



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 376**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 515/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07826034 .6**
96 Fecha de presentación : **15.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2069332**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Compuestos de azetidina como antagonistas del receptor de orexina.**

30 Prioridad: **15.08.2006 PCT/IB2006/052814**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2011

73 Titular/es: **ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.**
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es: **Aissaoui, Hamed;**
Boss, Christoph;
Gude, Markus;
Koberstein, Ralf y
Sifferlen, Thierry

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 376 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de azetidina como antagonistas del receptor de orexina

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de azetidina de la fórmula (I) y a su uso como sustancias farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I), y especialmente a su uso como antagonistas del receptor de orexina.

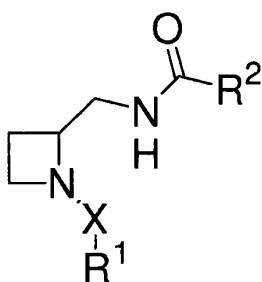
Las orexinas (orexina A o OX-A y la orexina B o OX-B) son neuropéptidos novedosos encontrados en 1998 por dos grupos de investigación, la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas son producidas en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a los receptores acoplados a la proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor de orexina 1 (OX₁) es selectivo para OX-A, y el receptor de orexina 2 (OX₂) es capaz de unirse a las orexinas OX-A así como OX-B. Se encontró que las orexinas estimulan el consumo alimenticio en las ratas, sugiriendo un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento de la alimentación (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585). Por otra parte, también se observó que las orexinas regulan los estados del sueño y de vigilia, abriendo enfoques terapéuticos potencialmente novedosos a la narcolepsia así como al insomnio y otros trastornos del sueño (Chemelli R.M. y col., Cell, 1999, 98, 437-451).

Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patología tales como trastornos distímicos, del humor, psicóticos y de ansiedad; la diabetes y los trastornos del gusto, del sabor, de la alimentación, o el comportamiento hacia la bebida; las enfermedades hipotalámicas; ritmos circadianos y biológicos alterados, alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como los trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; apnea del sueño; narcolepsia, insomnios idiopáticos; parasomnios; hipertrofia prostática benigna; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones del sistema de orexina general.

La presente invención proporciona derivados de azetidina, que son antagonistas diferentes de los péptidos de los receptores de orexina humana. Estos compuestos son en particular de uso potencial en el tratamiento por ejemplo de los trastornos de la alimentación, los trastornos en el comportamiento hacia la bebida, trastornos del sueño, o las disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Los derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de orexina se describen en el documento WO 01/96302. Se ha descrito un compuesto de azetidina como antagonista del receptor 1 de la hormona concentradora de la melanina en Muchmore S. W. y col. Chemical Biology & Drug Design 2006, 67, 2, 174-176. La presente invención describe por primera vez los compuestos de azetidina como antagonistas de orexina.

i) un primer aspecto de la invención consiste de derivados de azetidina de la fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que:

X representa C(O) o SO₂;

R¹ representa arilo, en el que el arilo no está sustituido, o está mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi;

o R¹ representa heteroarilo (especialmente heteroarilo de cinco miembros) en el que el heteroarilo no está sustituido,

o está mono, di, o trisustituido (especialmente mono, o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R² representa arilo, en el que el arilo no está sustituido, o está mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴;

R² representa heteroarilo, en el que el heteroarilo está no sustituido, o está mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴;

o R² representa heterociclilo, en el que el heterociclilo significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo no aromático, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en donde el heterociclilo no está sustituido, o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄) u oxo;

R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración Z o E a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden prepararse de una manera conocida para una persona experta en la técnica.

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un solo compuesto, sal o similar.

Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de la fórmula (I) se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, cuando sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases, orgánicas o inorgánicas, no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs" *Int. J. Pharm.* (1986) 33, 201-217.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de varios restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen uniformemente a lo largo de la especificación y reivindicaciones, a menos que otra definición establecida expresamente proporcione una definición más amplia o reducida.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo (C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. Son preferentes metilo y etilo. El más preferente es el metilo.

El término "alcoxi (C₁₋₄)", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil (C₁₋₄)-O-, en el que el término "alquilo (C₁₋₄)" tiene el significado dado previamente tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Son preferentes metoxi y etoxi. El más preferente es el metoxi.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Es preferente un grupo fenilo. El grupo arilo no está sustituido, o está mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En el caso de que R¹ represente "arilo", el término significa preferentemente los grupos mencionados anteriormente que no están sustituidos, o están mono, di, o trisustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi. Especialmente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄),

alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Ejemplos de grupos arilo que se usan para el sustituyente R¹ son bifenilo (especialmente bifen-2-ilo), 2-trifluorometoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-trifluorometil-fenilo, naftalen-1-ilo, 2'-fluoro-bifen-2-ilo, 3'-fluoro-bifen-2-ilo, 4'-fluoro-bifen-2-ilo, 2'-metil-bifen-2-ilo, 3'-metil-bifen-2-ilo, 4'-metil-bifen-2-ilo, 3',4'-dimetil-bifen-2-ilo, y 3'-trifluorometil-bifen-2-ilo. Ejemplos preferentes son bifen-2-ilo, 2'-fluoro-bifen-2-ilo, 3'-fluoro-bifen-2-ilo, 4'-fluoro-bifen-2-ilo, 2'-metil-bifen-2-ilo, 3'-metil-bifen-2-ilo, 4'-metil-bifen-2-ilo, 3',4'-dimetil-bifen-2-ilo, y 3'-trifluorometil-bifen-2-ilo. Los ejemplos más preferentes son bifen-2-ilo, y 3',4'-dimetil-bifen-2-ilo.

En el caso de que R² represente "arilo" el término significa preferentemente los grupos mencionados anteriormente que no están sustituidos, o están mono, di, o trisustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, y C(O)NR³R⁴ (preferentemente los sustituyentes se seleccionan de entre alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno). Ejemplos de los grupos arilo que se usan para el sustituyente R² son 3-cloro-2-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, o 2-bromo-5-metil-fenilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico, de 5 a 10 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, hidrógeno y azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo e imidazo[2,1-b]tiazol. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente no están sustituidos, o están mono, di, o trisustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En el caso de que R¹ represente "heteroarilo", el término significa preferentemente un anillo aromático monocíclico de cinco elementos que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo como se utilizan para el sustituyente R¹ son oxazolilo y tiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente como se utilizan para el sustituyente R¹ no están sustituidos, o están mono, di, o trisustituidos (preferentemente mono o disustituidos; más preferentemente disustituidos) en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₄)alcoxi, trifluorometoxi, -NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴, y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido (preferentemente fenilo mono o disustituido) en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₄)alcoxi, halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En el caso de que R² represente "heteroarilo", el término significa los grupos mencionados anteriormente, preferentemente significa un anillo aromático bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo que se usan como sustituyente R² son indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, cinolinilo, o imidazo[2,1-b]tiazolilo (especialmente imidazo[2,1-b]tiazolilo). Los ejemplos particulares de tales grupos heteroarilo que se usan como sustituyente R² son indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-7-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-7-ilo, bencisoxazol-3-ilo, bencisoxazol-4-ilo, bencisoxazol-7-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-7-ilo, benzoxadiazol-4-ilo, benzoxadiazol-7-ilo, benzotiofen-3-ilo, benzotiofen-4-ilo, benzotiofen-7-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-7-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, benzoisotiazol-4-ilo, benzoisotiazol-7-ilo, benzotiadiazol-4-ilo, benzotiadiazol-7-ilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-7-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente que se usan como sustituyente R² no están sustituidos, o están mono, di, o trisustituidos (preferentemente no sustituidos o monosustituidos), seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, y C(O)NR³R⁴ (son preferentes el alquilo (C₁₋₄) y halógeno, siendo más preferente el alquilo (C₁₋₄)).

El término "heterociclilo", solo o en combinación, significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo no aromático saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno y nitrógeno. Los ejemplos de los grupos heterociclilo que se usan como sustituyente R² son 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4H-benzo[1,3]dioxinilo, cromanilo, y cromenilo (especialmente 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo). Los grupos heterociclilo mencionados anteriormente no están sustituidos, o están monosustituidos con alquilo (C₁₋₄) u oxo. Los grupos 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4H-benzo[1,3]dioxinilo, cromanilo y cromenilo no están preferentemente sustituidos.

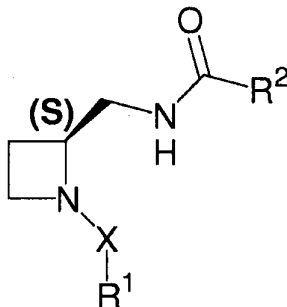
El término "NR³R⁴" significa, por ejemplo, NH₂ o N(CH₃)₂ (especialmente NH₂).

El término "N(R³)C(O)R⁴" significa, por ejemplo, N(CH₃)C(O)CH₃.

El término "C(O)NR³R⁴" significa, por ejemplo, C(O)N(CH₃)₂.

ii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con la realización i) en la que el resto de azetidina tiene la configuración (S):

5



10

iii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con las realizaciones i) o ii), en la que

X representa C(O).

15 iv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que

R¹ representa arilo, en el que el arilo no está sustituido, o está mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ o fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi.

20

v) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que

R¹ representa heteroarilo (especialmente heteroarilo de 5 miembros), en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono, di, o trisustituido (especialmente mono, o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di, o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi.

25

30 vi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que

R¹ representa arilo monosustituido, en donde el sustituyente es seleccionado del grupo que consiste en alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y fenilo no sustituido, o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo (es preferente el alquilo (C₁₋₄)); o

35

R¹ representa heteroarilo de cinco miembros disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), -NH₂ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido (preferentemente fenilo mono o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi (preferentemente de entre alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo).

40

vii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi) en la que

R² representa heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴; o

45

R² representa heterociclilo, en el que heterociclilo significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo no aromático saturado o no saturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno y nitrógeno, en el que el heterociclilo no está sustituido, o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄) u oxo.

viii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que

R^2 representa heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^3R^4 , $N(R^3)C(O)R^4$ y $C(O)NR^3R^4$.

ix) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vi), en la que

R^2 representa heterociclilo, en el que heterociclilo significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo no aromático saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno y nitrógeno, en el que el heterociclilo no está sustituido, o está monosustituido con alquilo (C_{1-4}) u oxo.

x) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv), en la que

R^2 representa heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), y halógeno; o

R^2 representa heterociclilo, en el que heterociclilo significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo no aromático, saturado o no saturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno y nitrógeno, en el que el heterociclilo no está sustituido, o está monosustituido con alquilo (C_{1-4}) u oxo.

xi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), en la que

R^1 representa arilo o heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes están seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), trifluorometoxi, NR^3R^4 , $N(R^3)C(O)R^4$, $C(O)NR^3R^4$ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi; y

R^2 representa arilo o heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR^3R^4 , $N(R^3)C(O)R^4$ y $C(O)NR^3R^4$.

xii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv) y vii) a xi), en la que, en el caso de que R^1 represente arilo, el arilo es fenilo monosustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alcoxi (C_{1-4}), trifluorometoxi y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi (especialmente el sustituyente es fenilo no sustituido, o fenilo mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre alquilo (C_{1-4}), halógeno y trifluorometilo).

xiii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv) y vii) a xi), en la que, en el caso de que R^1 represente arilo, el arilo es fenilo monosustituido, en el que el sustituyente es fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi (especialmente el sustituyente es fenilo no sustituido, o fenilo mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de metilo).

xiv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) hasta iv) y vi) a xi), en la que, en el caso de que R^1 represente arilo, el arilo es fenilo que está monosustituido en la posición 2, en el que el sustituyente es fenilo no sustituido, o fenilo mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), halógeno y trifluorometilo (especialmente el sustituyente es fenilo no sustituido, o fenilo mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de metilo).

xv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iv) y vi) a xi), en donde, en el caso de que R^1 represente arilo, dicho arilo es un grupo seleccionado de entre bifen-2-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-trifluorometil-fenilo, naftalen-1-ilo, 2'-fluoro-bifen-2-ilo, 3'-fluoro-bifen-2-ilo, 4'-fluoro-bifen-2-ilo, 2'-metil-bifen-2-ilo, 3'-metil-bifen-2-ilo, 4'-metil-bifen-2-ilo, 3',4'-dimetil-bifen-2-ilo, y 3'-trifluorometil-bifen-2-ilo.

xvi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii), v) y vii) a xv) en la que, en el caso de que R^1 represente heteroarilo, dicho heteroarilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido (preferentemente mono o disustituido; más preferentemente

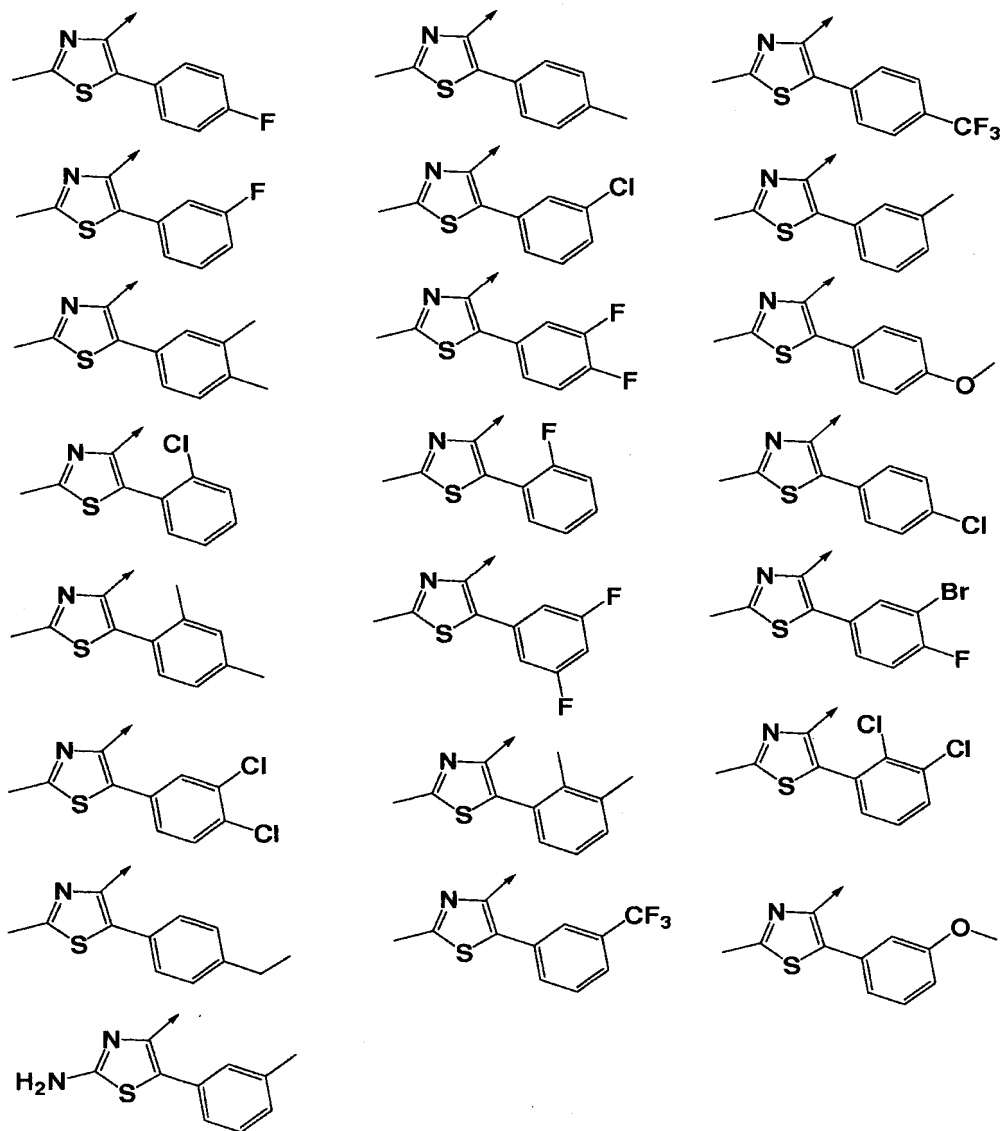
disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido (preferentemente mono o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi (preferentemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo).

