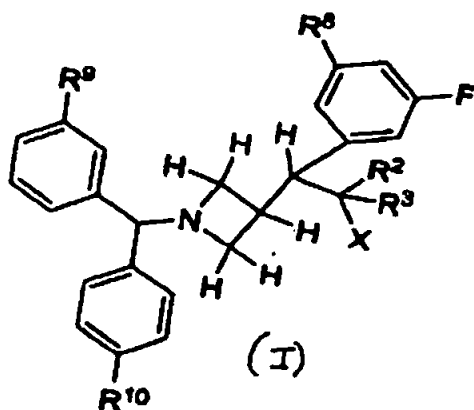
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/045328

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

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



INT NATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/045328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/10 C07D413/10 A61K31/41 A61K31/4245 A61P3/04
A61P25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
21 P,X	WO 2006/119260 A (MERCK & CO INC [US]; AMATRUDA JOHN M [US]; FONG TUNG M [US]; MOLLER DA) 9 November 2006 (2006-11-09) page 8, line 3 - line 4	1-10
11.01 X	WO 2005/000809 A (MERCK & CO INC [US]; BAKER ROBERT K [US]; BAO JIANMING [US]; MIAO SHOU) 6 January 2005 (2005-01-06) cited in the application page 40, line 12 - line 19; claim 1	1-10
12.01 A	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application claim 1	1-10
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2007

Date of mailing of the international search report

19/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INT NATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/045328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
13:01 A	WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application claim 1	1-10
22 A	WO 01/64634 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application claim 1	1-10



25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/045328

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006119260	A	09-11-2006	NONE
WO 2005000809	A	06-01-2005	AU 2004252109 A1 06-01-2005 BR PI0411131 A 18-07-2006 CA 2527933 A1 06-01-2005 CN 1802351 A 12-07-2006 EP 1636181 A1 22-03-2006 IS 8146 A 24-11-2005 JP 2007500246 T 11-01-2007 KR 20060019587 A 03-03-2006 MA 27847 A1 03-04-2006 MX PA05013583 A 09-03-2006
WO 0164632	A	07-09-2001	AR 027608 A1 02-04-2003 AU 3752501 A 12-09-2001 BG 107056 A 31-07-2003 BR 0108871 A 29-04-2003 CA 2400116 A1 07-09-2001 CN 1423633 A 11-06-2003 CZ 20022931 A3 15-01-2003 EE 200200487 A 16-02-2004 EP 1263720 A1 11-12-2002 FR 2805818 A1 07-09-2001 HR 20020711 A2 30-06-2005 HU 0301404 A2 28-08-2003 JP 2003525268 T 26-08-2003 MA 26877 A1 20-12-2004 MX PA02008360 A 13-12-2002 NO 20024175 A 29-10-2002 NZ 521075 A 29-04-2005 OA 12220 A 10-05-2006 PL 357534 A1 26-07-2004 SK 12452002 A3 02-05-2003 TW 230153 B 01-04-2005 UA 72593 C2 15-03-2005 ZA 200206905 A 26-08-2003
WO 0164633	A	07-09-2001	AU 3752601 A 12-09-2001 BG 107057 A 31-07-2003 BR 0108894 A 29-04-2003 CA 2400138 A1 07-09-2001 CN 1411440 A 16-04-2003 EA 4649 B1 24-06-2004 EE 200200486 A 16-02-2004 EP 1263721 A1 11-12-2002 FR 2805810 A1 07-09-2001 HR 20020710 A2 30-06-2005 HU 0300350 A2 28-06-2003 JP 2003525269 T 26-08-2003 MA 26879 A1 20-12-2004 MX PA02008346 A 13-12-2002 NO 20024176 A 29-10-2002 NZ 521076 A 27-08-2004 OA 12221 A 10-05-2006 PL 365007 A1 27-12-2004 SK 12442002 A3 04-02-2003 UA 72319 C2 15-02-2005 ZA 200206916 A 17-07-2003

26

INT NATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/045328

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164634	A	07-09-2001	AU 780880 B2 21-04-2005
			AU 3752701 A 12-09-2001
			BG 107058 A 31-07-2003
			BR 0108893 A 05-11-2002
			CA 2400141 A1 07-09-2001
			CN 1418192 A 14-05-2003
			EE 200200485 A 16-02-2004
			EP 1263722 A1 11-12-2002
			FR 2805817 A1 07-09-2001
			HR 20020712 A2 31-10-2005
			HU 0400636 A2 28-06-2004
			JP 2003525270 T 26-08-2003
			MA 26880 A1 20-12-2004
			MX PA02008349 A 13-12-2002
			NO 20024177 A 29-10-2002
			NZ 521077 A 24-09-2004
			OA 12222 A 10-05-2006
			PL 365046 A1 27-12-2004
			SK 12432002 A3 03-06-2003
			UA 73554 C2 16-12-2002
			ZA 200206912 A 03-11-2003

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
31 de Mayo de 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/062193 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 403/10 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/045328

(22) Fecha de Registro Internacional:
22 de Noviembre de 2006 (22.11.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/740,183 28 de Noviembre de 2005 (28.11.2005) US

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

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BAKER, Robert, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). HALE, Jeffrey, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). MIAO, Shouwu [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). RUPPRECHT, Kathleen, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

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

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

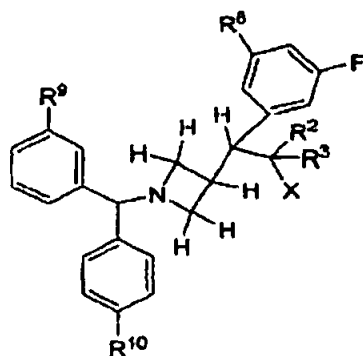
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,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

Publicada:

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

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

(54) Título: DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS



(I)

(57) Resumen: 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 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, y cirrosis hepática.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 May 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/062193 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/10 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/045328

(22) International Filing Date:

22 November 2006 (22.11.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/740,183 28 November 2005 (28.11.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAKER, Robert, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). HALE, Jeffrey, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). MIAO, Shouwu [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). RUPPRECHT, Kathleen, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

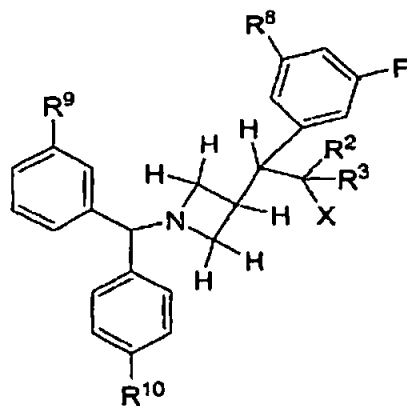
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

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

(54) Title: HETEROCYCLE-SUBSTITUTED 3-ALKYL AZETIDINE DERIVATIVES



(I)

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

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación		
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/045328	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22.11.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.11.2005	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D403/10 C07D413/10 A61K31/41 A61K31/4245 A61P3/04 A61P25/30			
Solicitante MERCK & CO., INC.			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases de la opinión ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☒ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.			
3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.			
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Gettins, Marc Teléfono No. +49 89 2399-8273	

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida sobre las bases de:
☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:

☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:

☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:

☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

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

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-10
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-10
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se han notado los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta sea que las reivindicaciones estén totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Re Ítem III

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

Re Ítem V

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

1. La técnica anterior relevante es proporcionada por:
D1: WO 2006/119260 A (MERCK & CO INC [US]; AMATRUDA JOHN M [US]; FONG TUNG M [US]; MOLLER DA) 9 de Noviembre de 2006 (2006-11-09)
D2: WO 2005/00809 A (MERCK & CO INC [US]; BAKER ROBERT K [US]; BAO JIANMING [US]; MIAO SHOU) 6 de Enero de 2005 (2005-01-06)
D3: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA [FR] 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud
D4: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA [FR] 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud
D5: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA [FR] 7 de Septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la solicitud

D1 es un documento intermedio. Sobre el supuesto de que la solicitud actual tiene derecho a fecha de prioridad reivindicada el 28.11.2005 D1 no es relevante para el examen del PCT. Se señala que la solicitud actual difiere de la revelación más relevante en D1, es decir, la página 8, líneas 3-4 puesto que R¹⁵ no puede ser 1,2,4 triazol en la solicitud actual.

2. La solicitud actual es novedosa frente a D3-D5 puesto que los grupos encontrados en la posición 3 de la azetidina son diferentes de los grupos correspondientes en la solicitud actual. La Solicitud actual parece que cae dentro del alcance de D2 (ver la página 49 donde es claro que los grupos heteroarilo a que se hace referencia en la reivindicación 1 de D1 pueden ser los mismos de R¹⁵ en la solicitud actual. La solicitud actual puede ser considerada una selección novedosa de la solicitud actual debido al hecho de que un grupo R¹⁵ debe estar presente y D2 no ejemplifica ninguno de dichos compuestos.

3. La solicitud actual y la técnica anterior más cercana D2 son antagonistas del receptor cannabinoide (CB1). Puesto que la solicitud actual cae dentro del alcance general de D2 se podría haber esperado retener la habilidad cualitativa para modular el receptor cannabinoide (CB1). A la luz de la técnica anterior el verdadero problema implícito en la solicitud actual debe considerarse como el suministro de receptores cannabinoide (CB1) adicionales que son sorprendentemente más efectivos que aquellos de la técnica anterior más cercana D1. Al momento no hay evidencia en el expediente que muestre que este problema haya sido solucionado. A la solicitud actual le falta un nivel inventivo.