5 xvii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xv), en el que en el caso de que R¹ represente heteroarilo, dicho heteroarilo es tiazolilo que está disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo (C₁₋₄) y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido (preferentemente mono o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

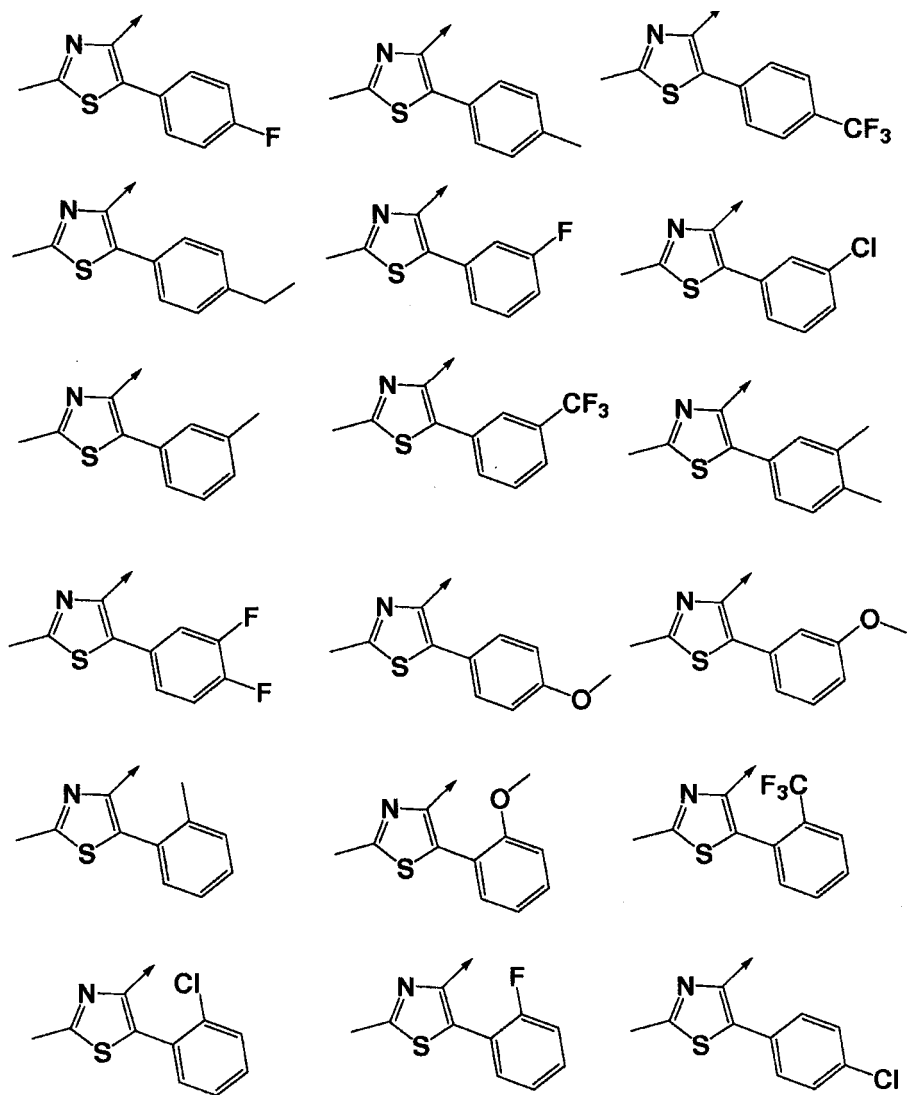
10 xviii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xv), en la que, en el caso de que R¹ represente heteroarilo, dicho heteroarilo es tiazolilo que está disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido (preferentemente mono o disustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, flúor y trifluorometilo.

15 xix) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xv) en la que, en el caso de que R¹ represente heteroarilo, el heteroarilo es tiazol-4-ilo, que está disustituido en las posiciones 2 y 5, en el que el sustituyente en la posición 2 se selecciona de entre alquilo (C₁₋₄) y -NH₂ y el sustituyente en la posición 5 es fenilo no sustituido, o está mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi (preferentemente alquilo (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo).

20 xx) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xv), en la que, en el caso de que R¹ represente heteroarilo, el heteroarilo es un grupo seleccionado de entre:



xxii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a iii) y v) a xv), en la que, en el caso de que R¹ represente heteroarilo, dicho heteroarilo es un grupo seleccionado de entre:



xxxii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii) y x) a xxi), en la que, en el caso de que R^2 represente heteroarilo, dicho heteroarilo no está sustituido, o está mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre halógeno (especialmente cloro) y alquilo (C_{1-4}) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo (C_{1-4})).

xxiii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii) y x) a xxi), en la que, en el caso de que R^2 represente heteroarilo, dicho heteroarilo no está sustituido, o está monosustituido con metilo.

xxiv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii) y x) a xxi), en la que, en el caso de que R^2 represente heteroarilo, dicho heteroarilo es un grupo seleccionado de entre benzofuran-4-ilo, 2-metil-benzofuran-4-ilo, 2-metil-benzofuran-3-ilo, benzoxazol-4-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 6-cloro-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 3-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-2-ilo, 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 3-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo.

xxv) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii) y x) a xxi), en la que, en el caso de que R^2 represente heteroarilo, dicho heteroarilo es un grupo seleccionado de entre benzofuran-4-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 6-cloro-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo y 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo (preferentemente benzofuran-4-ilo y 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo; más preferentemente 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo).

xxvi) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii), ix), x) y xii) a xxv), en la que, en el caso de que R^2 represente heterocicliilo, dicho heterocicliilo es un grupo seleccionado de entre 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-

dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo, croman-8-ilo, croman-5-ilo y 2H-cromen-5-ilo.

xxvii) Una realización adicional de la invención se refiere a derivados de azetidina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a vii), ix), x) y xii) a xxv), en la que, en el caso de que R² represente heterociclilo, el heterociclilo es un grupo seleccionado de entre 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, croman-8-ilo, croman-5-ilo, y 2H-cromen-5-ilo, (especialmente 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo y 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo).

xxviii) Los ejemplos de los derivados de azetidina de la fórmula (I) de acuerdo con la realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

[1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

[1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

{1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil}-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

[1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(3-trifluorometil-benzoil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

[1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

{1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

{1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

{1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

- {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 {1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-cromen-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzooxazol-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-3-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-3-carboxílico;
- 25 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]-tiazol-6-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- 30 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]-tiazol-6-carboxílico;
- 35 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;

- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido croman-5-carboxílico;
- 5 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido croman-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {1-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 {1-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico; y
- [1-(naftalen-1-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico.
- xxix) En otra realización, los ejemplos de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:
- [1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-benzofuran-4-carboxílico;
- 20 [1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 30 [1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metoxi-benzoil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- 35 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 {1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-

- carboxílico;
- {1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 [1-(3-trifluorometil-benzoil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-benzofuran-4-carboxílico;
- 25 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 30 {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 {1-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 {1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 45 {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

- {1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {1-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 {1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-2H-cromen-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-2H-cromen-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-benzooxazol-4-carboxílico;
- 30 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzooxazol-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-benzofuran-3-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-3-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-2-metil-benzofuran-3-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-2-metil-benzofuran-3-carboxílico;
- 35 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- 40 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;

- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- 5 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- 15 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [1-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- 30 [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- 35 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- 40 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-croman-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-croman-5-carboxílico;

- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-croman-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-croman-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- 5 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {1-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 15 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3-metil-benzooxazol-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3-metil-benzooxazol-4-carboxílico;
- 20 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2R)-3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 {1-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico; y
- [1-(naftalen-1-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico.
- Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.
- 30 Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), mediante la mezcla de uno o más ingredientes de acuerdo con la fórmula (I) con un vehículo de una manera conocida *per se*.
- 35 La producción de composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera familiar para cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª. edición (2005) parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración farmacéutica junto con vehículos sólidos o
- 40 líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados, y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.
- La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I).
- 45 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos incluyendo la depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectiva, todos los tipos de trastornos maniaco depresivos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia por desilusión, trastornos

de ajuste y todos los grupos de trastornos de la personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de la ansiedad que incluyen ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ataques de pánico, todos los tipos de ansiedad fóbica y abstinencia; ansiedad por separación; todos los usos, abusos, seguimiento y reinstalación de sustancias psicoactivas; todos los tipos de adicciones psicológicas y físicas, trastornos disociativos incluyendo síndromes de personalidades múltiples y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductora; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; riesgo anestésico incrementado, sensibilidad anestésica; disfunciones hipotalámicas-adrenales; ritmos biológicos y circadianos alterados; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, incluidos dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; apnea del sueño, narcolepsia, síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todos los tipos de insomnios y parasomnios idiopáticos; trastornos de los programas de sueño-vigilia, incluidos trastornos por el cruce de husos horarios; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en los trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales de envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retraso mental grave; discinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos de movimiento, discinesias espontáneas e inducidas por medicamentos; trastornos neurodegenerativos, incluidas las enfermedades de Huntington, de Creutzfeld-Jacob, de Alzheimer, y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson, síndrome de Cushing, lesiones traumáticas; traumatismo la médula espinal; traumatismo de la cabeza; hipoxia perinatal; pérdida de la audición; tinnitus; enfermedades desmielinantes; enfermedades de los nervios de la espina dorsal y del cráneo; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos epilépticos; ausencia típica; ataques parciales y generalizados complejos; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y dolores de cabeza; trastornos del dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad mejorada o exagerada al dolor tal como la hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor por quemadura, dolor facial atípico, dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor dental; dolor relacionado con la infección, por ejemplo por VIH; dolor post-quimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor post-operativo; neuralgia; osteoartritis; condiciones asociadas con dolor visceral tal como síndrome de intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos incluyendo anoxia cerebral; neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación o de la bebida, trastornos somatoformes incluyendo hipocondriasis; vómitos/náuseas; émesis; discinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman, (anosmia), tolerancia alterada a la glucosa; discinesias de la motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas, enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, convulsiones febriles, deficiencia del crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma de basófilos; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores del cerebro; adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de la próstata; cáncer endometrial, de mama, del colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de la fertilidad, anormalidades de la hormona reproductora, sofocamientos; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea psicogénica o funcional; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos de dermatitis, acné y cistitis, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares, enfermedades del corazón y de los pulmones, insuficiencia cardiaca congestiva y aguda; hipotensión; hipertensión; dislipidemias; hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoartritis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias; enfermedades coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; ataques isquémicos o hemorrágicos; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares incluyendo la hemorragia aracnoidea, ataques isquémicos y hemorrágicos y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer de riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones del sistema de orexina general.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos, del humor, psicóticos y de ansiedad; diabetes y trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación o de la bebida; de las enfermedades hipotalámicas; ritmos circadianos y biológicos alterados, alteraciones del sueño asociadas con las enfermedades tales como las enfermedades neurológicas, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; apnea del sueño; narcolepsia; insomnios idiopáticos; parasomnios; hipertrofia prostática benigna; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones del sistema de orexina general. Los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de las enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la alimentación o de la bebida, todos los tipos de trastornos del sueño, o disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psicóticos y neurológicos.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades que están relacionadas con los receptores de orexina tales como trastornos de la alimentación o trastornos del sueño que comprenden la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados particularmente para el tratamiento o prevención de las enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de los síndromes relacionados con el estrés, del uso y abuso de sustancias psicoactivas, de las disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos de la alimentación o de la bebida.

En otra realización preferente de la invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son particularmente adecuados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de

enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos de la alimentación que comprenden la disfunción metabólica; el control no regulado del apetito, obesidades compulsivas, emeto-bulimia o anorexia nerviosa.

5 El consumo de alimentos modificados patológicamente puede dar como resultado apetito alterado (atracción o aversión hacia los alimentos), equilibrio energético alterado (consumo frente a gasto); percepción alterada de la calidad de los alimentos (cantidad elevada de grasas o carbohidratos, apetencia elevada); disponibilidad alterada de los alimentos (desprivación o dieta no restrictiva) o equilibrio alterado del agua. Los trastornos de la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los otros tipos de consumo excesivo de fluidos.

10 En una realización preferente adicional de la invención, el compuesto de la fórmula (I) puede usarse para la preparación de un medicamento y es particularmente adecuado para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en los trastornos del sueño que comprende todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de sueño excesivo, distonias relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño, síndrome de trastorno por el cruce de husos horarios, síndrome de cambio de trabajo, síndrome de fase del sueño retardada o avanzada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

15 Los insomnios se definen como los que comprenden los trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio debido a la situación (nuevo medio ambiente, ruido) o insomnio a corto plazo debido a estrés; aflicción, dolor o enfermedad. Los insomnios también incluyen los síndromes relacionados con el estrés, incluidos trastornos de estrés pos-traumático, así como otros tipos y subtipos de trastornos de la ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad fóbica y abstinencia; uso, abuso, mantenimiento y reinstalación de sustancias psicoactivas, están definidos como todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de dependencia y tolerancia relacionados.

20

En otra realización preferente de la invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en disfunciones cognitivas que comprenden déficits en todos los tipos de funciones de la atención, del aprendizaje y de la memoria que se presentan de manera crónica o transitoria en la población joven, adulta o anciana, sana, normal, y también que se presentan de manera crónica o transitoria en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

25

En otra realización preferente de la invención, los compuestos de la invención de la fórmula (I) pueden usarse para la preparación de un medicamento y son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en uso y abuso de sustancias psicoactivas, que comprenden todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de dependencia y tolerancia relacionados.

30

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones representada en los esquemas de reacción posteriores en donde X, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se han definido en la descripción de la fórmula (I). Los sustituyentes R y R' que están unidos a un arilo, un fenilo, o un grupo heteroarilo tal como se usan en los esquemas de reacción posteriores, representan los sustituyentes respectivos tal como se han definido para el grupo correspondiente en las definiciones anteriores. Otras abreviaturas utilizadas se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos X, R¹, R², R³ y R⁴ podrían ser incompatibles con el ensamble ilustrado en los esquemas de reacción posteriores y por consiguiente requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los propósitos de esta descripción, se supondrá que tales grupos protectores son los que sean necesarios colocar en su lugar. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables en una manera conocida *per se*.

35

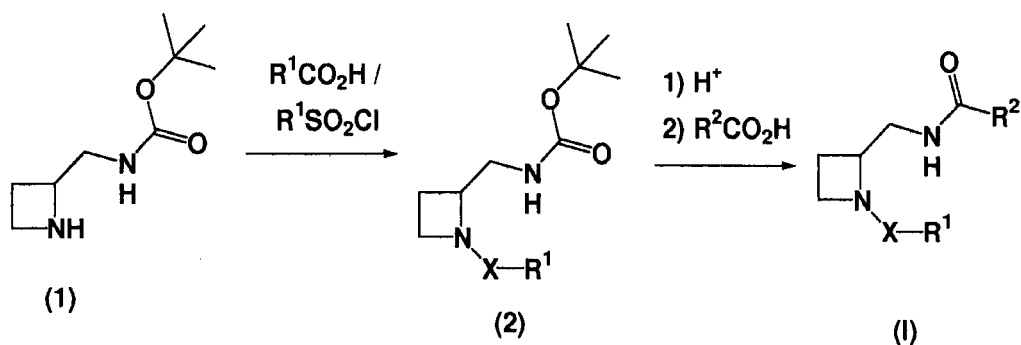
40

45

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de la 2-(N-Boc-aminometil)azetidina (1) disponible comercialmente, con el derivado de ácido carboxílico R¹-CO₂H respectivo, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como PyBOP, dando los compuestos intermedios de amida (2), en donde X representa C(O). Alternativamente, el acoplamiento con el cloruro de sulfonilo R¹-SO₂Cl respectivo, disponible comercialmente, en condiciones de reacción básicas, proporciona los compuestos intermedios de sulfonilamina (2) correspondientes, en donde X representa SO₂. Los compuestos intermedios resultantes (2) se convierten en los compuestos de la fórmula (I) mediante escisión del grupo protector Boc en condiciones ácidas, tales como TFA seguido por la formación de amida con el ácido carboxílico R²-CO₂H respectivo, tal como se muestra en el esquema 1.

50

55

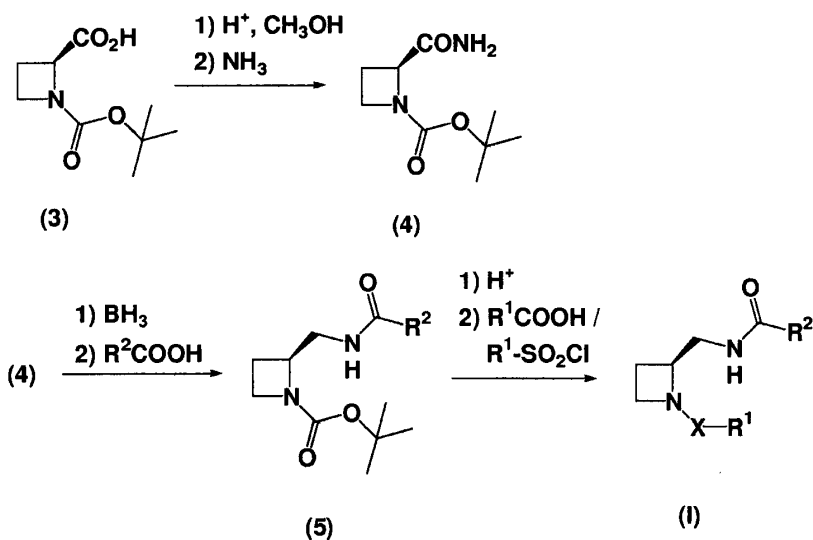


5

Esquema 1: Síntesis de los compuestos de la fórmula (I)

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), especialmente los compuestos de la fórmula (I), en la que el resto de azetidina tiene la configuración (S) pueden prepararse partiendo del ácido (2S)-1-Boc-azetidina-2-carboxílico (3) racémico o enantioméricamente puro, disponible comercialmente, tal como se muestra en el esquema 2.

10



15

20

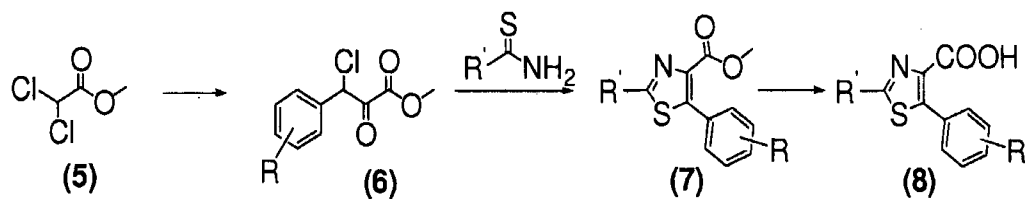
Esquema 2: Síntesis alternativa de los compuestos de la fórmula (I)

La esterificación (3) seguida por el tratamiento con amoníaco en MeOH da como resultado la amida primaria (4). La reducción por reacción con BH_3 en THF seguida por el acoplamiento con el ácido carboxílico R^2-C_2H respectivo en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como TBTU proporciona el compuesto intermedio de amida (5). La escisión subsiguiente del grupo protector Boc en condiciones ácidas seguida por acoplamiento con el derivado de ácido carboxílico R^1-CO_2H respectivo en presencia de un reactivo de unión tal como TBTU, o el cloruro de sulfonilo, R^1-SO_2Cl respectivo en presencia de una base tal como DIEA, proporciona los compuestos deseados de la fórmula (I), tal como se muestra en el esquema 2.

25

30 Preparación de los ácidos carboxílicos R^1-COOH

Los derivados de ácido carboxílico R^1-COOH en los que R^1 representa un derivado de 5-fenil-tiazol-4-ilo están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 3.

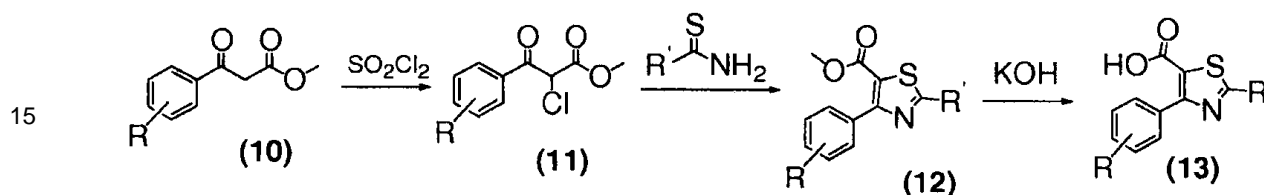


35 Esquema 3: Síntesis de los ácidos carboxílicos R^1-COOH en los que R^1 representa el derivado de 5-fenil-tiazol-4-ilo.

Mediante la reacción del dicloroacetato de metilo (6) con derivados de benzaldehído disponibles comercialmente en presencia de una base tal como KOtBu en un disolvente polar aprótico tal como THF a TA, se obtienen los derivados del éster de ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (7) (Hamamoto H. y col. Tetrahedron Asymmetry 200, 11, 4485-4497).

Los compuestos de la estructura (7) pueden transformarse mediante reacción con tioamidas o tioureas $R^1-C(S)-NH_2$ disponibles comercialmente a TA en disolventes tales como MeCN, proporcionando derivados del éster de ácido tiazol-4-carboxílico (8) (US3282927). Los derivados del éster de ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico (8), siendo $R^1 - NH_2$, pueden transformarse en los compuestos (8), siendo R^1 bromo, por medio de la reacción de Sandmeyer. La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH proporciona los derivados del ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico (9) correspondientes. Los benzaldehídos respectivos están disponibles comercialmente o son bien conocidos en la técnica. Las tioamidas de la fórmula $R^1-C(S)-NH_2$, en las que R^1 representa alquilo (C1-4) están disponibles comercialmente, o, alternativamente, pueden sintetizarse a partir de las carboxamidas disponibles comercialmente con el reactivo de Lawesson.

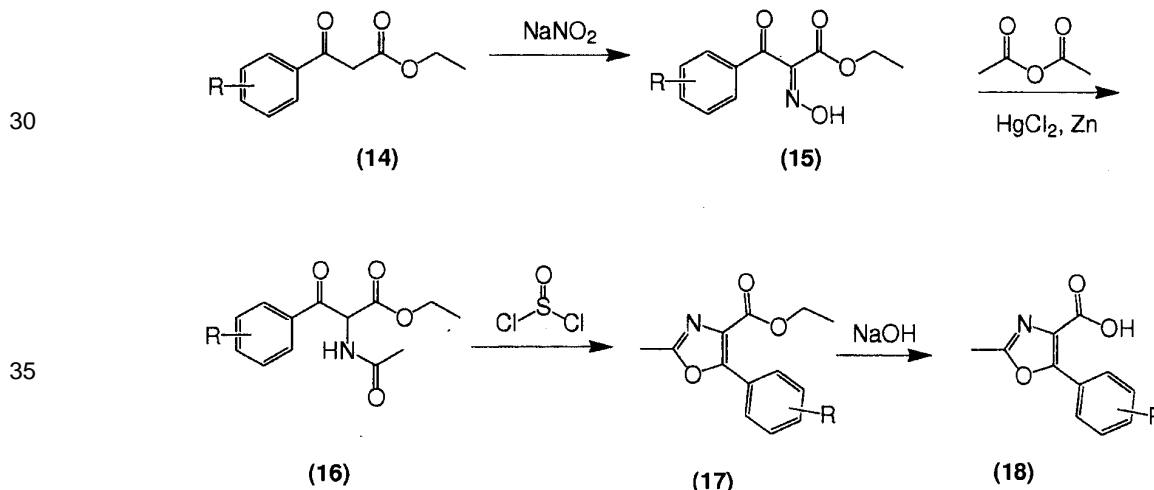
Los derivados de ácido carboxílico R^1-COOH en los que R^1 representa el derivado de 4-fenil-tiazol-5-ilo, están disponibles comercialmente o se sintetizan de acuerdo con el esquema 4.



Esquema 4: Síntesis de los ácidos carboxílicos R^1-COOH en donde R^1 representa un derivado de 4-fenil-tiazol-5-ilo

Sometiendo a reflujo un derivado del éster del ácido 3-oxo-propiónico (10) disponible comercialmente con SO_2Cl_2 en un disolvente tal como $CHCl_3$ se pueden obtener los derivados del éster del ácido 2-cloro-3-oxo-propiónico (11) correspondiente. Los compuestos de la estructura (11) pueden transformarse mediante reacción con tioamidas disponibles comercialmente $R^1-C(S)-NH_2$ a la temperatura de reflujo en disolventes tales como THF en presencia de una base tal como $NaHCO_3$, dando los derivados del éster del ácido tiazol-5-carboxílico (12). La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como KOH en un disolvente tal como etanol proporciona el derivado del ácido 4-fenil-tiazol-5-carboxílico (13) correspondiente.

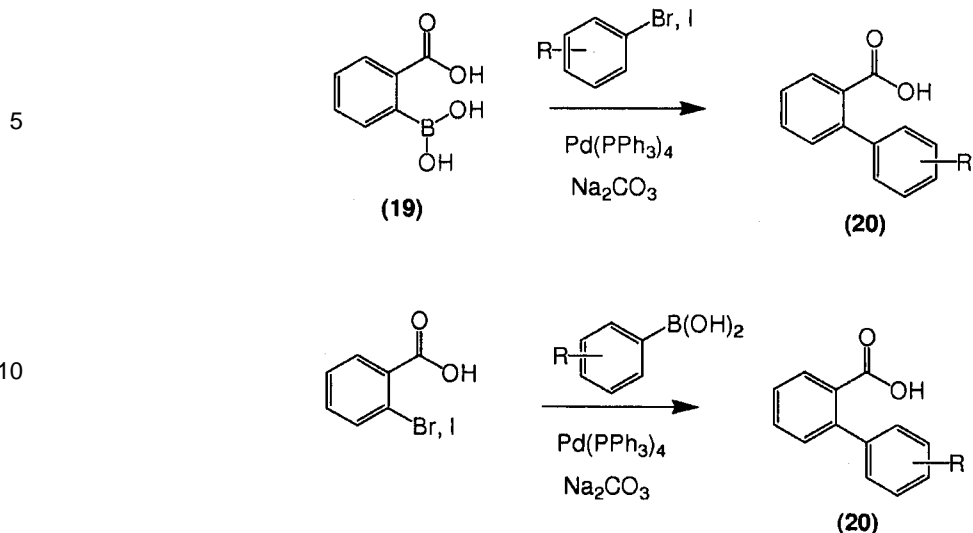
Los derivados del ácido carboxílico R^1-COOH en los que R^1 representa un derivado de 2-metil-5-fenil-oxazol-4-ilo están disponibles comercialmente o se sintetizan de acuerdo con el esquema 5.