Re Ítem VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de radicación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2006/119260	09.11.2006	28.04.2006	02.05.2005

Re Ítem VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

1. Debe observarse que la reivindicación 6 es definida en términos funcionales que no son considerados claros. La solicitud terapéutica es definida funcionalmente por un mecanismo de acción que no permite ninguna aplicación práctica en la forma de un tratamiento real definido de una condición patológica (enfermedad). La objeción podría ser superada introduciendo en las reivindicaciones una lista de condiciones patológicas (enfermedades) citadas en la solicitud (como ya se hizo en la reivindicación 7) o mostrando que existen medios disponibles que le permitirían a la persona versada reconocer cuáles condiciones adicionales caerían dentro de la definición funcional.
2. Parece que a la reivindicación 2 le falta una contraparte fiel en la descripción por cuenta de los trastornos alimenticios específicos enumerados (**Artículo 6 PCT**). El Solicitante debe indicar el texto correspondiente en la descripción o asegurar que las reivindicaciones y la descripción armonizan completamente.

Re Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1. En la descripción se usan las fórmulas IA, IB y IC. Debe hacerse lo mismo en la reivindicación 4.
2. El Solicitante debe citar y discutir brevemente el documento de la técnica anterior D1 (Regla 5.1 (a)(ii) PCT).
3. La referencia en la página 43 a "espíritu y alcance" debe omitirse (Art 6 PCT).
4. Las referencias en la descripción a métodos de tratamiento (v.g. página 16) se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/045328

International filing date (day/month/year)
22.11.2006

Priority date (day/month/year)
28.11.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/10 C07D413/10 A61K31/41 A61K31/4245 A61P3/04 A61P25/30

Applicant
MERCK & CO., INC.

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

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

2 FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gettins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/045328

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/045328

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

JB

R Item III

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

Re Item V

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

1. Relevant prior art is provided by:

- D1: WO 2006/119260 A (MERCK & CO INC [US]; AMATRUDA JOHN M [US]; FONG TUNG M [US]; MOLLER DA) 9 November 2006 (2006-11-09)
- D2: WO 2005/000809 A (MERCK & CO INC [US]; BAKER ROBERT K [US]; BAO JIANMING [US]; MIAO SHOU) 6 January 2005 (2005-01-06)
- D3: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application
- D4: WO 01/64633 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application
- D5: WO 01/64634 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application

D1 is an intermediate document. On the assumption that the current application is entitled to the claimed priority date of 28.11.2005 D1 is not relevant for the PCT examination. It is pointed out that the current application differs from the most relevant disclosure in D1. i.e. page 8, lines 3-4 since R¹⁵ in the current application cannot be 1,2,4 triazole.

2. The current application is novel vis-à-vis D3-D5 since the groups found at the 3 position of the azetidine are different from the corresponding groups in the current application. The current application appears to fall within the scope of D2 (see page 49 where it is clear that the heteroaryl groups referred to in claim 1 of D1 can be the same as R¹⁵ in the current application. The current application can be considered to be a novel selection from the current application on account of the fact that an R¹⁵

group must be present and D2 does not exemplify any such compounds.

3. The current application and the closest prior art D2 are antagonists of the cannabinoid (CB1) receptor. Since the current application falls within the overall scope of D2 it would have been expected to retain the qualitative ability to modulate the cannabinoid (CB1) receptor. In the light of the prior art the true problem underlying the current application must be considered to be the provision of further cannabinoid (CB1) receptors which are surprisingly more effective than those of the closest prior art D1. There is at present no evidence on file to show that this problem has been solved. The current application lacks an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2006/119260	09.11.2006	28.04.2006	02.05.2005

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. It should be noted that the claim 6 defined in functional terms that are not considered to be clear. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined real treatment of a pathological condition (disease). The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application (as is already done in claim 7) or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition.
2. Claim 2 appears to lack a true counterpart in the description on account of the specific eating disorders listed (Article 6 PCT). The Applicant should either point out

the corresponding passage in the description or else ensure that the claims and the description are fully harmonised.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. In the description the formulae IA, IB and IC are used. the same should be done in claim 4.
2. The Applicant should cite and briefly discuss the prior art document D1 (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).
3. The reference on page 43 to "spirit and scope" should be deleted (Art 6 PCT).
4. References in the description to methods of treatment (e.g. page 16) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT.

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

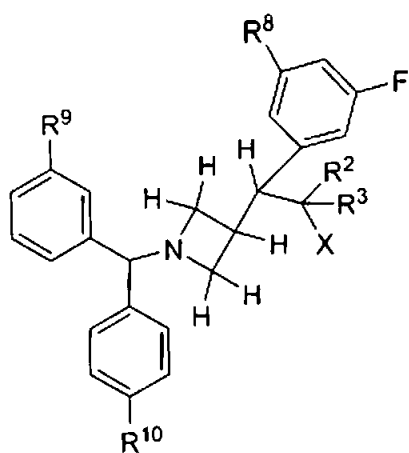
5 La marihuana (*Cannabis sativa L.*) y sus derivados se han usado durante siglos para fines medicinales y recreativos. Se ha determinado que un ingrediente activo principal de la marihuana y el hachís es Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Investigaciones detalladas han revelado que la acción biológica de Δ^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-araquidonoilgliceroléter). Cada uno es un agonista con actividades similares a Δ^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:



(I)

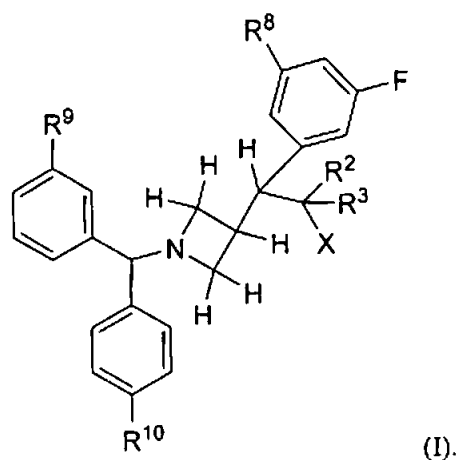
y sus sales farmacéuticamente aceptables que son moduladores y, en particular, antagonistas y/o agonistas inversos del receptor canabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades mediadas por el receptor canabinoide-1 (CB1). En un aspecto, la invención se refiere 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_2 ,
- 5 (3) metilo, y
- (4) metoxi.

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

En una realización de la presente invención, R^2 y R^3 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^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno cuando X es hidroxilo, $-\text{NH}_2$, o metoxi.

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

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

20 R^3 se selecciona de:

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

En otra subclase, R^2 se selecciona de:

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

R^3 se selecciona de metilo, e hidroxilo.

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

Todavía en otra subclase de la presente invención, R^2 es fluoro y R^3 es metilo.

En una clase, R^8 se selecciona de:

- 5
- (1) R^{15} ,
 - (2) hidrógeno,
 - (3) halógeno,
 - (4) metilo,
 - (5) $-CF_3$,
 - (6) ciano, y
 - 10 (7) SO_2CH_3 .

En una subclase, R^8 se selecciona de:

- 15
- (1) R^{15} ,
 - (2) hidrógeno,
 - (3) halógeno,
 - (4) cloro,
 - (5) fluoro, y
 - (6) ciano.

En otra subclase, R^8 se selecciona de:

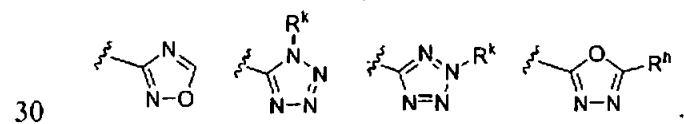
- 20
- (1) R^{15} ,
 - (2) hidrógeno,
 - (3) cloro,
 - (4) fluoro, y
 - (5) ciano.

En otra subclase, R^8 se selecciona de:

- 25
- (1) R^{15} ,
 - (2) fluoro, y
 - (3) ciano.

En otra subclase, R^8 es R^{15} .

En otra subclase, R^8 se selecciona de:

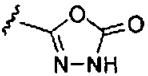
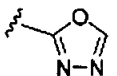
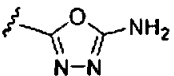
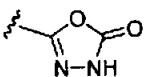


En otra subclase, R^8 se selecciona de:

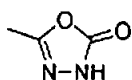
- (1) fluoro, y
- (2) ciano.

Todavía en otra clase, R^9 se selecciona de:

- 35
- (1) R^{15} ,

- (2) hidrógeno,
 (3) fluoro
 (4) cloro, y
 (5) ciano.
- 5 En una subclase, R⁹ se selecciona de:
 (1) R¹⁵,
 (2) hidrógeno, y
 (3) ciano.
 En otra subclase, R⁹ es R¹⁵.
- 10 Todavía en otra subclase, R⁹ se selecciona de:
- 


- Todavía en otra subclase, R⁹ es:
- 
- En otra subclase, R⁹ se selecciona de:
- 15 (1) hidrógeno, y
 (2) ciano.
 En otra clase de esta realización, R¹⁰ se selecciona de:
- (1) R¹⁵,
 (2) hidrógeno,
- 20 (3) fluoro,
 (4) cloro,
 (5) -CF₃,
 (6) ciano, y
 (7) metilo.
- 25 En otra clase de esta realización, R¹⁰ se selecciona de:
- (1) R¹⁵,
 (2) hidrógeno,
 (3) halógeno, y
 (4) ciano.
- 30 En otra clase de esta realización, R¹⁰ se selecciona de:
- (1) R¹⁵,
 (2) hidrógeno,
 (3) cloro, y
 (4) ciano.
- 35 En una subclase, R¹⁰ es R¹⁵.