Esquema 5: Síntesis de los ácidos carboxílicos R^1-COOH en donde R^1 representa un derivado de 2-metil-5-fenil-oxazol-4-ilo

Mediante reacción de un derivado de éster de ácido 3-oxo-propiónico (14) disponible comercialmente con una solución acuosa de nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como el ácido acético glacial, se puede obtener el derivado de oxima (15) correspondiente. El derivado del éster de ácido 2-acetamido-3-oxo-propiónico (16) puede sintetizarse a partir de los compuestos de la estructura (15) usando anhídrido acético en presencia de un ácido tal como el ácido acético glacial y cantidades catalíticas de cloruros metálicos tales como cloruro de mercurio y cinc en polvo. La ciclización dando el derivado del éster del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico (17) correspondiente, puede lograrse en condiciones deshidratantes tales como con cloruro de tionilo en cloroformo. La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en mezclas de disolventes tales como etanol/agua proporciona el derivado del ácido 2-metil-5-fenil-oxazol-4-carboxílico (18) correspondiente.

Los derivados del ácido carboxílico R^1 -COOH en los que R^1 representa un derivado de bifen-2-ilo están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 6.



Esquema 6: Síntesis de los ácidos carboxílico R^1 -COOH en los que R^1 representa un derivado de bifen-2-ilo

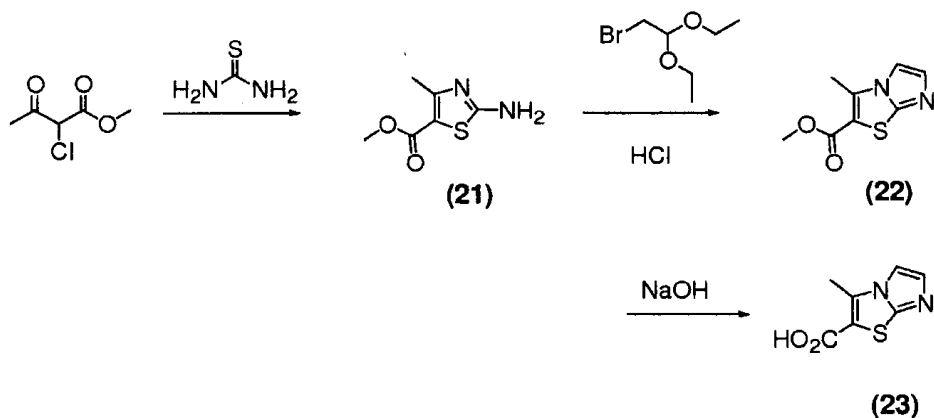
- 15 La reacción de los derivados de ácido (2-carboxifenil)-borónico (19) disponibles comercialmente o los ésteres de los mismos con los bromuros de fenilo o yoduros de fenilo disponibles comercialmente en presencia de un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$ y una base tal como Na_2CO_3 con calentamiento en un disolvente tal como tolueno, dioxano, THF proporciona, después de la saponificación, si es necesario, del éster usando procedimientos conocidos, los derivados del ácido bifenil-2-carboxílico (20) correspondientes. Alternativamente, la reacción del ácido 2-bromo-, o 2-yodo-benzoico disponible comercialmente, o los ésteres del mismo, con los derivados del ácido fenil-borónico disponibles comercialmente, usando las condiciones descritas anteriormente, proporciona los derivados del ácido bifenil-2-carboxílico (20) correspondientes.

Síntesis de los ácidos carboxílicos R^2 -COOH

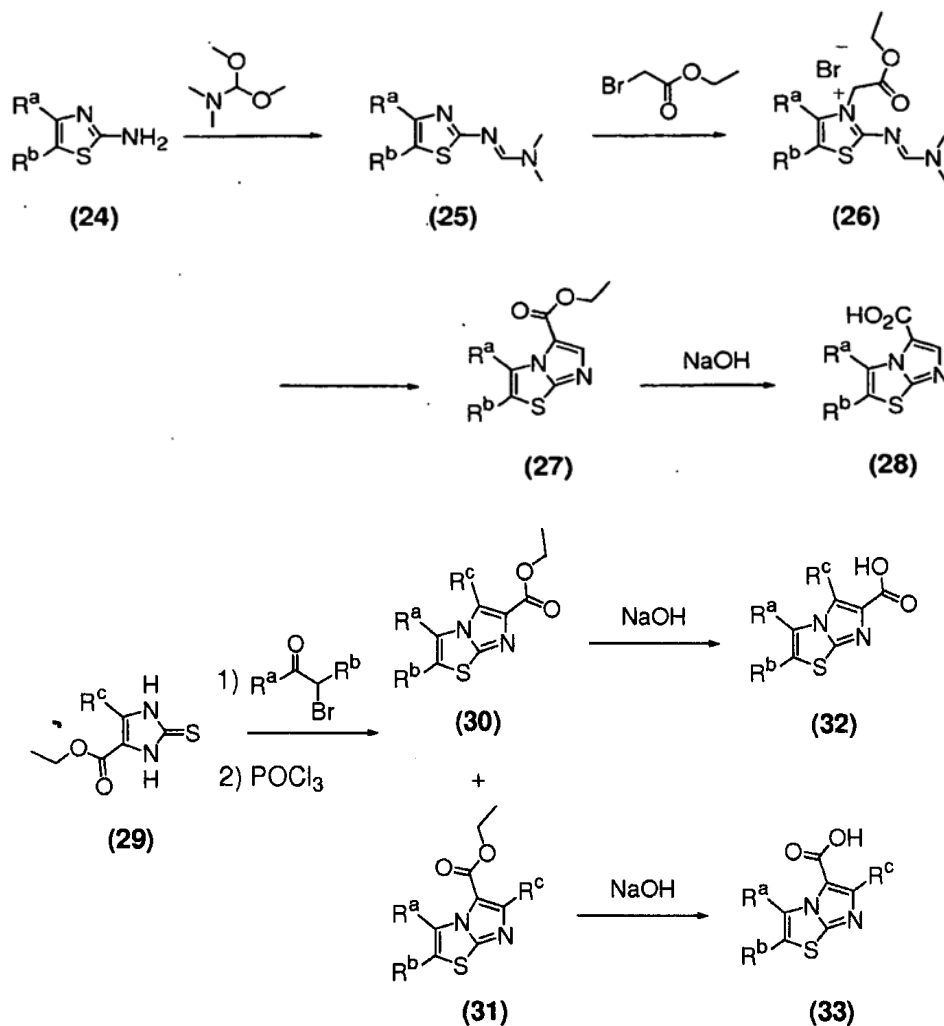
- 25 Los ácidos carboxílicos de la fórmula R^2 -COOH están disponibles comercialmente o son bien conocidos en la técnica (bibliografía, por ejemplo, el documento WO2001/96302; T. Eicher, S. Hauptmann "The Chemistry Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications", 2ª edición 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3).

Los derivados de ácido carboxílico R^2 -COOH que representan un derivado del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico están disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse de acuerdo con la bibliografía de acuerdo con el esquema 7.

- 30 Ruta A



Ruta B



Ruta C

5 **Esquema 7:** Síntesis de los ácidos carboxílicos R²-COOH que representan un derivado de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico

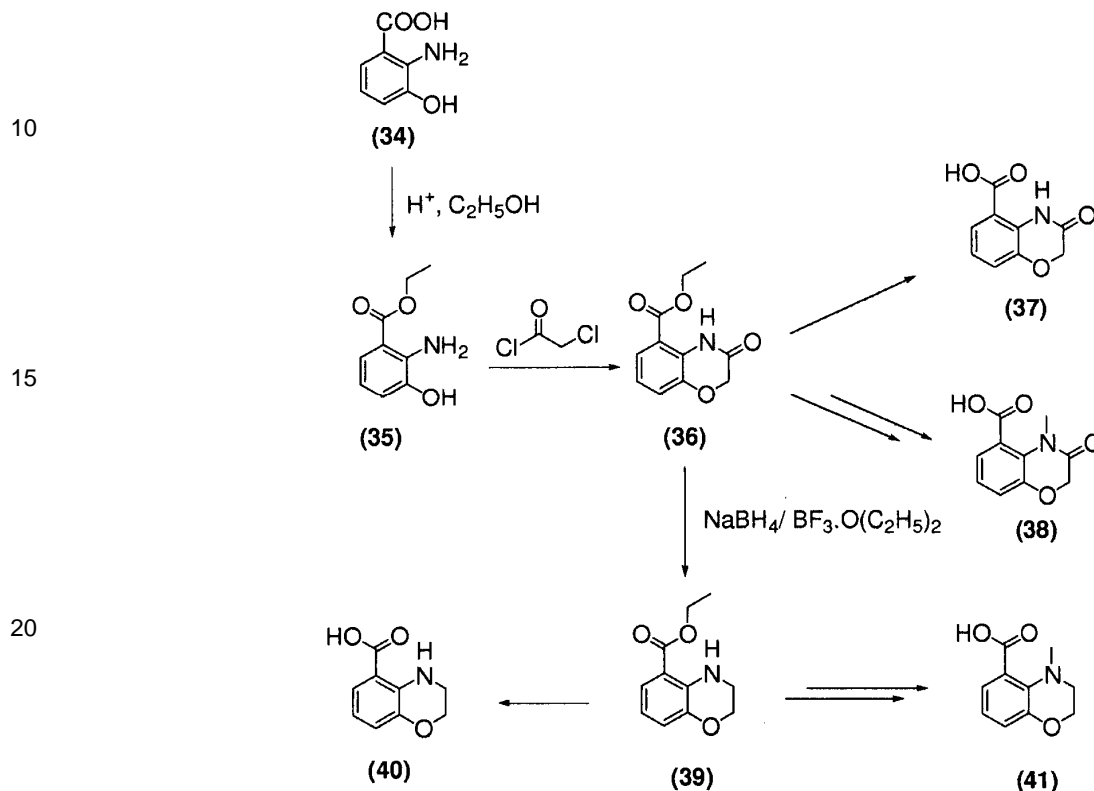
Ruta A: Mediante reacción del éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico disponible comercialmente con tiourea, puede obtenerse el amino-tiazol (21). La transformación al éster (22) puede efectuarse con bromoacetaldehído en condiciones ácidas, que puede generarse *in situ* a partir del dietilacetal del bromoacetaldehído en condiciones ácidas. Después de la saponificación con bases tales como hidróxido de sodio, se puede obtener el ácido deseado (23) (documento WO02/46158).

Ruta B: Mediante el calentamiento de un derivado de aminotiazol disponible comercialmente de estructura (24) con el dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en un disolvente tal como tolueno, se pueden obtener derivados de formamidina (25). Éstos pueden alquilarse con bromoacetato de etilo, proporcionando el bromuro de tiazolilo (26) respectivo que puede ciclarse con bases fuertes tales como DBU, dando el éster (27). La saponificación de la función éster usando los procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como etanol/agua proporciona los derivados del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (28) correspondientes (documentos WO95/29922 y US6191124).

Ruta C: Mediante la reacción de un derivado de 4-etoxicarbonilimidazo-2-tiol (29) con un derivado de bromo-cetona en EtOH seguido por ciclización con POCl₃ para dar una mezcla de los dos derivados del éster regioisomérico (30) y (31) que pueden separarse por FC. La saponificación con una base tal como NaOH en un disolvente tal como etanol/agua proporciona los ácidos imidazo[2,1-b]tiazol carboxílicos deseados (32) y (33) (documentos US4267339 y DE2505068). Los derivados de 4-etoxicarbonilimidazo-2-tiol (29) están disponibles comercialmente o, alternativamente, pueden sintetizarse a partir de las imidazolonas correspondientes, disponibles comercialmente, con el reactivo de Lawesson. Alternativamente, los ácidos de la estructura (33) en donde R^c representa metilo, cloro o trifluorometilo pueden sintetizarse alquilando y ciclizando los compuestos de la estructura (24) con bromoacetona,

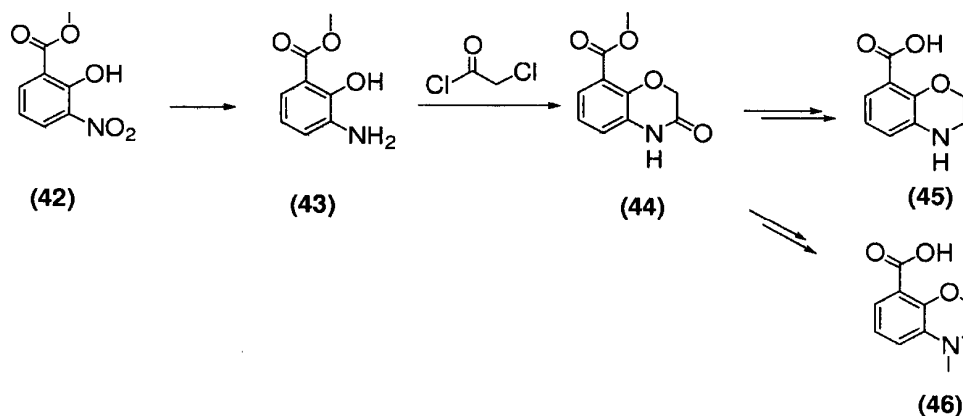
cloroacetaldehído o 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona, respectivamente, seguido por la formilación del imidazo[2,1-b]tiazol obtenido en la posición 5 con POCl_3/DMF y la oxidación del aldehído obtenido dando el ácido carboxílico correspondiente de acuerdo con procedimientos bien conocidos. En el esquema 7, preferentemente, Ra, Rb y Rc representan independientemente hidrógeno o metilo.

- 5 Los derivados del ácido carboxílico $\text{R}^2\text{-COOH}$ que representan un derivado de ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil- o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil-carboxílico están disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse de acuerdo con la bibliografía, de acuerdo con los esquemas 8 y 9.