En otra subclase, R^{10} es:

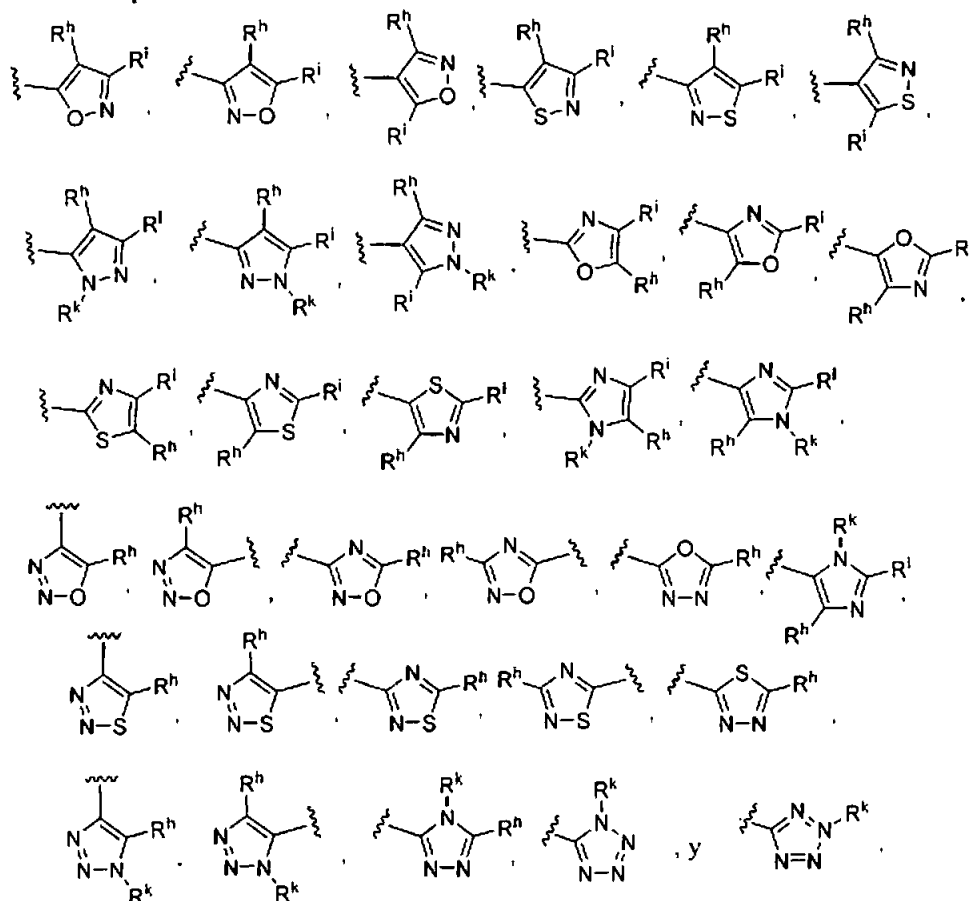


En otra subclase, R^{10} se selecciona de:

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

Todavía en otra subclase, R^{10} es cloro.

En una realización de la presente invención, cada R^{15} es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que se selecciona de:

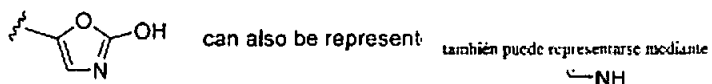
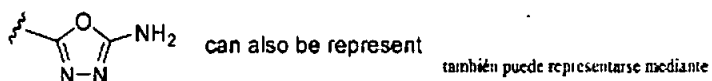


10

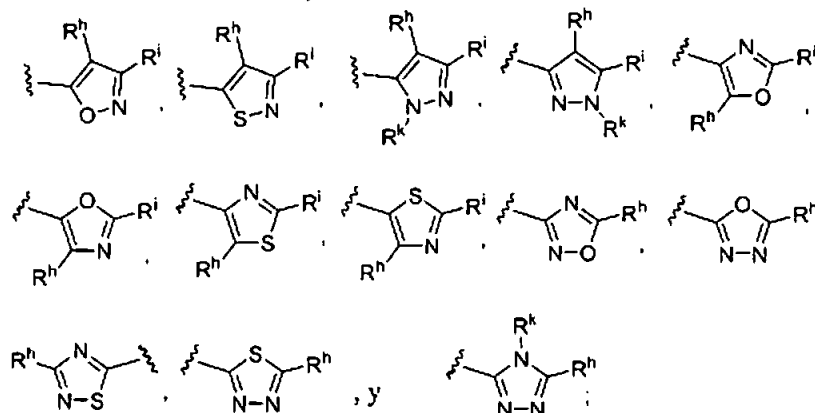
en los que: R^h y R^i cada uno se selecciona independientemente de: -H, -OH, -SH, -NH₂, alquilo C₁₋₃, -CF₃, y cada R^k se selecciona de: -H, y alquilo C₁₋₃.

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

15



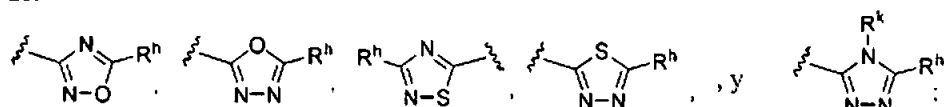
En otra clase de la presente invención, cada R^{15} se selecciona independientemente de:



; en los que R^h y R^i cada uno

se selecciona independientemente de: -H, -OH, -SH, -NH₂, metilo, y -CF₃; y cada R^k se selecciona de: -

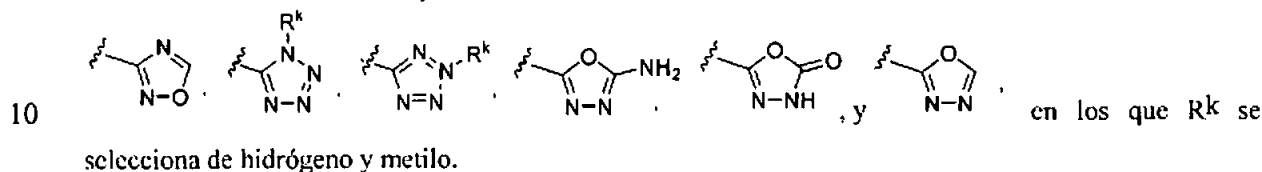
- 5 H, y metilo. En una subclase de la presente invención, cada R^{15} se selecciona independientemente de:



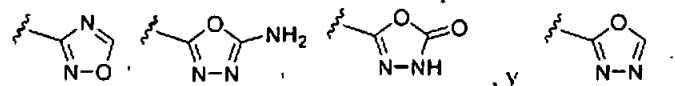
en los que R^h se

selecciona de: -H, -OH, y -NH₂; y cada R^k se selecciona de: -H, y metilo.

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



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:

- 15 (1) -H,
 (2) -OH,
 (3) -SH,
 (4) -NH₂,
 (5) alquilo C₁₋₃, y
 20 (6) -CF₃.

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

- 5
- (1) -H,
 - (2) -OH,
 - (3) -SH,
 - (4) -NH₂,
 - (5) metilo, y
 - (6) -CF₃.

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

- 10
- (1) -H,
 - (2) -OH, y
 - (3) -NH₂.

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

- 15
- (1) -H,
 - (2) -OH,
 - (3) -SH,
 - (4) -NH₂,
 - (5) alquilo C₁₋₃, y
 - (6) -CF₃.

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

- 20
- (1) -H,
 - (2) -OH,
 - (3) -SH,
 - (4) -NH₂,
 - (5) metilo, y
 - 25 (6) -CF₃.

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

- 30
- (1) -H,
 - (2) -OH, y
 - (3) -NH₂.

En otra subclase de esta clase, cada R^i es hidrógeno.

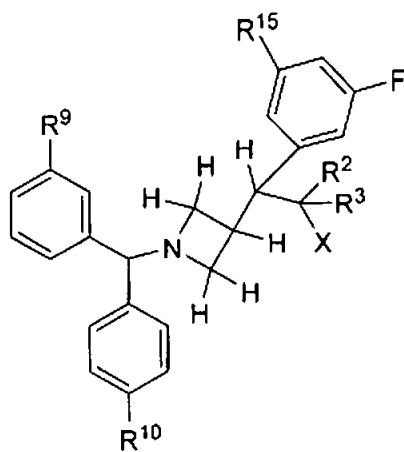
En una realización, cada R^k se selecciona independientemente de:

- (1) -H, y
- (2) alquilo C₁₋₃.

En una clase, cada R^k se selecciona independientemente de:

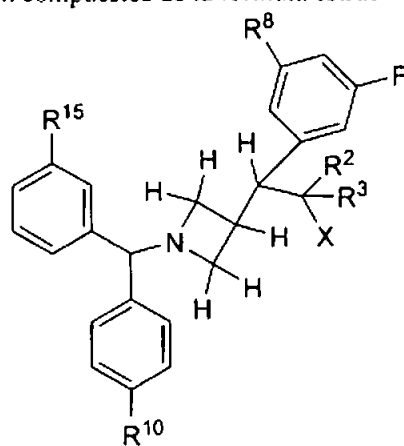
- 35
- (1) -H, y
 - (2) metilo.

En una clase son compuestos de la fórmula estructural IA:



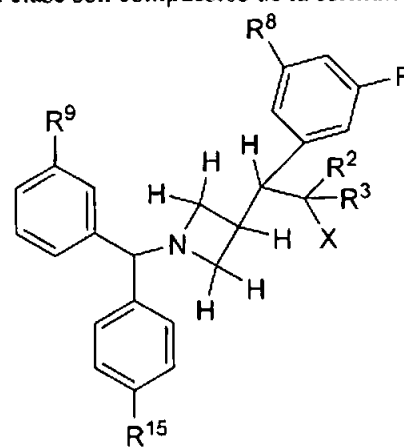
1A.

En otra clase son compuestos de la fórmula estructural 1B:



1B.

Todavía en otra clase son compuestos de la fórmula estructural 1C:



1C.

Todavía en otra clase son compuestos de la fórmula estructural 1D:

esteroisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de una amina ópticamente activa como agente de resolución o en una columna de HPLC quiral.

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

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

Generalmente es preferible administrar los compuestos de la presente invención en forma de formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de un número de métodos convencionales. Estos incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases ó ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales que se derivan de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio.

Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" además incluye todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, benzenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, malcato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, bromuro metílico, bromuro, nitrato metílico, edetato cálcico, sulfato metílico, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, cstearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teocelato, yoduro, tosilato, isotionato, yoduro trietilico, lactato, panoato, valerato, y similares que pueden usarse como forma farmacéutica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o pueden usarse en formulaciones de liberación mantenida o de profármacos.

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- 15 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 descable, cada comprimido, oblea, 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:

Cápsula	mg/cápsula	Comprimido	mg/comprimido
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/prevencción/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, crancofaringioma, 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 paciente que necesite tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto

30 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: benciloxicarbonilo; 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; DPPF: 1,1'-bis-(difenilfosfino)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; μl , μl , μl o μl : 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 alternativa

Etapas 1 N-[(1E)-(3-cianofenil)metilen]-2-metilpropano-2-(R)sulfonamida

15 Una solución de 19,0 g (157 mmol) de (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfonamida y 89,0 g (314 mmol) de tetraisopropóxido de titanio en CH_2Cl_2 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_2Cl_2 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_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 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 ^1H (CDCl_3) 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 Etapas 2 N-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]-2-metilpropano-2-(R)sulfonamida

Una solución de 20 g (85,4 mmol) de N-[(1E)-(3-cianofenil)metilen]-2-metilpropano-2-(R)sulfonamida 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
30 velocidad tal que la temperatura permaneciera entre -60°C y -50°C y la reacción se agitó a -60°C durante 6 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de 300 ml de solución saturada de NH_4Cl y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con alícuotas de 300 ml de solución saturada de NH_4Cl y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 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 ^1H (CDCl_3) δ 1,27 (s,
35 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*)-sulfonamida en 20 ml de CH₃OH 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 ¹H (CDCl₃) δ 1,6 (s, 2H, br), 5,24 (s, 1H), 7,24-7,78 (m, 8H).

Etapas 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 NaHCO₃ en 600 ml de isopropanol se añadieron 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 MgSO₄ 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 ¹H (CDCl₃) δ 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).

PREPARACIÓN 11

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

Una solución de 0,985 g (4,0 mmol) de CeCl₃ finamente pulverizado (Strem Chemical Co.) en 10 ml de THF anhidro se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de 1 hora, la solución se enfrió a -78 °C en un baño de hielo carbónico y acetona y se añadieron 2,5 ml de una solución 1,6 M de metil-litio en éter gota a gota a una velocidad tal que los sólidos siguieron dispersos. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 0,485 g (1,1 mmol) de {1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato metílico en 5 ml de THF y la solución se dejó agitando a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de 0,1 ml de CH₃OH, diluido con 40 ml de éter y se dejó calentar a -10 °C. Después se añadió gota a gota una solución acuosa de NH₄Cl hasta que precipitaron las sales de cerio sobre la superficie del matraz. Se decantó el sobrenadante y los sólidos se trituraron con dos porciones de 20 ml de CH₂Cl₂ y dos porciones de 20 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de 4 diastereoisómeros. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente en etapas de 3 volúmenes de columna cada uno de 1%, después 2%, después 4%, después 6% de acetato de etilo y hexano proporcionando dos diastereoisómeros del compuesto del título. Los enantiómeros del diastereoisómero más rápido se separaron por cromatografía en una columna quiral AD usando isopropanol al 6% en heptano. Diastereoisómero más rápido: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,07 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,74 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 2,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H); Espectro de masas: m/c = 476 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 478 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

Diastereoisómero más lento: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,06 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,29 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 2,75 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 2,82 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H); Espectro de masas: $m/e = 476$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 478 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

5 PREPARACIÓN 12

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Ejemplo 49.

10 PREPARACIÓN 13

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

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Ejemplo 74.

PREPARACIÓN 14

15 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Ejemplo 76.

PREPARACIÓN 15

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

20 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos del documento WO 05/000809, Ejemplo 79.

PREPARACIÓN 16

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

25 Etapa 1: (2R)-(3-Bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il]acetato etílico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-5-fluorofenilacetato etílico y 1-[bis-fenilmetil]azetidin-3-ona (Preparación 2) mediante el procedimiento que se describe en la Etapa 2 de la Preparación 3 a excepción de que se usó hexametildisilamida de litio en lugar de butil-litio formando el cetenoacetal; Espectro de masas: $m/e = 498$ ($M+1$, ^{79}Br), 500 ($M+1$, ^{81}Br)

30 Etapa 2: (3-Bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato etílico

El compuesto del título se preparó a partir de (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il]acetato etílico de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Preparación 5; Espectro de masas: $m/e = 480$ ($M+1$, ^{79}Br), 482 ($M+1$, ^{81}Br)

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

35 El compuesto del título se preparó a partir de (3-bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil) azetidin-3-iliden]acetato etílico de acuerdo con el procedimiento que se describe en la Preparación 6 a excepción de que se usó THF como codisolvente; Espectro de masas: $m/e = 482$ ($M+1$, ^{79}Br), 484 ($M+1$, ^{81}Br).

Etapas 4 1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)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}Br), 470 ($M+1$, ^{81}Br).

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

Etapas 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}Br), 472 ($M+1$, ^{81}Br).

Etapas 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}Br), 306 ($M+1$, ^{81}Br).

Etapas 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 Cs_2CO_3 ; Espectro de masas: $m/e = 529$ ($M+1$, ^{35}Cl , ^{79}Br), 531 ($M+1$, ^{35}Cl , ^{81}Br y ^{37}Cl , ^{79}Br), 576 ($M+1$, ^{35}Cl , ^{81}Br).

Etapas 9 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]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(difenilfosfina)ferroceno en 2,5 ml de DMF seco se desgasificó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después la solución se calentó a 140°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 Na_2SO_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}Cl), 478 ($M+1$, ^{37}Cl).
- 30

35 PREPARACIÓN 17

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

Etapas 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(dibencilidenacetona)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 NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃) 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 CH₂Cl₂ disolviendo el compuesto y se filtró eliminando el sólido. La fase sólida se lavó con CH₂Cl₂ 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 CH₂Cl₂ y 30 ml de H₂O y se ajustó el pH a 7-8 con NaHCO₃ acuoso, después se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃) 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, J₁ = 14, J₂ = 7 Hz), 7,103-7,66 (m, 13H); Espectro de masas: m/e = 464 (M+1).

Etapa 4: 3-(1-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 hidrógeno en 150 ml de EtOH en presencia 3,4 g de Pd(OH)₂ con una presión de 344,75 kPa (50 Psi) de hidrógeno durante 24 horas. Después se filtró eliminando el sólido y se lavó con CH₂Cl₂. 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

64

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 CH₂Cl₂ y 30 ml de NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se 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, ³⁵Cl), 525 (M+1, ³⁷Cl).

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 ¹H (CDCl₃) 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, ³⁵Cl), 511 (M+1, ³⁷Cl).

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 LiBH₄ en THF y la solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se vertió en 20 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ 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, ³⁵Cl), 483 (M+1, ³⁷Cl).

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 CH₂Cl₂ 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, ³⁵Cl), 497 (M+1, ³⁷Cl).

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 CH₂Cl₂ 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, ³⁵Cl), 510 (M+1, ³⁷Cl).

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, ³⁵Cl), 524 (M+1, ³⁷Cl).

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, ³⁵Cl), 496 (M+1, ³⁷Cl).

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

30 Preparación 21; Espectro de masas: m/e = 537 (M+1, ³⁵Cl), 539 (M+1, ³⁷Cl).

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 N₂. 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 NH_4Cl 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 NaHCO_3 y 30 ml de salmuera antes de secar sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en 50 ml de CH_3OH -THF 1:5 y se enfrió a 0 °C. A esto se añadieron 500 mg (13,5 mmol) de 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 Na_2SO_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 Na_2SO_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 CH_2Cl_2 se añadieron 66 μl (107 mg, 0,9 mmol) de SOCl_2 . La solución se agitó en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C en un baño helado. A esto se añadieron 140 μl (327 mg, 1,8 mmol) de 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 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 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 ^1H (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,05-3,22 (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/e = 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 ^1H (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,05-3,22 (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

67

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
- 5 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 NaHCO₃ y la solución se concentró. El residuo se trituró con CH₂Cl₂, 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 ¹H (CDCl₃) δ 1,21 (t, J = 10 Hz, 6H), 1,36 (t, J = 22
- 10 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
- 15 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)

20 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
- 25 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

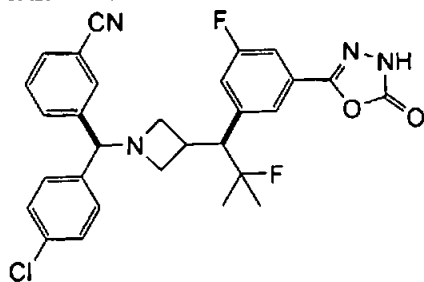
Etapas 1 (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil){1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}acetato metílico

- 30 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 ¹H (CDCl₃) δ 2,67 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 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
- 35 Hz), 7,70 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 527 527 (M+1, ³⁵Cl ⁷⁹Br), 529 (M+1, ³⁷Cl ⁷⁹Br/³⁵Cl ⁸¹Br), 531 (M+1, ³⁷Cl ¹¹Br).

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 CH₂Cl₂ (100 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃) δ 2,66 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,92 (dd, 1H, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 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, ³⁵Cl ⁷⁹Br), 529 (M+1, ³⁷Cl ⁷⁹Br/³⁵Cl ⁸¹Br), 531 (M+1, ³⁷Cl ⁸¹Br). 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 ¹H (CDCl₃) δ 2,67 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 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, ³⁵Cl ⁷⁹Br), 529 (M+1, ³⁷Cl ⁷⁹Br/³⁵Cl ⁸¹Br), 531 (M+1, ³⁷Cl ⁸¹Br).