Esquema 8: Síntesis de los ácidos carboxílicos $\text{R}^2\text{-COOH}$ que representan un derivado del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil o 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil-carboxílico

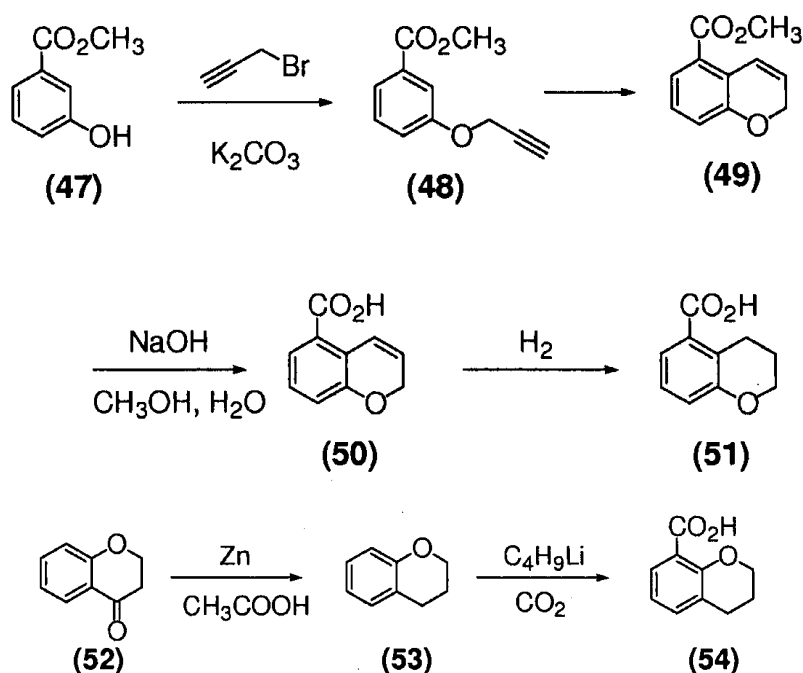
La esterificación del ácido 3-hidroxi-antranílico (34) con ácido sulfúrico concentrado en MeOH proporciona el éster etílico correspondiente (35). La ciclización con cloruro de acetilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como DMF proporciona los derivados de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (36). Los compuestos de la estructura (36) pueden alquilarse opcionalmente con reactivos de alquilación tales como yoduro de metilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 . La saponificación con una base tal como NaOH en un disolvente tal como EtOH/agua proporciona los ácidos correspondientes (37) o (38). La reducción de los compuestos de la estructura (36) con NaBH_4 en presencia de BF_3 -eterato de dietilo proporciona el derivado de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina correspondiente que puede alquilarse y/o saponificarse opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente para proporcionar los ácidos (40) o (41) correspondientes (Kuroita T. y col., Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1996, 44, 4, 756-764).



Esquema 9: Síntesis de los ácidos carboxílicos R²-COOH que representan un derivado del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinil-carboxílico

La hidrogenación de 3-nitrosalicilato de metilo (42) en presencia de un catalizador de paladio proporciona el derivado de anilina (43) que puede ciclarse con cloruro de cloroacetilo tal como se ha descrito anteriormente dando el éster (44). La reducción de los compuestos de la estructura (44) con NaBH₄ en presencia del BF₃-eterato de dietilo proporciona el derivado de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina correspondiente que puede alquilarse y/o saponificarse opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente, proporcionando los ácidos (45) o (46) correspondientes (Kuroita T y col., *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 44, 4, 756-764).

Los derivados del ácido carboxílico R²-COOH que representan un derivado de ácido croman-carboxílico pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 10.



Esquema 10: Síntesis de los derivados del ácido croman-carboxílico

El éster metílico del ácido 3-hidroxi-benzoico (47), disponible comercialmente, se alquila con bromuro de propargilo en presencia de K₂CO₃, dando el éter fenílico (48), que se cicla dando el derivado de cromo (49) calentando a reflujo en N,N-dietilanilina. El éster carboxílico se saponifica mediante tratamiento de (49) con NaOH en MeOH/agua y el derivado de cromo (50) obtenido se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio, dando el ácido (51) deseado. Los derivados del ácido croman-8-carboxílico correspondientes se sintetizan mediante la reducción de 4-cromanona (52), disponible comercialmente, con cinc y ácido acético y la orto-metalación subsiguiente del derivado de cromano intermedio (53) con n-BuLi y la captura con dióxido de carbono, dando el ácido deseado (54).

Siempre que los compuestos de la fórmula (I) se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica; por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna de Regis Wheelk-01(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H, (5-10 μm), una columna Daicel ChiralPak 1A (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como NEt₃, dietilamina, y el eluyente B (hexano) a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Sección experimental

Abreviaturas (tal como se usan en el presente documento):

ac. acuoso

anh. anhidro

Boc terc-butoxicarbonilo

- Boc₂O dicarbonato de di-terc-butilo
- BSA albúmina del suero bovino
- CHO ovarios de hámster chino
- conc. concentrado
- 5 DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCM diclorometano
- DIEA diisopropiletilamina
- DMF N,N-dimetilformamida
- DMSO sulfóxido de dimetilo
- 10 EA acetato de etilo
- eq. equivalente(s)
- ES pulverización electrónica
- éter éter dietílico
- EtOH etanol
- 15 FC cromatografía ultrarrápida
- FCS suero de bovino fetal
- FLIPR lector de placas con formación de imágenes fluorescentes
- h hora(s)
- HBSS solución de sal equilibrada de Hank
- 20 HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etanosulfónico
- HPLC cromatografía líquida de alta resolución
- LC cromatografía líquida
- M molar(idad)
- MeCN acetonitrilo
- 25 MeOH metanol
- min minuto(s)
- MS espectroscopia de masas
- org. orgánica
- prep. preparativa
- 30 PyBOP hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino fosfonio
- TA temperatura ambiente
- sat. saturado
- sec. secundario
- t_r tiempo de retención
- 35 terc. terciario
- TBTU tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
- TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

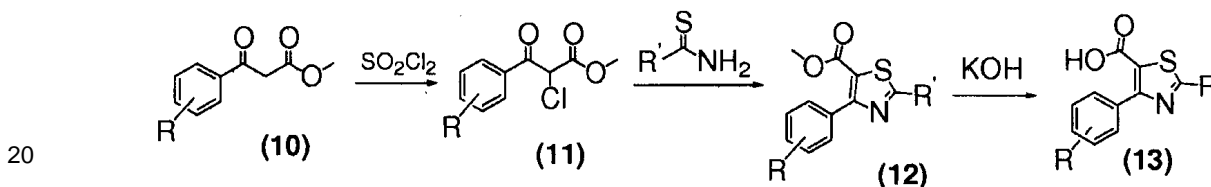
I-Química

Todas las temperaturas se indican en °C. Los compuestos están caracterizados por RMN de ¹H (300 MHz; Varian Oxford o 400 MHz: Bruker Avance); los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = quinteto, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, amp. = amplio, las constantes de acoplamiento están dadas en Hz); por CL-EM (Finnigan Navigator con una bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm, 120 Å, usando dos condiciones: básica eluyente A: MeCN, eluyente B: NH₃ concentrado en agua (1,0 ml/l), 5 % a 95 % de CH₃CN; ácida: eluyente A: MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 ml/l), 5 % a 95 % de CH₃CN), tr está dado en min; por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 (F₂₅₄); o por el punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o por HPCL preparativa (columna: X-terra RP18 50x19 mm, 5 μm, gradiente; 10-95 % de MeCN en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos farmacológicamente activos de la invención pero no limitan en absoluto el alcance de la misma.

15 Síntesis de compuestos intermedios

A.1. Síntesis de los derivados del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico



A.1.1. Síntesis del ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico

Se mantuvo a reflujo toda la noche una mezcla del acetato de 4-metilbenzoilo (5,52 mmol), cloruro de sulfurilo (5,52 mmol) en cloroformo (3,3 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en THF (12,0 ml) y tioacetamida (6,75 mmol) y se agregó NaHCO₃ sólido (6,07 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y luego se filtró. El solvente se eliminó y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando heptano/acetato de etilo como sistema eluyente, proporcionando el éster metílico del ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico (2,67 mmol).

El éster metílico del ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico (2,67 mmol) y KOH sólido (5,35 mol) se disolvieron en etanol (1,04 ml) y agua (0,26 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua enfriada con hielo al residuo, seguido por lavado con hexano. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1N y los cristales precipitados de este modo se recogieron por filtración, se lavaron con agua y luego se secaron, proporcionando el ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,83$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,02$.

A.1.2 Síntesis del ácido 2-metil-4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_g = 0,80$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250$.

A.1.3 Síntesis del ácido 2-metil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,86$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252$.

A.1.4 Síntesis del ácido 2-metil-4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,81$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$.

45

A.1.5 Síntesis del ácido 2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 288$.

A.1.6 Síntesis del ácido 2-metil-4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico

5 Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 250$.

A.1.7 Síntesis del ácido 2-metil-4-(3-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,85$ min; $[M+H]^+ = 253$.

10 A.1.8 Síntesis del ácido 2-metil-4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 238$.

A.1.9 Síntesis del ácido 2-metil-4-m-tolil-tiazol-5-carboxílico

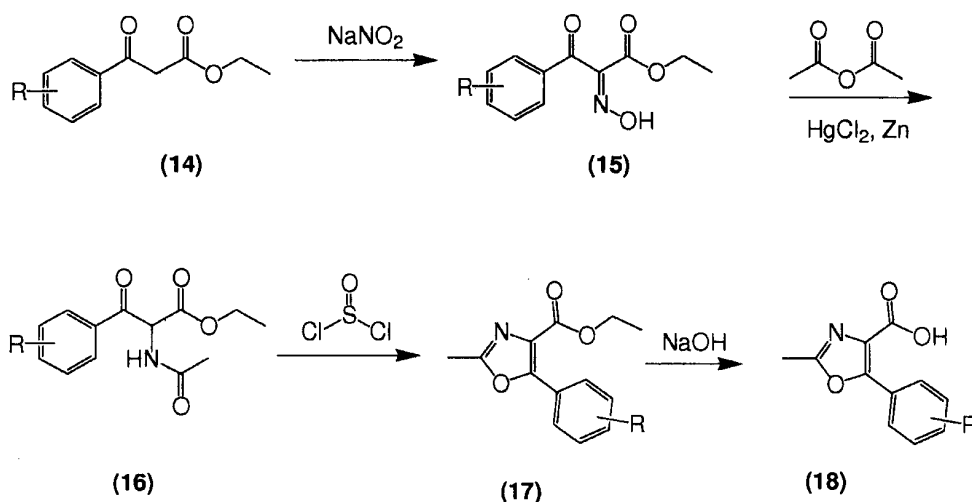
Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

15 CL-EM: $t_r = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 234$.

A.1.10 Síntesis del ácido 2-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado de modo análogo al ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: $t_r = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 288$.

A.2 Síntesis de los derivados del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico**20 A.2.1 Síntesis de los derivados del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico (procedimiento general)**

Una solución del derivado del éster metílico del ácido 3-oxo-propiónico respectivo (4,8 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético glacial (1,9 ml) se enfrió a 10°C y a esta temperatura se añadió una solución de NaNO_2 (5,6 mmol, 1,16 eq.) en agua (0,68 ml). Después de que se complementa la adición (15 min), la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la solución se vertió en agua (10 ml) y después de algunos minutos empezaron a aparecer cristales. Esta suspensión se enfrió en un baño enfriado con hielo y los cristales se recogieron por filtración. La torta se lavó varias veces con agua fría y el agua se eliminó usando el azeótropo tolueno-agua al vacío dando los derivados del éster metílico del ácido 2-hidroxiimino-2-oxo-propiónico, que se disolvieron en una mezcla de anhídrido acético (1,375 ml) y ácido acético glacial (1,8 ml). A esta solución se añadió acetato de sodio (0,296 mmol, 0,06 eq.) y HgCl_2 (0,01 mmol, 0,002 eq.). La mezcla se sometió a reflujo

25

30

durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se enjuagó con éter, el filtrado orgánico se recuperó, se lavó 3 veces con agua y una vez con K_2CO_3 acuoso 1 M. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Los productos brutos se purificaron por cromatografía ultrarrápida, dando los derivados del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico correspondientes.

5 **Éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico:**

se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.1 a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico.

Éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-m-tolil-propiónico:

10 se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.1 a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-m-tolil-propiónico.

Éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-p-tolil-propiónico:

se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.1 a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-p-tolil-propiónico.

Éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico:

15 se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.1 a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico.

Éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico:

se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.1 a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico.

20 **A.2.2 Síntesis de los derivados del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico (procedimiento general)**

Una solución del derivado del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-propiónico respectivo (0,63 mmol, 1,0 eq.), en cloroformo (0,4 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/ $NaCl$. Se agrega $SOCl_2$ (0,88 mmol, 1,4 eq.) a la solución agitada y la temperatura se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. Después, la solución se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se agregaron otros 0,25 eq. de $SOCl_2$ y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otra hora.

25 El $SOCl_2$ en exceso se inactivó con K_2CO_3 acuoso 1 M. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron produciendo el derivado del éster metílico del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico correspondiente. El derivado del éster metílico del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico respectivo se disolvió en una mezcla de etanol (0,7 ml, y $NaOH$ acuoso 2 N (0,7 ml, 2,5 eq.). La mezcla se agita a TA durante 2 horas.

30 La mezcla de reacción se lavó una vez con éter y esta capa orgánica se desecha. La capa acuosa se acidificó entonces con HCl concentrado y se extrajo dos veces con éter. Ambas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar los derivados del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico correspondientes.

Ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico:

35 se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.2 a partir del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-m-tolil-propiónico.

CL-EM: $t_r = 0,51$ min; $[M+H]^+ = 216,33$.

Ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico:

40 se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.2 a partir del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico.

CL-EM: $t_r = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 270,24$.

Ácido 2-metil-5-p-tolil-oxazol-4-carboxílico:

se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.2 a partir del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-oxo-3-p-tolil-propiónico.

45 CL-EM: $t_r = 0,55$ min; $[M+H]^+ = 216,34$.

Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.2 a partir del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico.

CL-EM: $t_r = 0,49$ min; $[M+H]^+ = 220,30$.

Ácido 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

5 se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.2 a partir del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico.

CL-EM: $t_g = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 234,31$.

Ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carboxílico:

10 se ha preparado de acuerdo con el procedimiento general A.2.2 a partir del éster metílico del ácido 2-acetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico.

CL-EM: $t_r = 0,49$ min; $[M+H]^+ = 232,30$.

A.3. Síntesis de los derivados del ácido tiazol-4-carboxílico

La síntesis de los derivados del ácido tiazol-4-carboxílico requeridos se describe junto con los ejemplos correspondientes posteriormente.

15 **Síntesis de los ejemplos**

Ejemplo 1: [1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

a) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico

20 A una mezcla del ácido 2-bifenilcarboxílico (107 mg, PyBOP (280 mg), DIEA (0,215 ml) en DMF seco (0,5 ml), se agregó una solución de 2-(N-Boc-aminometil)azetidina (100 mg) en DMF seco (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, dando el producto bruto como un aceite de color marrón claro. La FC (EA) dio 140 mg (71 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

CL-EM: $t_r = 0,99$ min, 367 $[M+H]^+$.

25 **b) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-bifenil-2-il-metanona**

A una solución enfriada (5 °C) del éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico (140 mg) en DCM seco (3,5 ml) se agregó gota a gota TFA (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h.

30 La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se basificó con una solución de $NaHCO_3$ saturada. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentran, dando un aceite de color marrón claro bruto (100 mg, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: $t_r = 0,71$ min, 267 $[M+H]^+$.

c) Síntesis de la [1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

35 A una mezcla del ácido benzofuran-4-carboxílico (Eissenstat M.A. y col., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 16, 3094-3105 (61 mg), PyBOP (196 mg), DIEA (0.15 ml) en DMF seco (0.5 ml), se agregó una solución de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-bifenil-2-il-metanona (100 mg) en DMF seco (0.5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua.

La fase acuosa se extrajo una vez más con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, dando el producto bruto como un aceite color marrón claro.

40 La FC (EA) dio 140 mg (71 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

CL-EM: $t_r = 0,99$ min, 411 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: [1-bifenil-2-sulfonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

a) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico

45 A una solución fría (5 °C) de 2-(N-Boc-aminometil)azetidina (200 mg), DIEA (0,375 ml) en DMF seco (2 ml) se añadió en porciones cloruro de bifenil-2-sulfonilo (272 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de

reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, dando el producto bruto como un aceite de color marrón claro (295 mg, 68 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: tr = 1,05 min, 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 b) Síntesis de la (2RS)-[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-il]-metilamina

A una solución enfriada (5 °C) del éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico (295 mg) en DCM seco (7.5 ml) se añadió gota a gota TFA (0,281 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h.

10 La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se basificó con una solución de NaHCO_3 saturada. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, dando el producto bruto como un aceite de color marrón claro (218 mg, 98 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM: tr = 0,72 min, 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 c) Síntesis de la [1-(bifenil-2-sulfonil)azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

15 A una mezcla del ácido benzofuran-2-carboxílico (Eissenstat M.A. y col., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 16, 3094-3105 (63,3 mg), PyBOP (203 mg) DIEA (0,116 ml) en DMF seco (1.5 ml), se añadió una solución de (2RS)-[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-il]-metilamina (118 mg) en DMF seco (0.5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, dando el producto bruto como un aceite de color marrón claro.

20 La FC (EA) dio 118 mg (67 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro.

CL-EM: tr = 1,04 min, 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazol[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

25 a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico (procedimiento general)

A una suspensión agitada fría (-60 °C) de terc-butolato de potasio (27,77 g) en THF seco (300 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de 4-fluorobenzaldehído (31,03 g), dicloroacetato de metilo (35,74 g) en THF seco (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 3 h y se dejó calentar a TA toda la noche. Luego se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó con agua fría. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua fría, se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron, dando un aceite bruto. El producto bruto se destiló sobre una columna Vigreux de 40 cm, dando 32,58 g (50 %) del compuesto del título (pe = 86 °C/25 Pa).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 3,84 (s, 3H); 6,16 (s, 1H); 7,08 (m, 2H); 7,41 (m, 2H).

35 b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

A una solución en reflujo de tioacetamida (9,02 g) en MeOH seco (200 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico (31,30 g) en MeOH seco (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con DCM (500 ml) y EA (150 ml). La solución se lavó con agua fría (100 ml), una solución de NaHCO_3 saturada (100 ml). La fase orgánica se lavó nuevamente con una solución de NaHCO_3 saturada (100 ml), agua (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando un aceite bruto.

La FC (EA/éter de petróleo: 30/70 hasta 1/2) dio 17,71 g (58 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 2,75 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,10 (m, 2H); 7,47 (m, 2H).

c) Síntesis del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

45 A una solución del éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (15 g) en una mezcla de THF (60 ml) y MeOH (20 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (2,63 g) en agua (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Luego se concentró la mezcla de reacción al vacío, y el residuo se disolvió con agua (100 ml) y se concentró nuevamente al vacío. El residuo se disolvió en agua (250 ml), se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Luego se añadió una solución de HCl concentrado (37 %) (7,72 g) en agua (7,72 g) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó con una

50

bomba de alto vacío, dando el compuesto del título como un sólido blanco (13,16 g, 93 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 2,67 (s, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,53 (m, 2H); 12,89 (s amp., 1H).

d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-{1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}carbámico

5 Este compuesto se sintetizó como el éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico pero uso el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico en lugar del ácido bifenil-2-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,95 min, 406 [M+H] $^+$.

e) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona

Este compuesto se sintetizó como la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-bifenil-2-il-metanona

10 CL-EM: tr = 0,70 min, 306 [M+H] $^+$.

f) Síntesis de la {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

15 A una mezcla del ácido 6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-carboxílico (Acros Organics) (15 mg), PyBOP (42,7 mg), DIEA (0,035 ml) en DMF seco (0,15 ml), se añadió una solución de (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona (25 mg) en DMF seco (0,1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo nuevamente con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) se filtraron y se concentraron, dando un aceite de color marrón claro bruto.

La FC (EA hasta DCM/MeOH: 9/1) dio 22 mg (57 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro.

20 CL-EM: tr = 0,81 min, 470 [M+H] $^+$.

Ejemplo 4: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

25 A una mezcla del ácido benzofuran-4-carboxílico (11 mg), PyBOP (35 mg), DIEA (0,030 mg) en DMF seco (0,15 ml), se añadió una solución de (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona (20 mg) en DMF seco (0,1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, dando un aceite color marrón claro bruto.

La FC (EA hasta DCM/MeOH: 98/2) dio 23 mg (78 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

CL-EM: rtr = 0,94 min, 450 [M+H] $^+$.

30 **Ejemplo 5: [1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 4-metilbenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 2,35 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 6,13 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,28 (d, 2H).

b) Síntesis del éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 2,40 (s, 3H); 3,07 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 7,27 (d, 2H); 7,39 (d, 2H).

c) Síntesis del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

40 Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 2,32 (s, 3H); 2,64 (s, 3H); 7,22 (d, 2H); 7,33 (d, 2H).

d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico

Este compuesto fue sintetizado como el éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico pero usando ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico en lugar de ácido bifenil-2-carboxílico.

5 CL-EM: tr = 0,99 min, 402 [M+H]⁺.

e) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-il)-metanona

Este compuesto se sintetizó como la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona.

CL-EM: tr = 0,71 min, 302 [M+H]⁺.

10 f) Síntesis de la [1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

A una mezcla del ácido 6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-carboxílico (12 mg), PyBOP (34,5 mg), DIEA (0,030 ml) en DMF seco (0,15 ml), se añadió una solución de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-il)-metanona (20 mg) en DMF seco (0,1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con EA, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando el aceite de color marrón claro bruto.

15 La FC (EA hasta DCM/MeOH: 9/1) dio 21 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro.

La FC (EA hasta DCM/MeOH: 9/1) dio 21 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro.

CL-EM: tr = 0,84 min, 466 [M+H]⁺.

20 Síntesis del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico-clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida con un compuesto intermedio:**a) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2S)-carbamoil-azetidín-1-carboxílico**

Una mezcla del ácido 1-Boc-L-azetidín-2-carboxílico (10 g), H₂SO₄ concentrado (1 ml) en MeOH seco (200 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, el residuo se diluyó con EA, se basificó con una solución de NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando el éster metílico bruto como un aceite amarillo (11 g, 102 %). Este éster bruto se disolvió en MeOH seco (200 ml) y se trató con una solución de amoníaco 7M en MeOH (100 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a TA durante 72 h y se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 g, 92 %).

25 se basificó con una solución de NaHCO₃ saturado. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando el éster metílico bruto como un aceite amarillo (11 g, 102 %). Este éster bruto se disolvió en MeOH seco (200 ml) y se trató con una solución de amoníaco 7M en MeOH (100 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a TA durante 72 h y se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 g, 92 %).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H); 2,46 (m, 2H); 3,88 (m, 2H), 4,63 (m, 1H).

30 b) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2S)-aminometil-azetidín-1-carboxílico

A una solución enfriada (0 °C) del éster terc-butílico del ácido (2S)-carbamoil-azetidín-1-carboxílico (8 g) en THF seco (200 ml) se añadió gota a gota una solución de BH₃ 1 M en THF (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante 20 h y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió cuidadosamente una solución de HCl 1 M (200 ml) y salmuera y la mezcla se extrajo con EA (3X). La fase acuosa se basificó con una solución de NaOH 2 M (pH 10), se extrajo con EA (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (1,9 g, 25 %).

35 M (pH 10), se extrajo con EA (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (1,9 g, 25 %).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 1,42 (s, 9H); 1,93-2,17 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 4,21 (m, 1H).

c) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2S)-{[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil}-azetidín-1-carboxílico

A una solución de ácido benzofuran-4-carboxílico (548,5 mg), TBTU (1,41 g), DIEA (1,73 ml) en DMF seco (6 ml) se añadió gota a gota una solución del éster terc-butílico del ácido (2S)-aminometil-azetidín-1-carboxílico (630 mg) en DMF seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo dos veces más con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando un aceite sin refinar.

40 A una solución de ácido benzofuran-4-carboxílico (548,5 mg), TBTU (1,41 g), DIEA (1,73 ml) en DMF seco (6 ml) se añadió gota a gota una solución del éster terc-butílico del ácido (2S)-aminometil-azetidín-1-carboxílico (630 mg) en DMF seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo dos veces más con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando un aceite sin refinar.

La FC (EA/n-heptano: 1/1) dio 336 mg (30 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

CL-EM: tr = 0,95 min, 331 [M+H]⁺.

d) Síntesis del clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

A una solución del éster terc-butílico del ácido (2S)-{[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-metil}-azetidín-1-carboxílico (170 mg), en 2-propanol (4 ml) se añadió HCl 5-6 M en 2-propanol (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante 20 h y se concentró al vacío, dando 120 mg (85 %) del compuesto del título como un aceite.

CL-EM: tr = 0,95 min, 331 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: [1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

Una mezcla del ácido bifenil-2-carboxílico (8,5 mg), TBTU (21 mg), DIEA (0,015 ml), ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico-clorhidrato de (azetidín-2-ilmetil)-amida (10 mg) en DMF seco (0,1 ml) se agitó a TA durante 20 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo dos veces más con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando un aceite bruto.

La FC (EA/n-heptano: 1/1) dio 14 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

CL-EM: tr = 0,98 min, 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: [1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

A una solución enfriada (5 °C) del clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico (10 mg), DIEA (0,015 ml) en DMF seco (0,1 ml), se añadió en porciones cloruro de 2-trifluorometoxibencenosulfonilo (11,2 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando un aceite bruto.

La FC (EA/n-heptano: 1/1) dio 9 mg (46 %) del compuesto del título como un sólido.

CL-EM: tr = 0,87 min, 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

A una solución enfriada (5 °C) de clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico (10 mg), DIEA (0,015 ml), en DMF seco (0,1 ml), se añadió en porciones cloruro de bifenil-2-sulfonilo (10,9 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando un aceite sin refinar.

La FC (EA/n-heptano: 1/1) dio 8 mg (42 %) del compuesto del título como un sólido.

CL-EM: tr = 1,03 min, 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: [1-(2-metoxi-benzoil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

A una solución enfriada (5 °C) de clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico (10 mg), DIEA (0,015 ml), en DMF seco (0,1 ml), se añadió en porciones cloruro de 2-metoxi-benzoilo (7,35 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando un aceite bruto.

La FC (EA/n-heptano: 1/1) dio 7,3 mg (46 %) del compuesto del título como un sólido.

CL-EM: tr = 0,76 min, 365 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 3-metilbenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 2,36 (s, 3H); 3,83 (s, 3H), 6,12 (s, 1H); 7,21 (m, 4H).

b) Síntesis del éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 2,40 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 7,32 (m, 4H).

c) Síntesis del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetiza como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 2,31$ (s, 3H); 2,64 (s, 3H); 7,25 (s, 4H).

5 **d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico**

Este compuesto se sintetizó como el éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico pero usando ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico en lugar de ácido bifenil-2-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,99 min, 402 [M+H] $^+$.

e) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-il)-metanona

10 Este compuesto se sintetiza como la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona.

CL-EM: tr = 0,72 min, 302 [M+H] $^+$.

f) Síntesis de la [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

15 Este compuesto se sintetizó como en el ejemplo 5.

CL-EM: tr = 0,84 min, 466 [M+H] $^+$.

Ejemplo 11: {1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico**

20 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 3-fluorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

RMN de ^1H (CDCl $_3$): $\delta = 3,95$ (s, 3H); 4,44 (s, 1H); 7,13-7,40 (m, 4H).

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

25 RMN de ^1H (CDCl $_3$): $\delta = 2,67$ (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 7,25-7,50 (m, 4H).

c) Síntesis del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (DMSO- d_6): $\delta = 2,69$ (s, 3H); 7,30-7,59 (m, 4H).

30 **d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-{1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-carbámico**

Este compuesto se sintetizó como el éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico pero usando el ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico en lugar del ácido bifenil-2-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,97 min, 406 [M+H] $^+$.

e) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona

35 Este compuesto se sintetiza como la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona.

CL-EM: rt = 0,69 min, 306 [M+H] $^+$.

f) {1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

40 Este compuesto se sintetizó como en el ejemplo 5.

CL-EM: tr = 0,83 min, 470 [M+H] $^+$.

Ejemplo 12: {1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico**

5 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 4-trifluorometilbenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,93$ (s, 3H); 4,55 (s, 1H); 7,52 (d, 2H); 7,66 (d, 2H).

b) Síntesis del éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,93$ (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 7,64 (d, 2H); 7,66 (d, 2H).

10 c) Síntesis del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 2,68$ (s, 3H); 7,76 (d, 2H); 7,80 (d, 2H).

d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-{1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-carbámico

15 Este compuesto se sintetizó como el éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-carbámico pero usando el ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico en lugar del ácido bifenil-2-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,03 min, 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-metanona

20 Este compuesto se sintetizó como la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona.

CL-EM: tr = 0,77 min, 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) Síntesis de la {1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como en el ejemplo 5.

25 CL-EM: tr = 0,90 min, 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13: {1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-propiónico**

30 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando e 4-etil-benzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

RMN de ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,23$ (t, 3H); 2,63 (c, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,14 (s, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,30 (d, 2H).

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

RMN de ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,27$ (t, 3H); 2,69 (c, 2H); 2,89 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 7,26 (d, 2H); 7,41 (d, 2H).

35 c) Síntesis del ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (DMSO-d_6): $\delta = 1,18$ (t, 3H); 2,48 (c, 2H); 2,64 (s, 3H); 7,25 (d, 2H); 7,35 (d, 2H).

d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2RS)-{1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-carbámico

40 Este compuesto se sintetizó como el éster terc-butílico del ácido (2RS)-[1-bifenil-2-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-carbámico pero usando el ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico en lugar del ácido bifenil-2-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,03 min, 416 [M+H]⁺.

e) Síntesis de la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona

Este compuesto se sintetizó como la (2RS)-(2-aminometil-azetidín-1-il)-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-il]-metanona.

CL-EM: tr = 0,75 min, 316 [M+H]⁺.

5 f) Síntesis de la {1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como en el ejemplo 5.

CL-EM: tr = 0,88 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: [1-(3-trifluorometil-benzoil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

10 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando ácido 3-trifluorometilbenzoico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,83 min, 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,89 min, 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico

20 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,85 min, 450 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-3-m-tolil-propiónico

25 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 3,4-dimetilbenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,96 min, 262 [M+H]⁺.

30 c) Síntesis del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,86 min, 248 [M+H]⁺.

d) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[[6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil]-amino]-metil-azetidín-1-carboxílico

35 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero por la reacción del éster terc-butílico del ácido (2S)-aminometil-azetidín-1-carboxílico con ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,79 min, 351 [M+H]⁺.

e) Síntesis del clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

40 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6.

CL-EM: tr = 0,40 min, 251 [M+H]⁺.

f) Síntesis de la {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando el clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

5 CL-EM: tr = 0,88 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando el clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

10 CL-EM: tr = 0,88 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando el clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,91 min, 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**20 a) Síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico pero usando tiourea en lugar de tioacetamida.

CL-EM: tr = 0,78 min, 249 [M+H]⁺.

b) Síntesis del ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

25 Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,65 min, 235 [M+H]⁺.

c) Síntesis de la [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

30 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero usando el clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y ácido 2-amino-5-m-tolil-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,73 min, 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**35 a) Síntesis del éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[[6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil]-amino]-metil}-azetidín-1-carboxílico**

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6 pero haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido (2S)-aminometil-azetidín-1-carboxílico con ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,93 min, 371 [M+H]⁺.

40 b) Síntesis del clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6.

CL-EM: tr = 0,55 min, 271 [M+H]⁺.

c) Síntesis de la [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6, pero usando el clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,94 min, 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 6, pero usando el clorhidrato de la (azetidín-2-ilmetil)-amida del ácido (2S)-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico y ácido 2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,81 min, 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 1, pero usando ácido 3',4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,89 min, 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,88 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 3-metoxibenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,90 min, 263 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetiza como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,80 min, 250 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,81 min, 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: {1-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 3-clorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,94 min, 268 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,84 min, 254 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5 ,pero usando ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,84 min, 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: {1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 3-trifluorometilbenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,98 min, 302 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,88 min, 288 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,88 min, 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 4-metoxibenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,91 min, 263 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,80 min, 250 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,80 min, 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: {1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,5-difluoro-fenil)-2-oxo-propiónico**

5 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 3,5-difluorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,92 min, 270 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

10 Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,82 min, 256 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,91 min, 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: {1-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-cloro-2-oxo-propiónico**

20 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 3-bromo-4-fluorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,96 min, 332 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

25 Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,86 min, 316 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

30 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,87 min, 550 [M+H]⁺.

Ejemplo 31: {1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico**

35 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 4-clorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

40 CL-EM: tr = 0,94 min, 268 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,85 min, 254 [M+H]⁺.

5 d) Síntesis de la {1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,83 min, 486 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 32: {1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico pero usando 3,4-diclorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

15 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

CL-EM: tr = 0,99 min, 302 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,88 min, 288 [M+H]⁺.

20 d) Síntesis de la {1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,89 min, 520 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 33: {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,98 min, 500 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 34: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,94 min, 486 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 35: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2-metil-benzofuran-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico que se ha obtenido por saponificación con NaOH acuoso en MeOH del éster metílico del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico (Ishikawa T. y col. *Heterocycles*, 1994, 39, 1, 371-380).

CL-EM: tr = 1,01 min, 460 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 36: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2H-cromen-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 2H-cromen-5-carboxílico que se ha obtenido por saponificación con NaOH acuoso en MeOH del éster metílico del ácido 2H-cromen-5-carboxílico

(Ishikawa T. y col., *Heterocycles*, 1994, 39, 1, 371-380).

CL-EM: tr = 0,97 min, 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 37: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzooxazol-4-carboxílico

5 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido benzooxazol-4-carboxílico (WO00/51608).

CL-EM: tr = 0,92 min, 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 38: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-3-carboxílico

10 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido benzofuran-3-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 1,00 min, 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-benzofuran-3-carboxílico (documento WO03/000649).

CL-EM: tr = 1,02 min, 460 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

20 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico que se ha obtenido por la saponificación con NaOH acuoso en EtOH del éster etílico del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (documento DE2505068).

CL-EM: tr = 0,92 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

25 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (documento EP310096).

CL-EM: tr = 0,98 min, 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

30 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico que se ha obtenido por saponificación con NaOH acuoso en EtOH del éster etílico del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (documento DE2505068).

CL-EM: tr = 0,89 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

35 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (Kawakita T. y col., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1992, 40, 3, 624-630).

CL-EM: tr = 0,91 min, 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

40 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5 pero usando ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (Kochergin P.M. y col., *Journal of General Chemistry USSR*, 1960, 30, 1542-1547 y Mazur I.A. y col., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1970, 6, 470-473).

45 CL-EM: tr = 0,84 min, 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 45: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico disponible comercialmente.

5 CL-EM: tr = 0,93 min, 445 [M+H]⁺.

Ejemplo 46: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

10 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico que se ha preparado por oxidación con clorito de sodio de 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxaldehído (documento WO95/029922).

CL-EM: tr = 0,93 min, 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 47: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico.

15 CL-EM: tr = 1,00 min, 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 48: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en ejemplo 5, pero usando ácido 3',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,00 min, 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,96 min, 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis de 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbaldehído**

30 El reactivo de Vilsmeier se preparó a 0-5 °C añadiendo gota a gota POCl₃ en una cantidad de 0,262 ml (2,810 mmol) a una solución agitada de DMF seco en una cantidad de 0,262 ml (3,383 mmol) en 0,4 ml de CHCl₃. Se añadió gota a gota 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol (Moazzam M. y col., *Indian Journal of Chemistry*, Sección B, 1988, 27B(11), 1051-1053) en una cantidad de 100 mg (0,520 mmol) en 3 ml de CHCl₃ al reactivo de Vilsmeier, manteniendo mientras la agitación y el enfriamiento. La mezcla de reacción se mantuvo durante 3 h a TA y a reflujo durante 39 h. Después de enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con DCM (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite bruto.

La FC (n-heptano/EA: 8/2 hasta 1/1) dio el compuesto del título como un aceite (360 mg, 52 %).

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ = 7,30 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 10,05 (s, 1H).

b) Síntesis del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

40 Una solución de clorito de sodio en una cantidad de 418,986 mg (4.633 mmol) y fosfato diácido de sodio dihidratado en una cantidad de 553,971 mg (3.551 mmol) en 3,94 ml de agua (218.895 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 119 mg de 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbaldehído (0,54 mmol) en t-BuOH (3,94 ml). La mezcla se agitó durante 2 h 30 min a TA. Luego se concentró la mezcla al vacío para eliminar el t-BuOH, se formó un precipitado blanco y se filtró, dando el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 55 %).

CL-EM: tr = 0,74 min, 278 [M+H+MeCN]⁺.

c) Síntesis de la [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

45 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,98 min, 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: [1-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-fenil-propiónico

- 5 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando benzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,86 min, 234 [M+H]⁺.

10 **c) Síntesis del ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico**

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,78 min, 220 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la [1-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-5-fenil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,80 min, 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

- 20 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (documento EP310096).

CL-EM: tr = 0,89 min, 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

- 25 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico que se ha obtenido por saponificación con NaOH acuoso en EtOH del éster etílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico (documento WO02/46158).

CL-EM: tr = 0,83 min, 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 54: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico

- 30 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico (Kuroita T. y col., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 44, 4, 756-764).

CL-EM: tr = 0,96 min, 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 55: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

- 35 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico que se ha obtenido por saponificación con NaOH acuoso en EtOH del éster etílico del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico (documento WO02/46158).

CL-EM: tr = 0,77 min, 466 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 56: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-croman-5-carboxílico**

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido croman-5-carboxílico que se ha obtenido por hidrogenación catalítica con Pd-C al 10 % y saponificación con NaOH del 2H-croman-5-carboxilato de metilo (Ishikawa T. y col., *Heterocycles*, 1994, 39, 1, 371-380).

CL-EM: tr = 0,97 min, 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 57: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-croman-8-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido croman-8-carboxílico (WO94/19344).

CL-EM: tr = 0,99 min, 462 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 58: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico**

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico (Ceccarelli S. y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 5, 1302-1306).

10 CL-EM: tr = 0,95 min, 477 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 59: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,94 min, 459 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 60: {1-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico****a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 2,4-dimetilbenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

20 **b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,96 min, 262 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

25 CL-EM: tr = 0,85 min, 248 [M+H]⁺.

d) Síntesis del {1-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

30 CL-EM: tr = 0,86 min, 480 [M+1, ES+].

Ejemplo 61: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

35 CL-EM: tr = 0,83 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 62: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2-metil-benzooxazol-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico que se ha preparado por saponificación con NaOH en MeOH del éster metílico del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico (Goldstein S.W. y col., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1990, 27, 335-336).

40 CL-EM: tr = 0,95 min, 461 [M+H]⁺.

Ejemplo 63: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,87 min, 473 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 64: {1-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 2-fluorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

10 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,91 min, 252 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,82 min, 238 [M+H]⁺.

15 **d) Síntesis de la {1-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,81 min, 470 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 65: [1-(naftalen-1-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico**

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,00 min, 421 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: [1-(3'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

25 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2 pero usando ácido 3'-fluoro-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,97 min, 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: {1-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

30 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 3,4-difluorobenzaldehído en lugar del 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,92 min, 270 [M+H]⁺.

35 **c) Síntesis del ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,82 min, 256 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

40 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,85 min, 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 68: {1-[4-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

5 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,82 min, 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 69: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

10 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,92 min, 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 70: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

15 CL-EM: tr = 0,85 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 71: [1-(2'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,97 min, 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 72: [1-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 3'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,02 min, 479 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: {1-[4-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

25 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,77 min, 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 74: {1-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2,3-dicloro-fenil)-2-oxo-propiónico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 2,3-diclorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

35 b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,99 min, 302 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

40 CL-EM: tr = 0,88 min, 288 [M+H]⁺.

d) Síntesis del {1-[5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(2,3-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

5 CL-EM: tr = 0,90 min, 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 75: {1-[5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico**a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2,3-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico**

10 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 2,3-dimetilbenzaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,94 min, 262 [M+H]⁺.

c) Síntesis del ácido 5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

15 Este compuesto se sintetizó como el ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,84 min, 248 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

20 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 5-(2,3-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,86 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 76: [1-(4'-fluoro-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

El compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

25 CL-EM: tr = 0,97 min, 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: [1-(4'-metil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

El compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 4'-metil-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,00 min, 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 78: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-cinolin-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido cinolin-4-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,87 min, 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 79: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,93 min, 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 80: [1-(3'-metil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 3'-metil-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 1,00 min, 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 81: {1-[5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico

a) Síntesis del éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico

- 5 Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico, pero usando 2-clorobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído.

b) Síntesis del éster metílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

Este compuesto se sintetizó como el éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,92 min, 268 [M+H]⁺.

10 **c) Síntesis del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

Este compuesto se sintetiza como el ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,82 min, 253 [M+H]⁺.

d) Síntesis de la {1-[5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,86 min, 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: {1-[2-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 20 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,87 min, 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: [1-5-(2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

- 25 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-5-m-tolil-oxazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,85 min, 450 [M+H]⁺.

Ejemplo 84: [1-(2-metil-4-m-tolil-tiazol-5-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-m-tolil-tiazol-5-carboxílico.

- 30 CL-EM: tr = 0,81 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 85: {1-[4-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del (2RS)-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-(3-cloro-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

- 35 CL-EM: tr = 0,82 min, 486 [M+H]⁺.

Ejemplo 86: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-benzo[b]isotiazol-3-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido benzo[d]isotiazol-3-carboxílico (Hrib N.J. y col., *Journal of Medicinal Chemistry* 1994, 37, 15, 2308-2314).

- 40 CL-EM: tr = 0,97 min, 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: {1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero mediante reacción con ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

5 CL-EM: tr = 0,91 min, 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 88: {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero mediante reacción con ácido 2-metil-5-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

10 CL-EM: tr = 0,81 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 89: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2,3,6-trimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

15 CL-EM: tr = 0,88 min, 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 90: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2,3-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2,3-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

20 CL-EM: tr = 0,92 min, 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 91: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,96 min, 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 92: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,85 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 93: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2,3-dihidro-benzofuran-7-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,91 min, 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 94: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,4-dihidro-2H-benzof[1,4]oxazin-8-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 3,4-dihidro-2H-benzof[1,4]oxazin-8-carboxílico que se ha preparado por la saponificación del éster metílico correspondiente con una base tal como NaOH en un disolvente de MeOH/agua (Kuroita T. y col., *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 1996, 44, 4, 756-764):

40 CL-EM: tr = 0,88 min, 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 95: [1-(2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-p-tolil-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,80 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 96: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

5 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico, que se ha preparado por la saponificación del éster etílico correspondiente con una base tal como NaOH en un disolvente de EtOH/agua (Kuroita T. y col. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 1996, 44, 4, 756-764).

CL-EM: tr = 0,91 min, 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 97: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

10 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,80 min, 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 98: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-benzo[1,2,5]tiazol-4-carboxílico

15 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,90 min, 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 99: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2-metil-benzo[d]tiofen-3-carboxílico

20 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-benzo[d]tiofen-3-carboxílico (documento WO04/081010).

CL-EM: tr = 1,03 min, 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 100: [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico

25 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico, que se ha preparado por la reducción con borohidruro de sodio en presencia de eterato dietílico-trifluoruro de boro y la saponificación del éster etílico del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico con una base tal como NaOH en un disolvente de EtOH/agua (Kuroita T. y col., *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 1996, 44, 4, 756-764).

30 CL-EM: tr = 0,93 min, 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: (2RS)-N-{1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-3-metil-benzamida

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5 pero usando ácido 3-metilbenzoico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,97 min, 424 [M+H]⁺.

Ejemplo 102: {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

35 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-5-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,81 min, 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 103: [1-(2'-metil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-benzofuran-4-carboxílico

40 Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 2, pero usando ácido 2'-metil-bifenil-2-carboxílico y ácido benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,99 min, 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 104: {1-[4-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazol[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

5 CL-EM: tr = 0,77 min, 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 105: [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2RS)-2,3,5-trimetil-imidazol[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2,3,5-trimetil-imidazol[2,1-b]tiazol-6-carboxílico.

10 CL-EM: tr = 1,02 min, 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 106: (2RS)-3-cloro-N-(1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil)-2-metil-benzamida

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 3-cloro-2-metilbenzoico disponible comercialmente.

15 CL-EM: tr = 0,99 min, 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 107: {1-[4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazol[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 6-metil-imidazol[2,1-b]tiazol-5-carboxílico disponible comercialmente.

20 CL-EM: tr = 0,78 min, 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 108: (2RS)-N-(1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil)-2-metoxi-benzamida

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metoxibenzoico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,93 min, 440 [M+H]⁺.

Ejemplo 109: {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,95 min, 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 110: {1-[4-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazol[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando el ácido 2-metil-4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,79 min, 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 111: (2RS)-2-bromo-N-(1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil)-5-metil-benzamida

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-bromo-5-metilbenzoico disponible comercialmente.

CL-EM: tr = 0,98 min, 502 [M+H]⁺.

Ejemplo 112: {1-[2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2RS)-6-metil-imidazol[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

Este compuesto se ha preparado como en el ejemplo 5, pero usando ácido 2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico.

CL-EM: tr = 0,87 min, 520 [M+H]⁺.

II. Ensayos Biológicos**Ensayos *in vitro***

La actividad antagonista del receptor de orexina de los compuestos de la fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

5 Procedimiento experimental:**Mediciones del calcio intracelular:**

Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor 1 de orexina humana y el receptor 2 de orexina humana, respectivamente, en un medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contiene 300 µg/ml de G418, 100 U/mol de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y suero de bovino fetal (FCS) al 10 % inactivado. Las células se siembran a 80,000 células/pocillo en placas estériles negras de fondo claro (Costar) que se han prerrecubierto con gelatina al 1 % en solución salina equilibrada de Hanks (HBBS). Todos los reactivos son de Gibco BRL. Las placas sembradas se incuban toda la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %.

La orexina humana A como antagonista se prepara como solución madre 1 mM en metanol:agua (1:1), diluida en HBSS que contiene un 0,1 % de albúmina del suero bovino (BSA) y HEPES 2 mM para su uso en el ensayo a una concentración final de 10 nM.

Los antagonistas se preparan como solución madre 10 mM, luego se diluye en placas de 96 pocillos, primero en DMSO, luego en HBSS que contiene un 0,1 % de albúmina del suero de bovino (BSA) y HEPES 2 mM.

El día del ensayo, se agregan 100 µl del medio de carga (HBSS que contiene un 1 % de FCS, HEPES 2 mM, probenecid 5 mM (Sigma) y 3 µM del indicador de calcio fluorescente fluo-3 AM (solución madre 1 mM en DMSO con un 10 % de ácido plurónico) (Molecular Probes) a cada pocillo.

Las placas de 96 pocillos se incuban durante 60 minutos a 37 °C en CO₂ al 5 %. A continuación, la solución de carga se aspira y las células se lavan 3 veces con 200 µl de HBSS que contiene probenecid 2.5 mM, 0,1 % de BSA, HEPES 2 mM. Se dejan en cada pocillo 100 µl de este mismo tampón. Dentro del Lector de Placas para la formación de Imágenes Fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), se agregan los antagonistas a la placa en un volumen de 50 µl, se incuban durante 20 minutos y finalmente se agregan 100 µl del antagonista. La fluorescencia se mide para cada pocillo a intervalos de 1 segundo, y la altura de cada pico de fluorescencia se compara con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina A 10 nM con el tampón en lugar del antagonista. Para cada antagonista, se determina el valor de CI₅₀ (la concentración del compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la respuesta agonista).

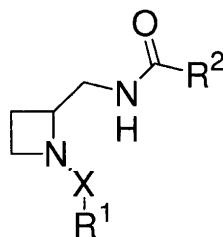
Las actividades antagonistas (valores CI₅₀) de los compuestos de la fórmula (I) están debajo de 10000 nM con respecto al receptor OX₁ y/o el receptor OX₂ (compuestos preferentes: < 1000 nM, compuestos más preferentes: < 100 nM, los compuestos más preferentes: < 10 nM). Los valores de CI₅₀ de 89 de los 112 compuestos ejemplificados están en el intervalo de 4,7-8788 nM con un promedio de 1743 nM con respecto al receptor OX₁. Los valores de CI₅₀ de 112 de los 112 compuestos ejemplificados están en el intervalo de 1,9-988 nM con un promedio de 217 nM con respecto al receptor OX₂. Las actividades antagonistas de los compuestos seleccionados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	CI ₅₀ de OX ₁ (nM)	CI ₅₀ de OX ₂ (nM)
9	88	122
11	196	66
15	70	11
21	41	7
22	10	5
28	89	11
32	75	25
40	11	39
42	85	41
50	391	57
54	3098	13
57	1199	19
61	1916	43
67	2013	102
83	1643	406

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que:

X representa C(O) o SO₂;

R¹ representa arilo, en el que el arilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi;

o R¹ representa heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴, C(O)NR³R⁴ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R² representa arilo, en el que el arilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴;

o R² representa heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, NR³R⁴, N(R³)C(O)R⁴ y C(O)NR³R⁴; o

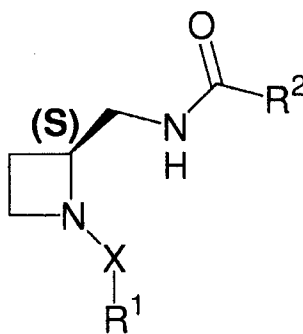
o R² representa heterociclilo, en el que heterociclilo significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros no aromático, saturado o insaturado, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en el que dicho heterociclilo no está sustituido, o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄) u oxo;

R³ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄).

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el resto de azetidina tiene la configuración (S):



o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que X representa C(O);
o una sal de dicho compuesto.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
R¹ representa arilo monosustituido, en el que el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, trifluorometoxi y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y trifluorometilo; o
R¹ representa heteroarilo disustituido de cinco miembros, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), -NH₂ y fenilo no sustituido, o mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi;
o una sal de dicho compuesto.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:
R² representa heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido, o está mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄) y halógeno; o
R² representa heterociclilo, en el que heterociclilo significa un anillo de fenilo fusionado a un anillo de 5 ó 6 miembros no aromático, saturado o insaturado, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, en el que el heterociclilo no está sustituido, o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄) u oxo;
o una sal de dicho compuesto.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en el caso de que R¹ represente heteroarilo, dicho heteroarilo es tiazol-4-ilo, el cual está disustituido en las posiciones 2 y 5, en el que el sustituyente en la posición 2 se selecciona de entre alquilo (C₁₋₄) y -NH₂ y el sustituyente en la posición 5 es fenilo no sustituido, o está mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, trifluorometilo y trifluorometoxi;
o una sal de dicho compuesto.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en el caso de que R² represente heteroarilo, dicho heteroarilo no está sustituido, o está mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo (C₁₋₄);
o una sal de dicho compuesto.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en el caso de que R² represente heteroarilo, dicho heteroarilo es un grupo seleccionado de entre benzofuran-4-ilo, 2-metil-benzofuran-4-ilo, 2-metil-benzofuran-3-ilo, benzoxazol-4-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 6-cloroimidazo[2,1-b]-tiazol-5-ilo, 3-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-2-ilo;
o una sal de dicho compuesto.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en el caso de que R² represente heterociclilo, dicho heterociclilo es un grupo seleccionado de entre 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-7-ilo, croman-8-ilo, croman-5-ilo, y 2H-cromen-5-ilo;
o una sal de dicho compuesto.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en:
[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
[1-(bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
[1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

- [1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 10 {1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3-trifluorometil-benzoil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- 15 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;
- 30 {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 35 [1-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 {1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

- {1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 5 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2H-cromen-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzooxazol-4-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido benzofuran-3-carboxílico;
- 10 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzofuran-3-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 5-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- 15 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 20 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,5-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(bifenil-2-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-trifluorometil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 25 [1-(2-metil-5-fenil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-amino-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-carboxílico;
- 30 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido croman-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido croman-8-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-carboxílico;
- 35 [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- {1-[5-(2,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- 40 [1-(2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 2-metil-benzooxazol-4-carboxílico;
- [1-(3',4'-dimetil-bifenil-2-carbonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido 3,6-dimetil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-azetidín-2-ilmetil}amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico; y

[1-(naftalen-1-sulfonil)-azetidín-2-ilmetil]-amida del ácido (2S)-benzofuran-4-carboxílico;

o una sal de dicho compuesto.

5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso como un medicamento.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos distímicos incluyendo la depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectiva, todos los tipos de trastornos maniaco depresivos, delirio, trastornos psicóticos, esquizofrenia, esquizofrenia catatónica, paranoia por desilusión, trastornos de ajuste y todos los grupos de trastornos de la personalidad; trastornos esquizoafectivos; trastornos de la ansiedad que incluyen ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, ataques de pánico, todos los tipos de ansiedad fóbica y abstinencia; ansiedad por separación; todos los usos, abusos, seguimiento y reinstalación de sustancias psicoactivas; todos los tipos de adicciones psicológicas y físicas, trastornos disociativos incluyendo síndromes de personalidades múltiples y amnesias psicogénicas; disfunción sexual y reproductora; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a narcóticos o el retiro de los narcóticos; riesgo anestésico incrementado, la no respuesta anestésica; disfunciones hipotalámicas-adrenales; ritmos biológicos y circadianos alterados; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos incluyendo dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; apnea del sueño, narcolepsia, síndrome de fatiga crónica; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todos los tipos de insomnios y parasomnios idiopáticos; trastornos de los programas de sueño-vigilia incluyendo trastornos por el cruce de husos horarios; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en los trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales de envejecimiento; todos los tipos de amnesia; retardo mental severo; discinesias y enfermedades musculares; espasticidad muscular, temblores, trastornos de movimiento, discinesias espontáneas e inducidas por medicamentos; trastornos neurodegenerativos incluyendo las enfermedades de Huntington, de Creutzfeld-Jacob, de Alzheimer, y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson, síndrome de Cushing, lesiones traumáticas; trauma de la médula espinal; trauma de la cabeza; hipoxia perinatal; pérdida de la audición; tinitus; enfermedades desmielinantes; enfermedades de los nervios de la espina dorsal y del cráneo; daño ocular; retinopatía; epilepsia; trastornos epilépticos; ausencia típica; ataques parciales y generalizados, complejos; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y dolores de cabeza; trastornos del dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad mejorada o exagerada al dolor tal como la hiperalgesia, causalgia, y alodinia; dolor agudo; dolor por quemadura, dolor facial atípico, dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor dental; dolor relacionado con la infección, por ejemplo por VIH; dolor post-quimioterapia; dolor post-apoplejía; dolor post-operativo; neuralgia; osteoartritis; condiciones asociadas con dolor visceral tal como síndrome de intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos incluyendo anoxia cerebral; neuropatías diabéticas y alcoholismo; trastornos del apetito, del gusto, de la alimentación, o de la manera de beber; trastornos somatoformes incluyendo hipocondriasis; vómitos/náuseas; émesis; discinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Kallman, (anosmia); tolerancia alterada a la glucosa; discinesias de la motilidad intestinal; enfermedades hipotalámicas, enfermedades de la hipófisis; síndromes de hipertermia, pirexia, convulsiones febriles, deficiencia del crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma de basófilos; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores del cerebro; adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de la próstata; cáncer endometrial, de mama, del colon; todos los tipos de disfunciones testiculares, control de la fertilidad, anormalidades de la hormona reproductora, sofocamientos; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea psicogénica o funcional; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todos los tipos de dermatitis, acné y cistitis, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares, enfermedades del corazón y de los pulmones, insuficiencia congestiva y aguda del corazón; hipotensión; hipertensión; dislipidemias; hiperlipidemias, resistencia a la insulina; retención urinaria; osteoartritis; angina de pecho; infarto de miocardio; arritmias; enfermedades de las coronarias, hipertrofia ventricular izquierda; ataques isquémicos o hemorrágicos; todos los tipos de trastornos cerebrovasculares incluyendo la hemorragia aracnoidea, ataques isquémicos y hemorrágicos y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; gota; cáncer del riñón; incontinencia urinaria; y otras enfermedades relacionadas con las disfunciones del sistema de orexina general.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de los síndromes relacionados con el estrés, del uso y abuso de sustancias psicoactivas, de las disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos de la alimentación o de la bebida.