EJEMPLO 1

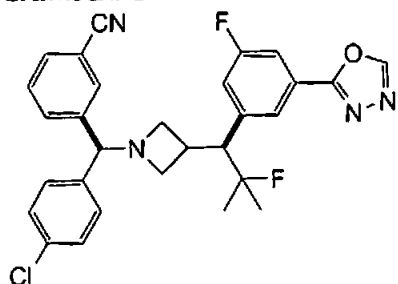


3-[(S)-(4-clorofenil)(3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

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 CH₂Cl₂ 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 NH₃ 2 N en MeOH y la solución se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH₂Cl₂ / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de ¹H (CDCl₃) 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}Cl), 537 (M+1, ^{37}Cl).

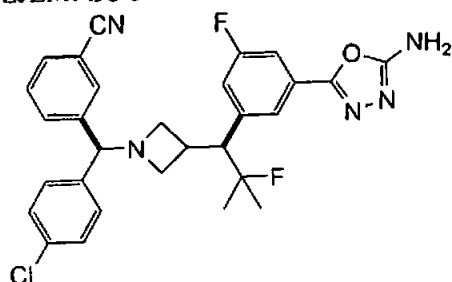
EJEMPLO 2



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-{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 ^1H (CDCl_3) δ 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}Cl), 521 (M+1, ^{37}Cl).

EJEMPLO 3

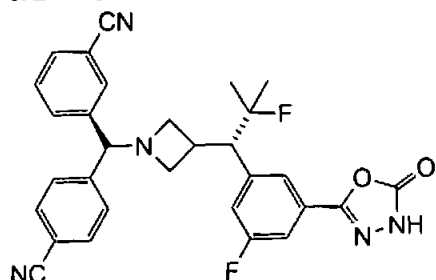


15 3-[(S)-(3-((1S)-1-(3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil)azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

A una mezcla de 53 mg (0,104 mmol) de 3-((1S)-1-{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 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 CH_2Cl_2 y 5 ml de agua y el pH se ajustó a 7-8 con NaHCO_3 acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH_2Cl_2 / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 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}Cl), 536 ($M+1$, ^{37}Cl).

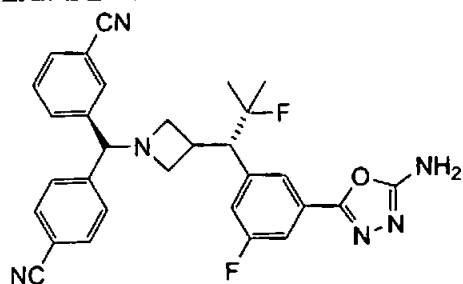
EJEMPLO 4



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: $m/e = 526$ ($M+1$).

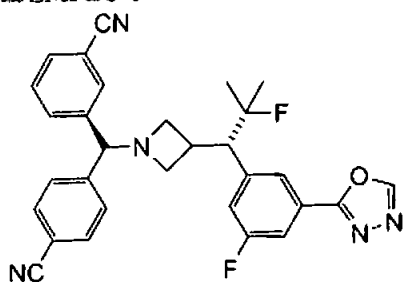
10 EJEMPLO 5



15 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: $m/e = 525$ ($M+1$).

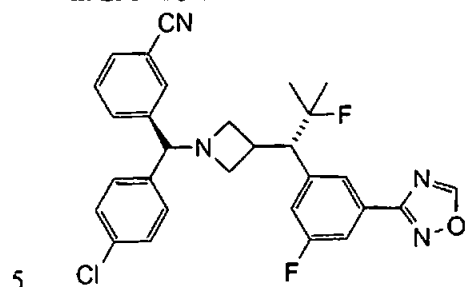
EJEMPLO 6



20 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

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 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]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Etap 1: 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-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]azetidin-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 CH_2Cl_2 y 5 ml de $NaHCO_3$ acuoso ($pH > 7$). La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 10 ml de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se
- 15 secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; Espectro de masas: $m/e = 562 (M+1, ^{35}Cl)$, $564 (M+1, ^{37}Cl)$.

Etap 2: 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-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]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida, 1,5 ml de ortoformiato trietílico, y 2 ml de xileno se agitó durante 4 horas a $125-130^\circ C$. 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: $m/e = 572 (M+1, ^{35}Cl)$, $574 (M+1, ^{37}Cl)$.
- 20

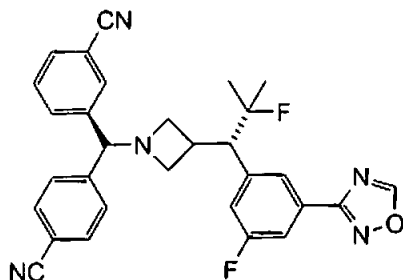
Etap 3: 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-clorofenil)(3-[(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

25

- Una mezcla de 60 mg (0,104 mmol) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-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 DMF/H_2O (99/1) se desgasificó con N_2 durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agitó a $135^\circ C$. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se concentró eliminando los disolventes. Después la mezcla se vertió en 20 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de $NaHCO_3$ acuoso ($pH > 7$). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se
- 30

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

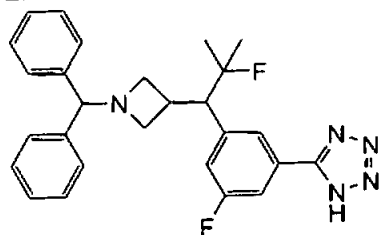
EJEMPLO 8



5 3-[(1S)-1-[(1S)-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenil]metil]azetidín-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

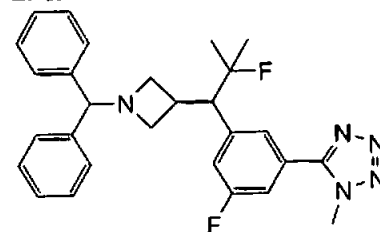
10 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol

Una mezcla de 1,17 g (2,81 mmol) de 3-{1-[1 (difenilmetil)azetidín-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 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 ^1H (CDCl_3) δ 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



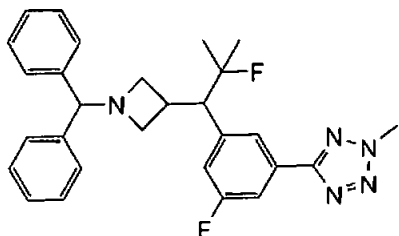
20

20 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-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)azetidín-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)

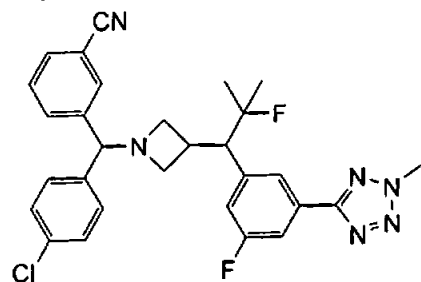
DIEA en 8 ml MeCN se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después se concentró eliminando los disolventes. Después se añadieron 20 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de agua y se ajustó el pH = 7-8 con NaHCO₃ acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se separó por cromatografía en gel de sílice con CH₂Cl₂/ MeOH / NH₃ (2 M) en MeOH proporcionando el compuesto del título; RMN de ¹H (CDCl₃) 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)azetidín-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 ¹H (CDCl₃) 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-azetidín-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-2-metil-2H-tetrazol

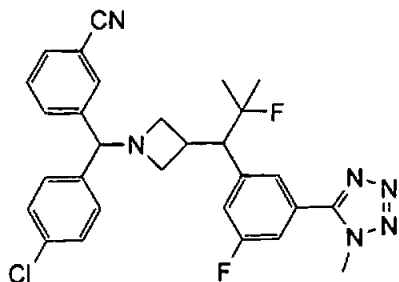
Una solución de 370 mg (0,78 mmol) de 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol en 20 ml de EtOH se agitó en presencia de 200 mg de Pd(OH)₂ con una presión de hidrógeno de 344,75 kPa (50 psi) durante 24 horas. Después se filtró eliminando el sólido y se lavó con CH₂Cl₂. 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}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

Una mezcla de 240 mg (0,78 mmol) de 5-[3-(1-azetidín-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 CH_2Cl_2 y 5 ml de NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_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}Cl), 535 ($M+1$, ^{37}Cl).

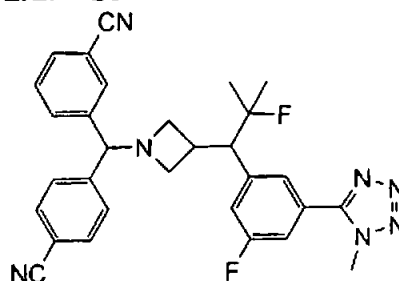
EJEMPLO 13



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

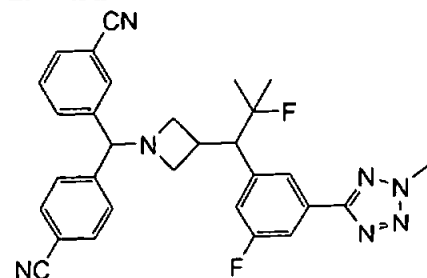
EJEMPLO 14



- 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: $m/e = 524$ ($M+1$).

EJEMPLO 15

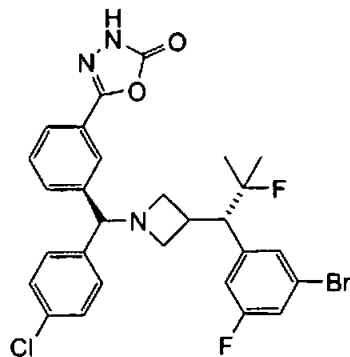


3-[(4-Cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

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

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

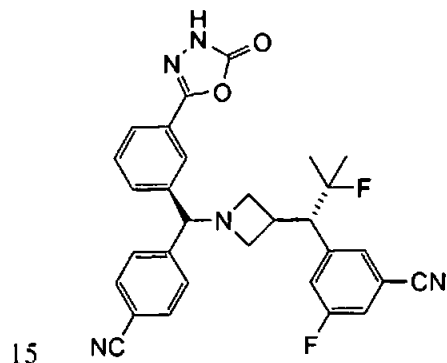
EJEMPLO 16



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 (3*H*)-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: $m/e = 588 (M+1, ^{35}\text{Cl } ^{79}\text{Br})$, $590 (M+1, ^{37}\text{Cl } ^{79}\text{Br} / ^{35}\text{Cl } ^{81}\text{Br})$, $592 (M+1, ^{37}\text{Cl } ^{81}\text{Br})$.

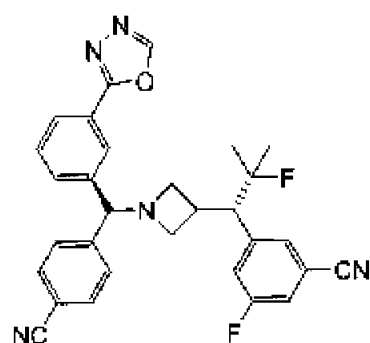
EJEMPLO 17



- 15 3-[(1S)-1-(1-{(S)-[4-cianofenil]}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: $m/e = 525 (M+1)$.

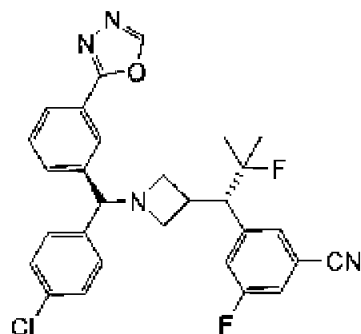
EJEMPLO 18



3-[(1S)-1-(1-((S)-4-cianofenil)[3-(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, en el Ejemplo 2, y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas: $m/e = 510 (M+1)$.

EJEMPLO 19

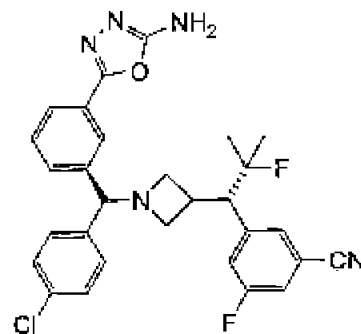


3-[(1S)-1-(1-((S)-4-clorofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-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: $m/e = 519 (M+1, ^{35}\text{Cl})$, $537 (M+1, ^{37}\text{Cl})$.

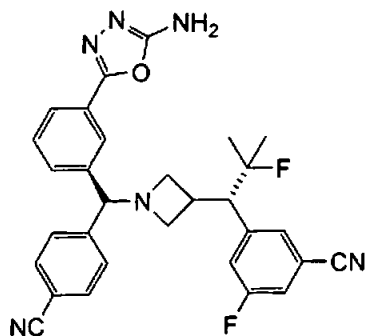
EJEMPLO 20



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

El compuesto del título se preparó a partir de 5-{3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-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 la Preparación 19, en el Ejemplo 3, y en la Preparación 16, Etapa 9; Espectro de masas: $m/e = 534$ ($M+1$, ^{35}Cl), 536 ($M+1$, ^{37}Cl).

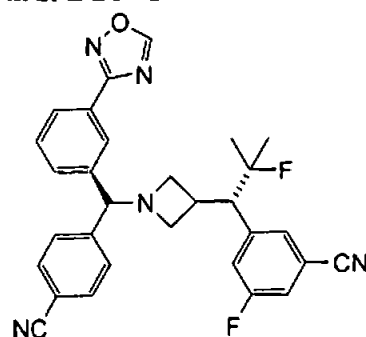
EJEMPLO 21



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

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: $m/e = 525$ ($M+1$).

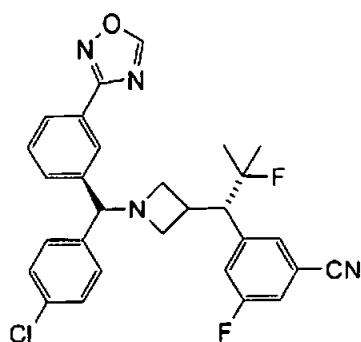
EJEMPLO 22



3-[(1*S*)-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-[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: $m/e = 510$ ($M+1$).

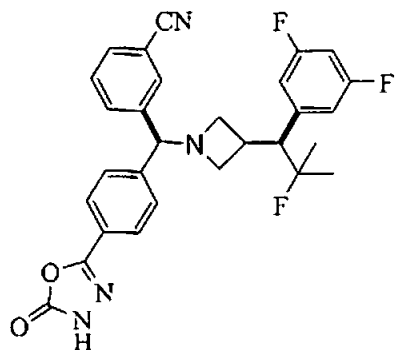
EJEMPLO 23



3-[(1S)-1-(1-((S)-1-(4-clorofenil)-3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metil)azetidín-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]azetidín-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, ³⁵Cl), 521 (M+1, ³⁷Cl).

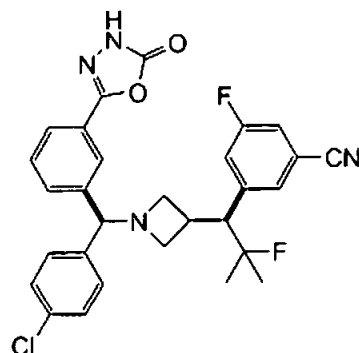
EJEMPLO 24



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

El compuesto del título se preparó a partir de 3-((S)-1-(4-clorofenil)-3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-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-[(1*S*)-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*-[(1*E*)-(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 CH₂Cl₂ 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 CH₂Cl₂, 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 CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 7,65 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); Espectro de masas: m/e = 235 (M+1).

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*-[(1*E*)-(3-cianofenil)metil]-2-metilpropano-2-(*R*)-sulfonamida 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 NH₄Cl y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con tres alícuotas de 300 ml de solución saturada de NH₄Cl y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃) 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 CH₃OH 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 ¹H (CDCl₃) 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 NaHCO₃ 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 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 ^1H (CDCl_3) δ 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 CH_2Cl_2 , se añadió una solución de 34,2 ml (0,48 mol) de DMSO en 50 ml de CH_2Cl_2 lentamente a -78°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 CH_2Cl_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°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 NaHCO_3 acuoso. La fase acuosa se extrajo con dos porciones de 200 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_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 ^1H (CDCl_3) δ 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}Cl), 299 ($M+1$, ^{37}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°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°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°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 Na_2SO_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 ^1H (CDCl_3) δ 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}Cl ^{79}Br), 527 ($M+1$, ^{37}Cl ^{79}Br ^{35}Cl ^{81}Br), 529 ($M+1$, ^{37}Cl ^{81}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
- 5 (a pH = 7- 7,5) y se concentró eliminando los disolventes orgánicos. El residuo se disolvió en 300 ml de CH₂Cl₂ y 300 ml agua, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃)
- 10 δ 2,66 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,92 (dd, 1H, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 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, ³⁵Cl ⁷⁹Br), 529 (M+1, ³⁷Cl⁷⁹Br/³⁵Cl ⁸¹Br), 531 (M+1, ³⁷Cl ⁸¹Br).
- 15 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 ¹H (CDCl₃) δ 2,67 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 2,90 (dd, 1H, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 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);
- 20 Espectro de masas: m/e = 527 (M+1, ³⁵Cl ⁷⁹Br), 529 (M+1, ³⁷Cl⁷⁹Br/³⁵Cl ⁸¹Br), 531 (M+1, ³⁷Cl ⁸¹Br).

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
- 25 atmósfera de N₂ 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-
- 30 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 NaHCO₃ acuoso. El residuo sólido se lavó con CH₂Cl₂ (300 ml 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano / acetato de etilo
- 35 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,10 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 2,71 (d, 1H, J₁ = 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}Cl ^{79}Br), 529 (M+1, ^{37}Cl ^{79}Br / ^{35}Cl ^{81}Br), 531 (M+1, ^{37}Cl ^{81}Br).

Etapas 9 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-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]azetidín-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 NaHCO_3 acuoso, 300 g de hielo y 500 ml de CH_2Cl_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 CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_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 ^1H (CDCl_3) δ 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}Cl ^{79}Br), 531 (M+1, ^{37}Cl ^{79}Br / ^{35}Cl ^{81}Br), 533 (M+1, ^{37}Cl ^{81}Br).

Etapas 10 ácido 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-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]azetidín-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 CH_2Cl_2 y se filtró eliminando el sólido no disuelto. El residuo sólido se trituró con dos porciones de 200 ml de CH_2Cl_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}Cl ^{79}Br), 550 (M+1, ^{37}Cl ^{79}Br / ^{35}Cl ^{81}Br), 552 (M+1, ^{37}Cl ^{81}Br).

Etapas 11: 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-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]azetidín-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 CH_2Cl_2 y 30 ml de H_2O y el pH se ajustó a 7-8 con NaHCO_3 acuoso. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 100 ml de CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_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 ^1H (CDCl_3) δ 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, J₁ = 14,2 Hz, J₂ = 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, ³⁵Cl ⁷⁹Br), 578 (M+1, ³⁷Cl⁷⁹Br/³⁵Cl ⁸¹Br), 580 (M+1, ³⁷Cl ⁸¹Br).

5 Etapa 12: 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-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]azetidin-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 N₂ 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 CH₂Cl₂ y 50 ml de NaHCO₃ acuoso (pH = 7-8). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ 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 ¹H (CDCl₃) δ 1,23 (d, 3H, J₁ = 21,7 Hz), 1,28 (d, 3H, J₁ = 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, J₁ = 14,2 Hz, J₂ = 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, ³⁵Cl), 525 (M+1, ³⁷Cl).

20 Etapa 13 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3-ciano-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-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]azetidin-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 ¹H (CDCl₃) δ 1,22 (d, 3H, J₁ = 21,7 Hz), 1,28 (d, 3H, J₁ = 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, ³⁵Cl), 511 (M+1, ³⁷Cl).

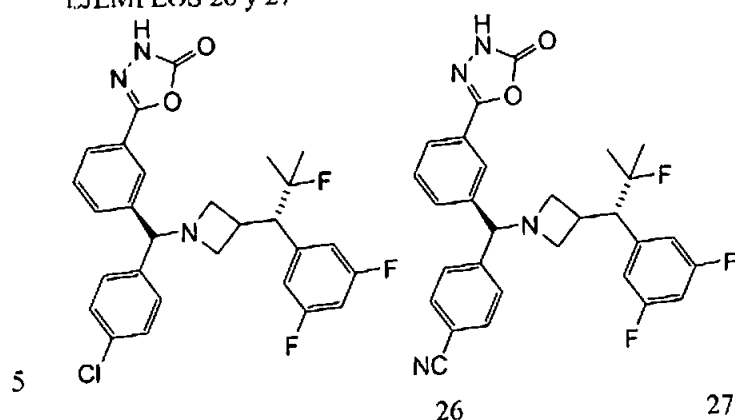
30 Etapa 14 3-[(1S)-1-(1-((S)-(4-clorofenil){3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}metil)azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo

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]azetidin-1-il}metil)benzohidrazida en 100 ml de CH₂Cl₂ 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 NH₃ 2 N en MeOH, y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH₂Cl₂ / acetona proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,26 (d, 3H, J₁ = 22,1 Hz), 1,30 (d, 3H, J₁ = 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,

84

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/e = 535, (M+1, ³⁵Cl), 537 (M+1, ³⁷Cl).

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]azetidin-1-il}-metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

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

Ejemplo 27: 4-{(S)-{3-[(1S)-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

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

15 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.

20 Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 de la presente invención tienen CI₅₀ inferiores a 1 micromolar en el ensayo de unión de CB1. Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 tienen CI₅₀ 100 veces superiores en el ensayo de unión de CB2 que en el ensayo de CB1, y en general tienen CI₅₀ superiores a uno micromolar en el ensayo de unión de CB2.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

25 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 CE₅₀ inferiores a 1 micromolar en el ensayo funcional de CB1 y los antagonistas/agonistas inversos selectivos de CB1 generalmente tienen CE₅₀ superiores a 1 micromolar en el ensayo funcional de CB2.

30 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 4Estudios 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 5Prueba de suspensión por la cola

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

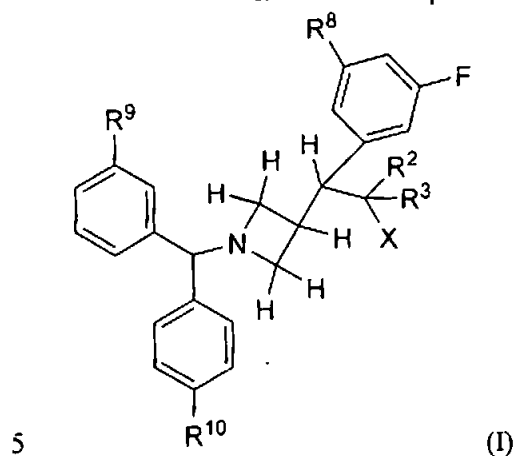
10 Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada haciendo referencia a ciertas realizaciones particulares del mismo, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y substituciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula estructural I:



en el que:

X se selecciona de:

- 10
- (1) hidroxi,
 - (2) NH_2 ,
 - (3) metilo, y
 - (4) metoxi;

R^2 y R^3 cada uno se selecciona independientemente de:

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) metilo,
 - (3) fluoro,
 - (4) hidroxilo, y
 - (5) trifluorometilo,

con la condición de que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno cuando X es hidroxi, $-\text{NH}_2$, o metoxi;

R^8 se selecciona de:

- 20
- (1) R^{15} ,
 - (2) hidrógeno,
 - (3) halógeno,
 - (4) metilo,
 - (5) $-\text{CF}_3$,
 - (6) ciano, y
 - (7) SO_2CH_3 ;
- 25

R^9 se selecciona de:

- (1) R^{15} ,

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

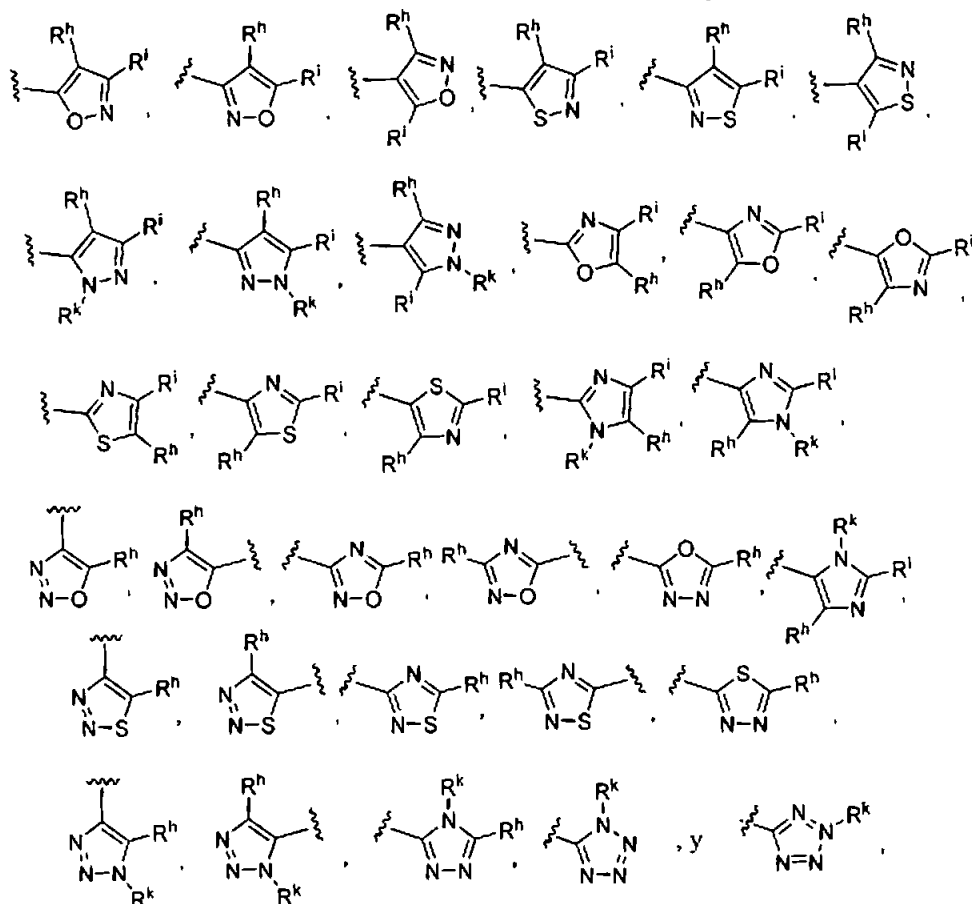
5 R¹⁰ se selecciona de:

- (1) R¹⁵,
- (2) hidrógeno,
- (3) fluoro,
- (4) cloro,
- (5) -CF₃,
- (6) ciano, y
- (7) metilo;

10

con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, y R¹⁰ sea R¹⁵;

cada R¹⁵ es un anillo heterocíclico insaturado de 5 miembros que se selecciona de:



15

cada R^h se selecciona independientemente de:

- (1) -H,
- (2) -OH,

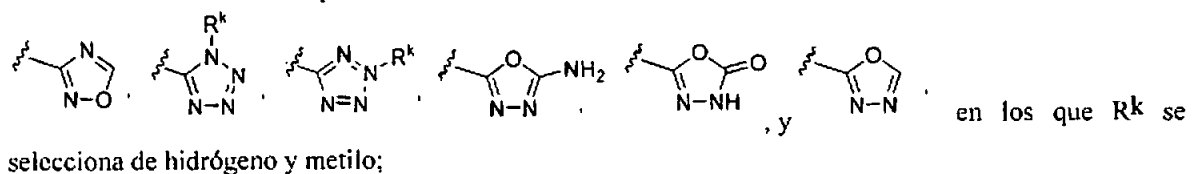
- (3) -SH,
 (4) -NH₂,
 (5) alquilo C₁₋₃, y
 (6) -CF₃;
- 5 cada Rⁱ se selecciona independientemente de:
- (1) -H,
 (2) -OH,
 (3) -SH,
 (4) -NH₂,
 10 (5) alquilo C₁₋₃, y
 (6) -CF₃;
- cada R^k se selecciona independientemente de:
- (1) -H, y
 (2) alquilo C₁₋₃;
- 15 n se selecciona de 0, 1, y 2;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- X es metilo
- 20 R² se selecciona de:
- (1) hidrógeno,
 (2) fluoro,
 (3) metilo, e
 (4) hidroxilo;
- 25 R³ se selecciona de metilo, e hidroxilo;
 R⁸ se selecciona de:
- (1) R¹⁵,
 (2) fluoro, y
 (3) ciano;
- 30 R⁹ se selecciona de:
- (1) R¹⁵,
 (2) hidrógeno, y
 (3) ciano;
- R¹⁰ se selecciona de:
- 35 (1) R¹⁵,
 (2) hidrógeno,
 (3) cloro, y

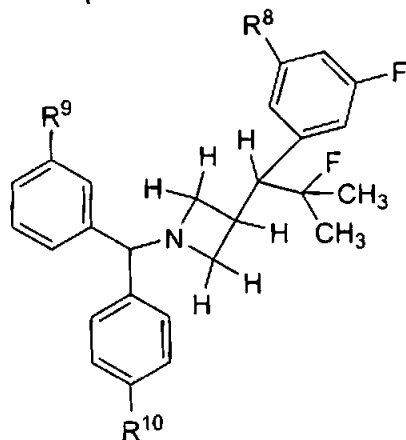
(4) ciano;

cada R^{15} se selecciona independientemente de:



5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

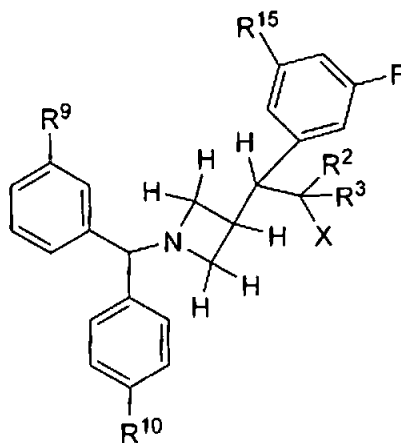


en el que sólo uno de R^8 , R^9 , y R^{10} es R^{15} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

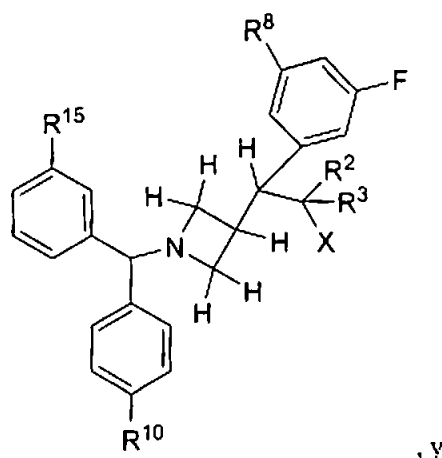
10

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

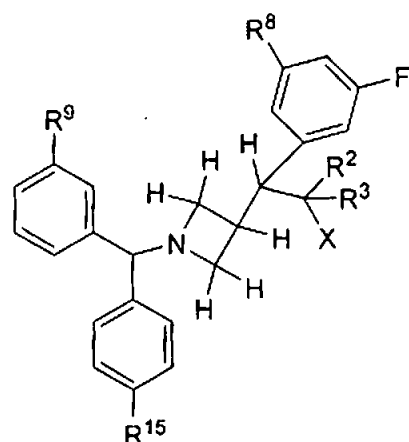
(a)



(b)



(c)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

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

- (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]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo,
- (2) 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,
- (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,
- (4) 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,
- (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,
- (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,

- (7) 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo,
- (8) 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,
- 5 (9) 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol,
- (10) 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol,
- (11) 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol,
- 10 (12) 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo,
- (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,
- (14) 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo,
- 15 (15) 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo,
- (16) 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,
- 20 (17) 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,
- (18) 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo,
- (19) 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,
- 25 (20) 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,
- (21) 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,
- 30 (22) 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,
- (23) 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,
- (24) 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,
- 35 (25) 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,

(26) 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,

(27) 4-((S)-{3-[(1S)-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,

5 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

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.

10

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 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.

15

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.

20

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.

25

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

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-23-360
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

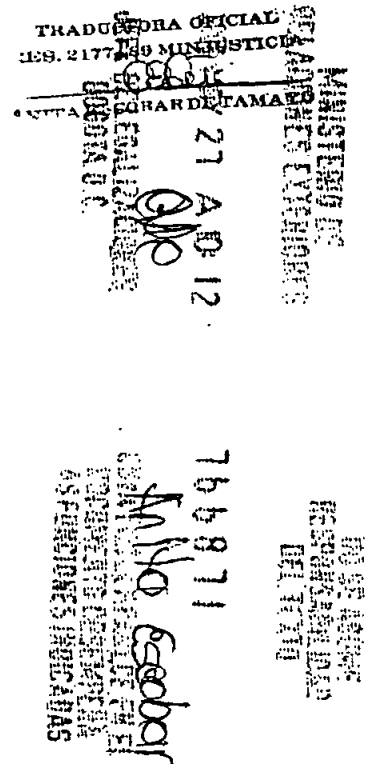
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Gabriele B Crowley
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Gabriele B Crowley, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 19 de mayo de 2008
 7. por R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
 8. No. A327590
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey



COLOMBIA

[illegible]

Yo, DENSE MARKOWSKI, por el presente juro que la fotocopia adjunta de: Cesión y Acuerdo de los EE.UU., Caso No. 22096S, llamada "DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS", es una copia fiel, correcta y completa del documento original para el cual tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

DENISE MARKOWSKI

ASOCIADA II AL PERSONAL

Suscrito y juramentado ante mí, este día 5 de marzo de 2008.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 22096S

Hay un sello repujado.

Gabriele B. Crowley

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 14 de noviembre de 2012

95

PATENTE

Número de Expediente del Apoderado 22096S

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

Solicitud PCT No. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Robert K. Baker, Jeffrey J. Hale, Shouwu Miao y Kathleen M. Rupprecht

de 92 Kenilworth Boulevard, Cranford, NJ 07016; 233 Hazel Avenue, Westfield, NJ 07090; 925 Prestwick Way, Edison, NJ 08820; 710 Springfield Avenue, Cranford, NJ 07016, respectivamente

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., Inc. una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

DERIVADOS DE 3-ALQUILAZETIDINA SUSTITUIDOS CON HETEROCICLOS

descrito en una solicitud de Patente que tiene Número de Expediente del Apoderado 22096PVS y en la solicitud(es) No. Serial 60/740.183 presentada el 11/28/2005; No. Serial presentada el ; No. Serial presentada el

(si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dicha solicitud de Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad sobre ello.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean expedidas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo pleno poder para traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Este documento puede ser ejecutado en cualquier número de copias, cada una de las cuales así ejecutada constituirá un original, pero todas dichas copias en conjunto constituirán pero uno y el mismo documento.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Catherine D. Fitch, o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK & CO., Inc., para insertar el No. Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, New Jersey, este día 18 de enero de 2006.

(firma: ilegible)

Robert K. Baker

(firma: ilegible)

Jeffrey J. Hale

(firma: ilegible)

Shouwu Miao

(firma: ilegible)

Kathleen M. Rupprecht

Estado de New Jersey)

Condado de Union) ss.

Comparecieron personalmente ante mí las personas anteriormente nombradas Robert K. Baker, Jeffrey J. Hale, Shouwu Miao y Kathleen M. Rupprecht a quienes conozco y quien sé que es la persona(s) que ejecutó el instrumento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 18 de enero de 2006.

Anita G. Brown
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 4/6/2009

(firma: ilegible)
Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de mayo de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo. Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

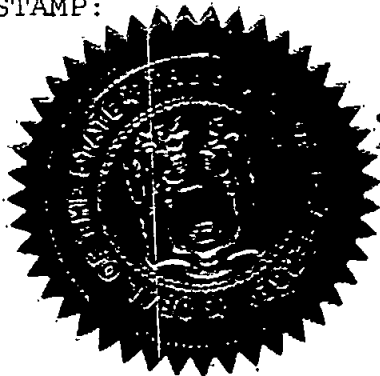
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 19TH DAY OF MAY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A327590
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



COLOMBIA

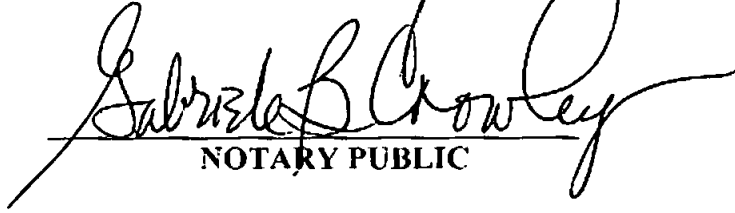
STATE OF NEW JERSEY)
)SS:
COUNTY OF UNION)

I, **DENISE MARKOWSKI**, hereby swear that the attached photocopy of:
U.S. Assignment and Agreement, Case No. 22096S, entitled " HETEROCYCLE-
SUBSTITUTED 3-ALKYL AZETIDINE DERIVATIVES " is a true, correct, and
complete copy of the original document for which I have custodial responsibility.



DENISE MARKOWSKI
STAFF ASSOCIATE II

Subscribed and sworn to before me this 5th day of March, 2008.



NOTARY PUBLIC

Foreign Case No.: 22096S

GABRIELE B. CROWLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 14, 2012

Attorney Docket Number 22096S

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, **ROBERT K. BAKER, JEFFREY J. HALE, SHOUWU MIAO, and KATHLEEN M. RUPPRECHT**

of **92 KENILWORTH BOULEVARD, CRANFORD, NJ 07016; 233 HAZEL AVENUE, WESTFIELD, NJ 07090; 295 PRESTWICK WAY, EDISON, NJ 08820; 710 SPRINGFIELD AVENUE, CRANFORD, NJ 07016**, respectively,

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

HETEROCYCLE-SUBSTITUTED 3-ALKYL AZETIDINE DERIVATIVES

described in an application for Patents having Attorney Docket Number **22096PVS** and in application(s) Serial No. **60/740,183** filed on **11/28/2005** ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

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

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

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

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

This document may be executed in any number of counterparts, each of which so executed shall be deemed to be an original, but all such counterparts shall together constitute but one and the same document.

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

PATENT

Attorney Docket Number 22096S

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

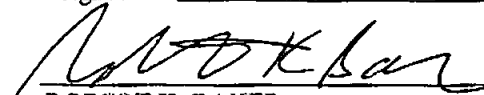
U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

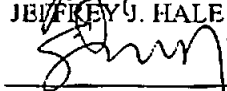
PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

Signed at RAHWAY, NJ this 18th day of January, 2006.


ROBERT K. BAKER


JEFFREY J. HALE

 缪守武
SHOUWU MIAO


KATHLEEN M. RUPPRECHT

STATE OF NEW JERSEY _____

County of UNION _____

} SS.

Personally appeared before me the above-named ROBERT K. BAKER, JEFFREY J. HALE, SHOUWU MIAO, and KATHLEEN M. RUPPRECHT

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 18th day of January, 2006.


Notary Public

ANNA G. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 4/1/2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054154- -00000-0000

Fecha: 2008-05-28 15:50:08 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

ocio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 42
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 28-05-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 104

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO

REFERENCIA	Radicación No.	8 54154
	Solicitud internacional	PCT/US2006/045328
	Fecha inicio fase nacional	28/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6369
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

19 JUL 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall