

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 466**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/4523** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11729458 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2590969**

54 Título: **Agentes terapéuticos 976**

30 Prioridad:

**06.07.2010 US 361585 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.01.2015**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BÖKMAN-WINIWARTER, SUSANNE DORIS  
MARGIT;  
FREDENWALL, MARLENE;  
HOGNER, ANDERS CARL;  
JOHANSSON, LARS ANDERS MIKAEL;  
JUDKINS, ROBERT ANDREW;  
LI, LANNA;  
LÖFBERG, BJÖRN CHRISTIAN INGVAR y  
VON UNGE, PER OSKAR SVERKER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 527 466 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

Agentes terapéuticos 976

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos sustituidos de (3-(4-(aminometil)fenoxi o feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona de fórmula I, a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la hormona concentradora de melanina, por ejemplo, la

10 obesidad, afecciones relacionadas con la obesidad, ansiedad y depresión, y a composiciones que los contienen.

Antecedentes de la invención

15 Las acciones de la hormona concentradora de melanina (MCH, por sus siglas en inglés) se cree que están implicadas en la ansiedad, depresión, obesidad y trastornos relacionados con la obesidad. Se ha descubierto que la MCH es un regulador importante de la conducta alimentaria y la homeostasis energética y es el ligando natural para el receptor acoplado a una proteína G (GPCR) huérfano de 353 aminoácidos SLC-1 (también conocido como GPR24). La secuencia de SLC-1 es homóloga a la de los receptores de somatostatina y se suele denominar "receptor de la hormona concentradora de melanina" (receptor de MCH de tipo 1, receptor MCH1 o MCHR1).

20 En ratones que carecen del receptor MCH1, no hay aumento de la respuesta alimentaria a MCH y se observa un fenotipo magro, lo cual sugiere que este receptor se encarga de mediar el efecto que MCH ejerce sobre la alimentación. También se ha demostrado que los antagonistas del receptor de MCH bloquean los efectos que MCH ejerce sobre la alimentación y reducen el peso corporal y la adiposidad en ratones cuya obesidad ha sido inducida controlando su dieta. La conservación de la distribución y la secuencia de los receptores MCH1 sugieren que este receptor puede desempeñar una función similar en el ser humano y en roedores. De ahí que se haya propuesto a

25 los antagonistas del receptor de MCH como tratamiento para la obesidad y otros trastornos caracterizados por comer compulsivamente y exceso de peso.

Existen nuevos indicios que también sugieren que MCHR1 desempeña una función en la regulación del estado de ánimo y el estrés. En el sistema nervioso central, el ARNm y la proteína de MCHR1 están distribuidos en varios núcleos hipotalámicos, incluidos, por ejemplo, el núcleo paraventricular (PVN) y la corteza del núcleo accumbens; y estructuras límbicas, incluidos, por ejemplo, hipocampo, tabique, amígdala, locus coeruleus y núcleo dorsal del rafe.

30 Se cree que todos ellos participan en la regulación de las emociones y el estrés.

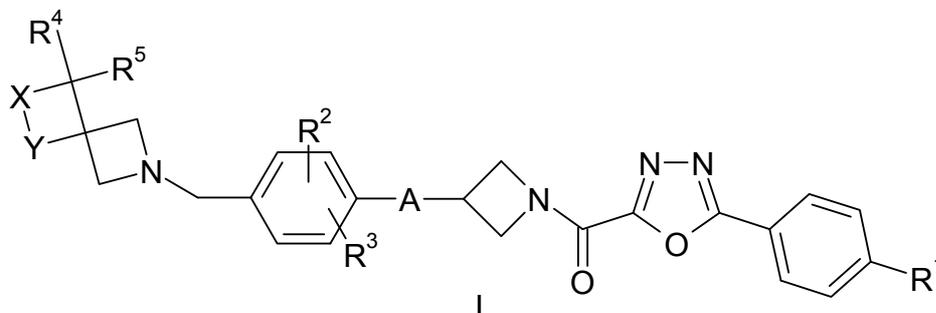
Se ha detectado que la introducción de MCH en el área preóptica medial induce ansiedad, aunque también se han detectado efectos contrarios similares a los ansiolíticos al inyectar MCH. La inyección de MCH en la corteza del núcleo accumbens, en donde abunda MCHR1, redujo la movilidad en una prueba de natación forzada en ratas, lo cual sugiere que existe un efecto depresivo. Además, se ha detectado que los antagonistas de MCHR1 exhibían

35 efectos similares a los antidepresivos y ansiolíticos en pruebas en roedores, lo cual sugiere que MCHR1 desempeña una función en la depresión y en la ansiedad.

Por lo tanto, se cree que es probable que los antagonistas de MCH beneficien a mucha gente y que tengan potencial para aliviar la ansiedad y la depresión, y sean útiles para tratar la obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad.

40 Se describen antagonistas del receptor de MCH con un núcleo central bicíclico en WO2006/066173 (núcleo central benzotiazólico o benzoxazólico) y US2005/0222161 (núcleo benzimidazólico).

Nuestra solicitud WO 2010/0125390 en tramitación junto con la presente describe un compuesto de fórmula I



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde

R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, o un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

A representa O o S;

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; siempre que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no estén en posición *meta* uno respecto del otro;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente H o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; y

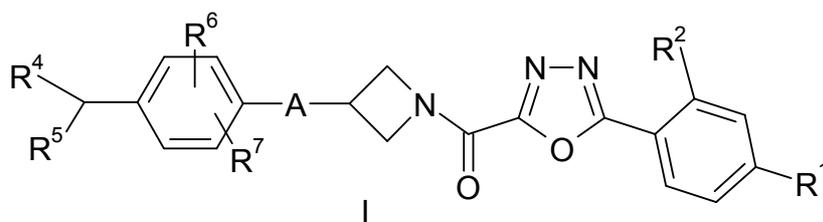
10 X e Y representan independientemente O o CH<sub>2</sub> siempre que X e Y sean diferentes; y el uso de tales compuestos en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la hormona concentradora de melanina, por ejemplo, obesidad, afecciones relacionadas con la obesidad, ansiedad y depresión.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son antagonistas del receptor MCH y, por lo tanto, es probable que sean útiles en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, la obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad.

15 Descripción de la invención:

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

20 R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alquiltio C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

R<sup>2</sup> representa H o fluoro;

R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en el que

25 a) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente: 1) H; 2) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 4) un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquileno C<sub>2-4</sub> en el que la cadena alquileno está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>; o 5) R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>b</sup> representa un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquileno C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>8</sup> representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros enlazado a través de carbono que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>; o

35 b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, azufre, SO o SO<sub>2</sub> adicional, con la condición de que este átomo o grupo adicional esté siempre separado del átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo; o

40 c) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un nitrógeno adicional opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>, benzoilo, un grupo alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>;

carbamoilo, *N*-alquilcarbamoilo C<sub>1-4</sub>, *N*, *N*-di(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamoilo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, o uno de los siguientes: hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* o *para* el uno respecto del otro; y

A representa O o S.

10 Se sobreentenderá que el hidrógeno que está enlazado al átomo de carbono que está unido a R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> ha sido omitido de la fórmula I a efectos de claridad. También se sobreentenderá que la expresión "un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros" excluye los compuestos espirocíclicos.

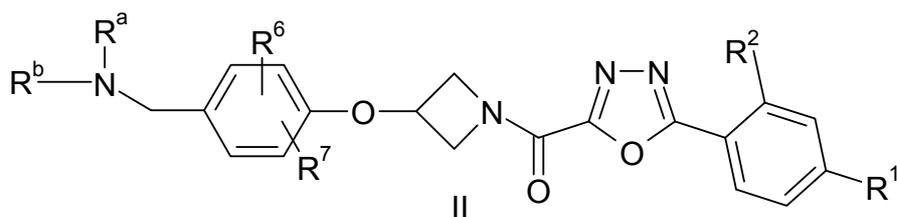
En un grupo particular de compuestos de fórmula I, A representa O.

En un grupo particular de compuestos de fórmula I, A representa S.

15 En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, azufre, SO o SO<sub>2</sub> adicional, con la condición de que este átomo o grupo adicional esté siempre separado del átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo.

20 En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> representa H y R<sup>b</sup> representa: 1) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo; un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 3) un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquileo C<sub>2-4</sub> en el que la cadena alquileo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>; o 4) R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, R<sup>b</sup> representa un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>8</sup> representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros enlazado a través de carbono que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I representado por la fórmula II



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

35 R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

R<sup>2</sup> representa H o fluoro;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente

40 a) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente: 1) H; 2) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o con uno o más fluoro; 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 4) un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquileo C<sub>2-4</sub> en el que la cadena alquileo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>; o 5) R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>b</sup> representa un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida

con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>8</sup> representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros enlazado a través de carbono que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; o

5 b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan

1) un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno; o

2) un anillo morfolino; o

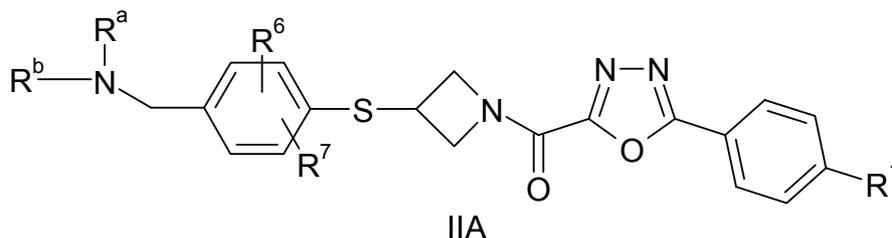
10 3) un anillo piperazino que está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o

4) un anillo azetidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo; o

15 5) un anillo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro;

20 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* o *para* el uno respecto del otro.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I representado por la fórmula IIA



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

25 R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente

30 a) H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilenos C<sub>2-4</sub>, en el que la cadena alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-2</sub> y R<sup>8</sup> representa tetrahydrofurilo o tetrahydropiranylo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; o

b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan

35 1) un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno,

2) un anillo morfolino o

3) un anillo piperazino que está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o

40 4) un anillo azetidino que está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>,

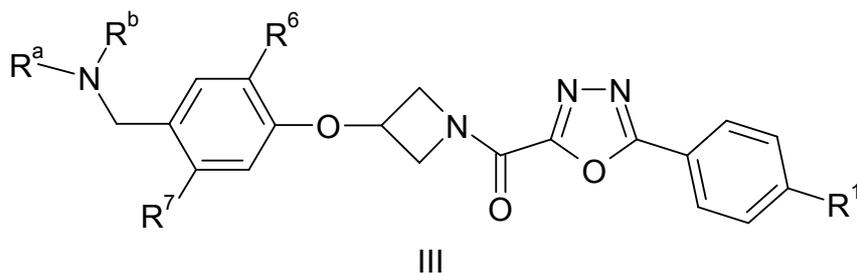
siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo; o

- 5) un anillo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* o *para* el uno respecto del otro.

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, cloro, fluoro, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* o *para* el uno respecto del otro.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III



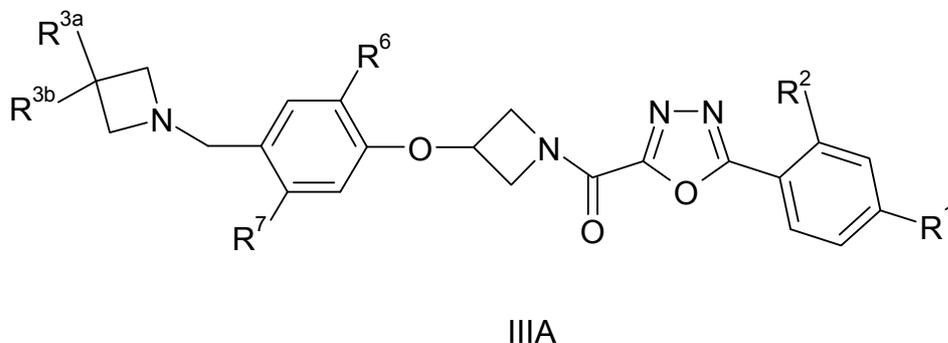
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

donde R<sup>1</sup> representa H o metoxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente H o metilo, siempre que al menos uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> represente metilo; y

- 15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H o metilo, siempre que al menos uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente metilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIIA



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

donde R<sup>1</sup> representa H o metoxi;

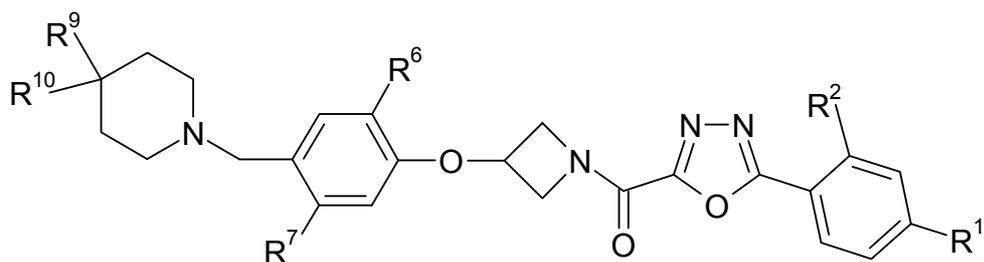
- 20 donde R<sup>2</sup> representa H o fluoro;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, cloro o metilo, siempre que uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente H;

R<sup>3a</sup> representa H, fluoro, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con uno o más fluoro; y

R<sup>3b</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIIB



III B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

donde R<sup>1</sup> representa H o metoxi;

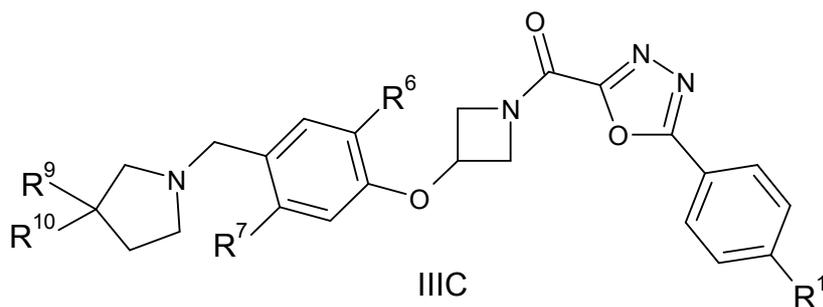
R<sup>2</sup> representa H o fluoro;

5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H o metilo, siempre que solo uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente metilo;

R<sup>9</sup> representa H, fluoro, hidroxí o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxí o con uno o más fluoro; y

R<sup>10</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxí.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III C



III C

10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

en donde R<sup>1</sup> representa H o metoxi;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H o metilo siempre que solamente uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente metilo;

15 R<sup>9</sup> representa H, fluoro, hidroxí o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxí, o con uno o más fluoro; y

R<sup>10</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxí.

20

Los valores preferidos de cada grupo variable son los que se describen a continuación. Tales valores pueden utilizarse cuando sea apropiado con cualquiera de los valores, definiciones, reivindicaciones, aspectos o realizaciones definidos anteriormente o más adelante en la presente. En particular, cada uno puede utilizarse como una limitación individual dentro de la definición más amplia de la fórmula (I) (incluidas las fórmulas II, IIA, III, IIIA, IIIB y IIIC). Asimismo, cada uno de los siguientes valores puede utilizarse combinado con uno o más de los siguientes valores para limitar la definición más amplia o cualquier subdefinición de la fórmula (I) (incluidas las fórmulas II, IIA, III, IIIA, IIIB y IIIC).

1) R<sup>1</sup> representa H, cloro, fluoro, metoxi, metilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o metiltio.

25 2) R<sup>1</sup> representa H o metoxi.

3) R<sup>2</sup> representa H.

- 4) R<sup>4</sup> representa azetidino opcionalmente sustituido como se describió previamente.
- 5) R<sup>4</sup> representa pirrolidino opcionalmente sustituido como se describió previamente.
- 6) R<sup>4</sup> representa piperidino opcionalmente sustituido como se describió previamente.
- 7) R<sup>4</sup> representa morfolino opcionalmente sustituido como se describió previamente.
- 8) R<sup>4</sup> representa piperazino opcionalmente sustituido como se describió previamente.
- 9) R<sup>4</sup> representa un grupo di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino.
- 10) R<sup>4</sup> representa un grupo mono(alquil C<sub>1-4</sub>)amino.
- 11) R<sup>4</sup> representa pirrolidino, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3-metoxipirrolidino, 3-hidroxipirrolidino, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, dimetilamino, metilamino, 3-metoxiazetidín-1-ilo, 3-hidroximetilazetidín-1-ilo, 3-ciclopropil-3-hidroxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxiazetidín-1-il, 2-(metoxietil)(metil)amino, metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino, metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino, ciclopropilamino, 3-(difluorometil)azetidín-1-il, 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-ilo, 3-etil-3-hidroxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilazetidín-1-ilo; 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidín-1-ilo, 3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-ilo, 4-hidroxiazepan-1-ilo, 4-hidroxi-4-metilazepan-1-ilo o 4-(hidroximetil)piperidín-1-ilo.
- 12) R<sup>4</sup> representa pirrolidino, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3-metoxipirrolidino, 3-hidroxipirrolidino, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, dimetilamino, metilamino, 3-metoxiazetidín-1-ilo, 3-hidroximetilazetidín-1-ilo, 3-ciclopropil-3-hidroxiazetidín-1-ilo, 3-metoxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxiazetidín-1-il, 2-(metoxietil)(metil)amino, metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino, metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino, ciclopropilamino, 3-(difluorometil)azetidín-1-il, 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-ilo, 3-etil-3-hidroxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilazetidín-1-ilo; 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidín-1-ilo o 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-ilo.
- 13) R<sup>4</sup> representa pirrolidino, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3-metoxipirrolidino, 3-hidroxipirrolidino, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo o 4-dimetilamino.
- 14) R<sup>4</sup> representa pirrolidino, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo o 4-dimetilamino.
- 15) R<sup>4</sup> representa dimetilamino.
- 16) R<sup>4</sup> representa 3-(difluorometil)azetidín-1-ilo o 3-hidroxi-3-metilazetidín-1-ilo.
- 17) R<sup>4</sup> representa 4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-ilo.
- 18) R<sup>5</sup> representa H o metilo.
- 19) R<sup>5</sup> representa H.
- 20) R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>.
- 21) R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, metilo, metoxi o trifluorometilo.
- 22) R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, metilo o metoxi.
- 23) A es O.
- 24) A es S.
- 25) R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.
- 26) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente
- a) H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilenos C<sub>2-4</sub>, en el que la cadena alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>b</sup> representa independientemente un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-2</sub> y R<sup>8</sup> representa tetrahidrofurilo o tetrahidropiranilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>; o
- b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan

- 1) un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno,
- 2) un anillo morfolino o
- 5 3) un anillo piperazino que está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>; un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; y
- 4) un anillo azetidino que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo.
- 10 27) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> representa H y R<sup>b</sup> representa
- a) H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilenos C<sub>2-4</sub>, en el que la cadena alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>b</sup> representa independientemente un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-2</sub> y R<sup>8</sup> representa tetrahidrofurilo o tetrahidropirranilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>; o
- 15 b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan
- 1) un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno,
- 20 2) un anillo morfolino o
- 3) un anillo piperazino que está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>; un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; y
- 25 4) un anillo azetidino que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo.
- 28) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno.
- 30 29) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: metoxilo, hidroxilo, metilo o un grupo hidroximetilo, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno.
- 35 30) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno.
- 40 31) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: metoxilo, hidroxilo, metilo o un grupo hidroximetilo, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno.
- 45 32) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo azepano opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno.
- 50

33) R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo azepano opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: metoxi, hidroxilo, metilo o un grupo hidroximetilo, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno.

- 5 La expresión “un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, azufre, SO o SO<sub>2</sub> adicional” incluye azetidino, pirrolidino, morfolino, perhidroazepino, perhidrooxazepino, piperidino o homopiperidino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describió previamente. La expresión “un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un nitrógeno adicional” incluye piperazino, homopiperazino o imidazolidino, cada uno de los cuales está  
10 opcionalmente sustituido como se describió previamente.

La expresión “un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros enlazado a través de carbono que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno” incluye oxetano, tetrahidrofuro, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, azetidino, pirrolidino, morfolino, perhidroazepino, perhidrooxazepino, piperidino u homopiperidino. Cada uno de estos anillos está opcionalmente sustituido como se describió previamente.

- 15 El término “alquilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a un radical alcano de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen metilo; etilo; propilo; isopropilo; 1-metilpropilo; *n*-butilo, *t*-butilo; e isobutilo.

El término “alcoxi C<sub>1-4</sub>” se refiere a grupos de fórmula general -OR<sup>a</sup>, donde R<sup>a</sup> se selecciona entre un alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *t*-butoxi e isobutoxi.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos:

(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

- 25 (3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(3-metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(3-metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- 30 (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

(3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- 35 (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidin-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)metanona;

- 40 (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoksi)azetidid-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 1-(4-(4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidid-3-iloxi)encil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidid-3-iloxi)encil)piperazin-1-il)etanona;  
 1-(4-(4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidid-3-iloxi)encil)piperazin-1-il)etanona;
- 5 (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 10 (3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-(metiltio)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 15 (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (5-(4-(difluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 20 (3-(4-(azetidid-4-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-(azetidid-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (5-(4-(difluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- 25 (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (3-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 30 (5-(4-(difluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (3-(3-metoksi-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(3-metil-4-((metilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((metilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;  
 (3-(4-((3-metoxiazetidid-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 35 (3-(4-((3-ciclopropil-3-hidroxi)azetidid-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- (3-(2-cloro-4-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(2-cloro-4-((3-hidroxiázetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidín-1-il)metil)feniltio)azetidín-1-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 5 (3-(4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((metilamino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 10 (3-(4-((ciclopropilamino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-(difluorometil)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-etil-3-hidroxiázetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 15 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiázetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-etil-3-hidroxiázetidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-etil-3-hidroxiázetidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-etil-3-hidroxiázetidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-etil-3-hidroxiázetidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 20 (3-(4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(2-cloro-4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(2-cloro-4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 25 (3-(4-((4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 30 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 35 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((4-hidroxiázepán-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (+) (3-(4-((4-hidroxiázepán-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (-) (3-(4-((4-hidroxiázepán-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 40 (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepán-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- (+) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 5 (+) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (+) 3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 10 (-) 3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 15 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((4-etil-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 20 (+)-(3-(4-((4-etil-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-)-(3-(4-((4-etil-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 y  
 (3-(4-((4-etil-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 La presente invención también proporciona uno de los compuestos de la lista anterior o cualquier número de los compuestos anteriores entre 1 y 106, por ejemplo, entre 1 y 92, o, por ejemplo, entre 1 y 83. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I (incluidas las fórmulas II, IIA, III, IIIA, IIIB y IIIC) tal como se define en cualquiera de las definiciones anteriores pero excluyendo cualquiera o cualesquiera de los compuestos de la lista de compuestos inmediatamente precedente.
- 30 En lo sucesivo, en la descripción un compuesto de fórmula I incluye como alternativa un compuesto de cada una de las siguientes fórmulas: II, IIA, III, IIIA, IIIB y IIIC.
- Además, en la presente se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 Asimismo, se describe además en la presente un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de este para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.
- Incluso se describe además en la presente el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.
- 40 Se describe además en la presente el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento.
- El término "MCHR" se refiere a la proteína receptora de la hormona concentradora de melanina de tipo 1 (MCHR1), a menos que se especifique lo contrario.
- 45 Los términos "tratar", "que trata/n" y "tratamiento" se refieren a la modulación de una enfermedad y/o sus síntomas correspondientes.
- Los términos "prevenir", "que previene/n" y "prevención" se refieren a la reducción o eliminación de una enfermedad y/o sus síntomas correspondientes.
- Los términos "modular", "modula", "que modula/n" o "modulación", como se emplean en la presente, se refieren, por

ejemplo, a la activación (p. ej., actividad agonista) o a la inhibición (p. ej., actividad antagonista) de al menos un MCHR.

5 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se emplea en la presente, indica que el objeto en cuestión que se identifica como “farmacéuticamente aceptable” es adecuado y fisiológicamente aceptable para ser administrado a un paciente/sujeto. Por ejemplo, la expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” se refiere a una sal o a sales adecuadas y fisiológicamente aceptables.

El término “profilaxis”, como se utiliza en la presente, se refiere a (i) prevenir el desarrollo de una enfermedad y/o afección; y/o (ii) proteger contra el empeoramiento de una enfermedad y/o afección en una situación en la que se ha desarrollado la enfermedad y/o afección.

10 Como se utiliza en la presente, la expresión “enfermedad o afección mediada por MCHR” se refiere a una afección o enfermedad susceptible de ser modulada por un agente activo MCHR.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para modular uno o más síntomas de la afección o enfermedad que se está tratando.

15 Otra realización se refiere a compuestos como los descritos en la presente en los que uno o más de los átomos es un isótopo del mismo elemento, por ejemplo,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  o deuterio. En una realización particular, el compuesto se marca con tritio. Tales compuestos marcados isotópicamente se sintetizan mediante la incorporación de materiales de partida marcados o, en el caso de tritio, intercambiando hidrógeno por tritio mediante métodos conocidos. Los métodos conocidos incluyen (1) halogenación electrófila, seguida de reducción del halógeno en presencia de una fuente de tritio, por ejemplo, por hidrogenación con tritio gaseoso en presencia de un catalizador de paladio o (2) intercambio de hidrógeno por tritio realizado en presencia de tritio gaseoso y un catalizador organometálico adecuado (p. ej., paladio).

20 Un compuesto marcado con tritio puede ser útil para identificar nuevos compuestos medicinales capaces de unirse a un receptor MCH1 y modular su actividad por agonismo, agonismo parcial o antagonismo. Tales compuestos marcados con tritio se pueden utilizar en ensayos que miden el desplazamiento de dichos compuestos para evaluar la unión de los ligandos que se unen a receptores MCH1.

25 Incluso en otra realización más, los compuestos descritos en la presente pueden comprender adicionalmente uno o más átomos de un isótopo. En una forma particular de esta realización, un compuesto comprende un halógeno isotópico. Tales compuestos marcados se sintetizan por incorporación de materiales de partida marcados mediante métodos conocidos. En una realización particular, el isótopo se selecciona entre  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  o  $^{82}\text{Br}$ . En una realización más particular, el isótopo es  $^{18}\text{F}$ .

30 Se sobreentenderá que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención podrán existir y aislarse como formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye todos los posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estos, de compuestos de fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, por ejemplo, utilizando una columna Chiralpak® IA (suministrada por Chiral Technologies Europe) o una columna Chiralcel® OJ (suministrada por Chiral Technologies Europe), mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante la síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos posteriormente.

Se sobreentenderá también que la presente invención abarca los tautómeros de los compuestos de fórmula I.

40 Se sobreentenderá que ciertos compuestos de la invención pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Se sobreentenderá también que la presente invención abarca todas estas formas solvatadas de los compuestos fórmula I.

45 Los compuestos de fórmula I también pueden formar sales. Por lo tanto, cuando en la presente se hace referencia a un compuesto de fórmula I, dicha referencia incluye, a menos que se indique lo contrario, sus sales. En una realización, los compuestos de fórmula I forman sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, los compuestos de fórmula I forman sales que se pueden usar, por ejemplo, para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

50 En general, se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con la fórmula I utilizando procedimientos estándares muy conocidos en la técnica. Estos procedimientos estándares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como, por ejemplo, una alquilamina con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, para obtener un anión fisiológicamente aceptable.

En una realización, un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede convertir en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, particularmente, una sal de adición de ácido, tal como, por ejemplo, clorhidrato,

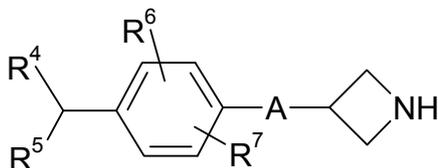
bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas y conocimientos generales de un experto en la técnica, y/o de acuerdo con los métodos expuestos en los siguientes Ejemplos. Un experto en la técnica podrá seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la técnica. Se pueden emplear técnicas combinatorias para preparar los compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

El término "grupo protector de amino" se refiere a restos reconocidos en la técnica capaces de unirse a grupos amino para prevenir que el grupo amino participe en reacciones que tienen lugar en otras partes de la molécula que contiene el grupo amino. Los grupos protectores de amino aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons, 1991. El grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector de tipo uretano (al que también se hace referencia como a un grupo protector de carbamato), incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, grupos arilalquilocarbonilo, tales como, por ejemplo, benciloxycarbonilo; y grupos alcóxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metoxycarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo. Habitualmente, el grupo protector de amino es el *tert*-butoxicarbonilo.

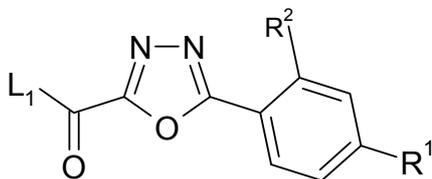
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV



IV

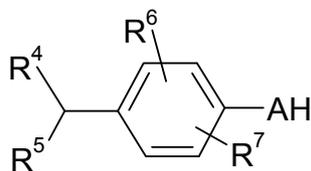
donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula V



V

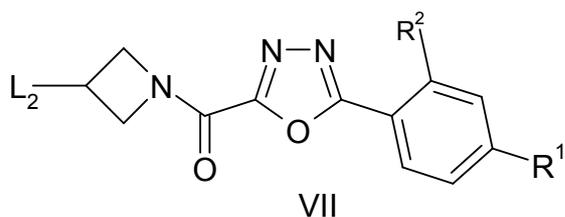
donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron previamente y  $L_1$  representa un grupo saliente, por ejemplo, un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ; o

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

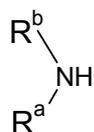
donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula VII



donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron previamente y  $L_2$  representa un grupo saliente, por ejemplo, mesiloxi o tosiloxi, en presencia de una base, tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, DMF o DMA, y a una temperatura en el rango de 0 a 150 °C, particularmente en el rango de 50 a 120 °C; o

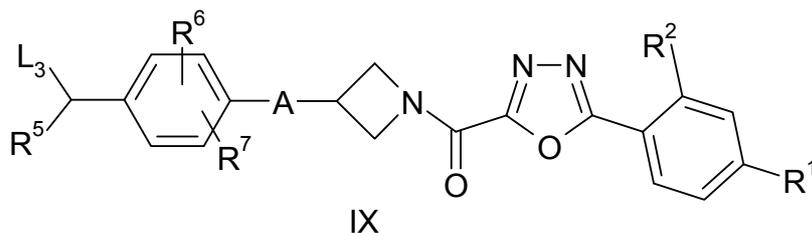
5

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII



VIII

donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula IX



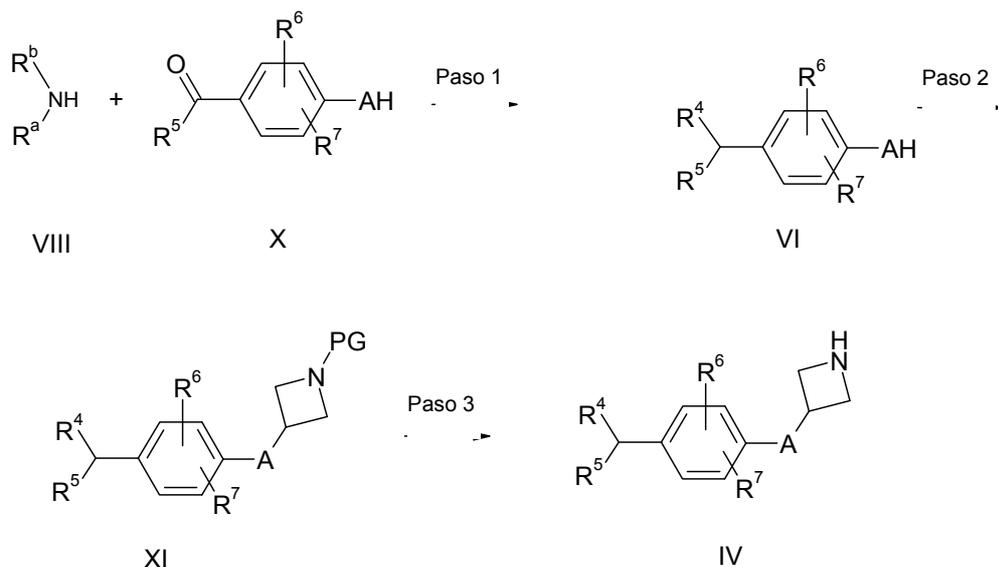
10 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente y  $L_3$  representa un grupo saliente, por ejemplo, halo, en particular cloro o bromo; opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, DMF, y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una amina, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina a una temperatura en el rango de 0 a 150 °C, particularmente en el rango de 5 a 50 °C; o

15 d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII, donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula IX, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente y  $L_3$  representa un grupo oxo, en presencia de un agente reductor, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

20 Si el compuesto de fórmula V es un éster, entonces se puede obtener un compuesto de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV y un éster de fórmula V opcionalmente en presencia de un solvente, tal como, por ejemplo, etanol y a una temperatura en el rango de 0 a 150 °C, particularmente en el rango de 50 a 120 °C.

Los compuestos de fórmula IV y VI se pueden preparar como se muestra en el esquema 1 a continuación y mediante métodos análogos a los descritos en los ejemplos.

#### Esquema 1



**Paso 1**

5 Un compuesto de acuerdo con la fórmula VI se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII, donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente, con un aldehído o una cetona de fórmula X, donde A,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definieron previamente, y un agente reductor, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en presencia de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

**Paso 2**

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XI se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto azetidínico de fórmula XII,



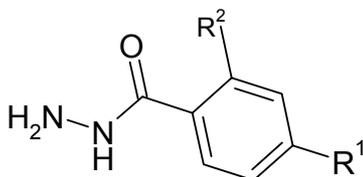
10 XII

donde PG representa un grupo protector de aminas, tal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y  $L_4$  representa un grupo saliente, por ejemplo, mesiloxi o tosiloxi, en presencia de una base, tal como, por ejemplo,  $Cs_2CO_3$ , en presencia de un solvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF.

**Paso 3**

15 Un compuesto de acuerdo con la fórmula IV se puede obtener tratando un compuesto de fórmula XI con un agente desprotector, tal como, por ejemplo, HCl, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano.

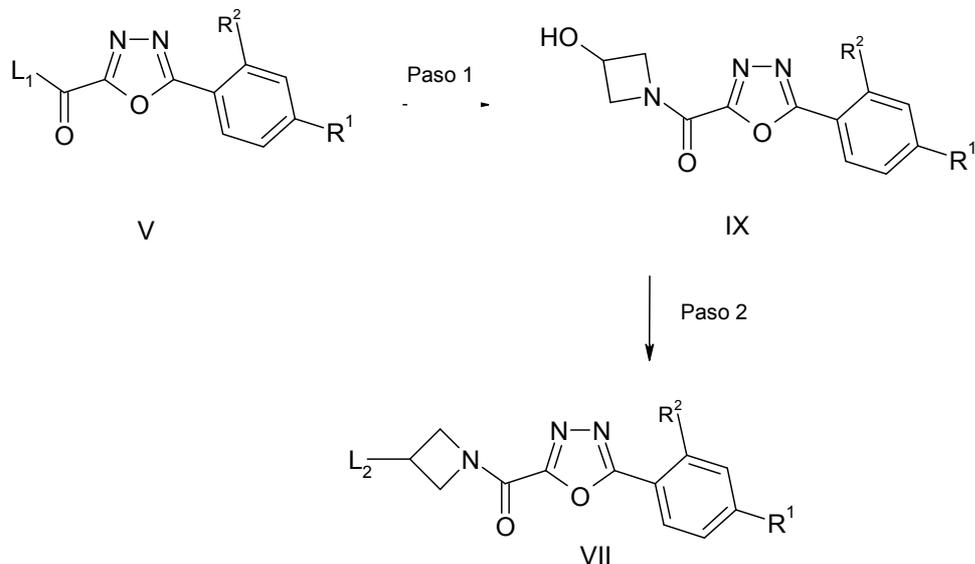
Los compuestos de fórmula V se pueden preparar de acuerdo con procedimientos muy conocidos, como por ejemplo, los descritos en *Journal fuer Praktische Chemie*, 327, 109-116 (1985), empleando compuestos benzohidrazídicos de acuerdo con la fórmula XIII,



20 XIII

donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron previamente.

Los compuestos de fórmula IX y VII se pueden preparar como se muestra en el esquema 2 a continuación y mediante métodos análogos a los descritos en los ejemplos.

**Esquema 2****Paso 1**

5 Un compuesto de acuerdo con la fórmula IX se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V, donde  $L_1$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron previamente, con 3-hidroxiacetidina o una de sus sales en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, cianuro de sodio, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol.

**Paso 2**

10 Un compuesto de acuerdo con la fórmula VII, donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $L_2$  son como se definieron previamente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula IX con un agente activante de alcoholes, tal como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, en un solvente adecuado tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula VIII, X, XII y XIII se pueden adquirir de proveedores comerciales o los expertos en la técnica pueden prepararlos fácilmente de acuerdo con procedimientos muy conocidos.

15 Se considera que ciertos compuestos de fórmula IV, V, VI, VII, IX y XI son novedosos y se reivindican en la presente como otro aspecto de la presente invención. En un aspecto preferido de la invención, estos compuestos están en forma sustancialmente pura, p. ej., una pureza superior a un 50%, particularmente superior a un 95% y más particularmente superior a un 99%.

20 Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de este para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficio modular el receptor MCH1.

Una realización más particular se refiere a compuestos antagonistas de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.

25 Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.

Otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento.

30 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mencionada en la presente, cuyo origen es la disfunción de receptores MCH1, en un animal de sangre caliente, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la profilaxis de dicha enfermedad o afección, y al menos un

portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el animal de sangre caliente es un mamífero, incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, seres humanos y animales domésticos, como por ejemplo, perros, gatos y caballos.

En otra realización, el animal de sangre caliente es un ser humano.

5 En una realización, la enfermedad y/o afección para cuyo tratamiento o profilaxis se puede utilizar un compuesto de acuerdo con la fórmula I incluye, pero no se limita a, por ejemplo, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos alimentarios.

10 Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, trastorno(s) depresivo(s), tales como, por ejemplo, trastorno(s) depresivo(s) mayor(es) y trastorno(s) distímico(s); depresión bipolar y/o manía bipolar, tal como, por ejemplo, bipolaridad de tipo I, incluidos, pero sin limitarse a los pacientes con crisis maníacas, depresivas o mixtas, y bipolaridad de tipo II; trastorno(s) ciclotímico(s); depresión ansiosa; y trastorno(s) del estado de ánimo debido(s) a una afección general.

15 Los ejemplos de trastorno(s) de ansiedad incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, trastorno(s) de pánico sin agorafobia, trastorno(s) de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno(s) de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno(s) obsesivo(s) compulsivo(s), trastorno(s) relacionado(s) con el estrés, trastorno(s) de estrés postraumático, trastorno(s) de estrés agudo, trastorno(s) de ansiedad generalizada y trastorno(s) de ansiedad generalizada debido(s) a una afección general.

20 Los ejemplos de trastornos alimentarios incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, obesidad.

Muchas de las afecciones y los trastornos anteriores se definen, por ejemplo, en American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición, texto revisado, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

25 Incluso otra realización más se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.

Una realización más particular se refiere a un compuesto antagonista de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.

30 Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre un trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad y trastorno alimentario.

Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.

35 Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad.

Incluso otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno alimentario.

40 Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre ansiedad, depresión y obesidad.

Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad.

45 Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad generalizada.

Incluso otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de este para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la depresión.

Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento o la profilaxis de la obesidad.

50 Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente

- aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.
- 5 Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre un trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad y trastorno alimentario.
- Otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.
- 10 Otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad.
- Otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno alimentario.
- 15 Incluso otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre ansiedad, depresión y obesidad.
- Incluso otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad.
- Incluso otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad generalizada.
- 20 Incluso otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión.
- Otra realización se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad.
- 25 Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la resistencia a la insulina, esteatosis hepática (incluida NASH), hígado adiposo o apnea del sueño.
- Otra realización más se refiere a utilizar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento.
- 30 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Otra realización se refiere a una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección mencionada en la presente, cuyo origen es la disfunción de los receptores MCH1, en un animal de sangre caliente, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la profilaxis de dicha enfermedad o afección, y al menos un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 35 En una realización, el animal de sangre caliente es un mamífero, incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, seres humanos y animales domésticos, como por ejemplo, perros, gatos y caballos.
- En otra realización, el animal de sangre caliente es un ser humano.
- 40 Otra realización más proporciona al menos un proceso para preparar un compuesto de fórmula I.
- En otra realización más, un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar de forma concurrente, simultánea, secuencial o por separado con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo seleccionado entre los siguientes:
- 45 (i) antidepresivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

- (ii) antipsicóticos atípicos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, quetiapina y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (iii) antipsicóticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (iv) ansiolíticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (v) anticonvulsivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (vi) terapias para el Alzheimer incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (vii) terapias para el Parkinson incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegilina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina, inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (viii) terapias para las migrañas incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (ix) terapias para accidentes cerebrovasculares incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (x) terapias para la incontinencia urinaria incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina, tolterodina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (xi) terapias para dolores neuropáticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (xii) terapias para dolores nociceptivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (xiii) terapias para el insomnio incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, agomelatina, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteón, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplón, zolpidem y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (xiv) estabilizadores del estado de ánimo incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);
- (xv) insulina o análogos de la insulina;
- (xvi) secretagogos de la insulina incluidos sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glipizida), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo, meglitinidas, p. ej., repaglinida y nateglinida);
- (xvii) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, saxagliptina, sitagliptina, aloglitptina o vildagliptina);
- (xviii) agentes sensibilizantes a la insulina incluidos los agonistas de PPARgamma (por ejemplo, pioglitazona y

rosiglitazona) y agentes con actividad de PPARalfa y gamma combinada;

(xix) agentes que modulan el equilibrio de la glucosa hepática (por ejemplo, biguanidas, p. ej., metformina, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa);

5 (xx) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (por ejemplo, inhibidores de la alfa glucosidasa, p. ej., acarbosa);

(xxi) agentes que previenen la reabsorción de glucosa del riñón (por ejemplo, inhibidores de SGLT-2, por ejemplo, dapagliflozina o canagliflozina);

10 (xxii) agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglucemia prolongada (por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa);

(xxiii) un compuesto para tratar la obesidad, por ejemplo, orlistat (EP 129 748) o sibutramina (GB 2.184.122 y US 4.929.629);

15 (xxiv) agentes para tratar la dislipidemia, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., estatinas, por ejemplo, rosuvastatina); agonistas del PPAR $\alpha$  (fibratos, p. ej., fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil); secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácidos biliares (IBATI) y ácido nicotínico, y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);

20 (xxv) agentes antihipertensivos, tales como  $\beta$  bloqueadores (p. ej., atenolol, inderal); inhidores de ACE (p. ej., lisinopril); antagonistas del calcio (p. ej., nifedipina); antagonistas de los receptores de angiotensina (p. ej., candesartán),  $\alpha$  agentes antagonistas y diuréticos (p. ej., furosemida, benzotiazida);

(xxvi) moduladores de la hemostasis, tales como agentes antitrombóticos, activadores de la fibrinólisis; antagonistas de la trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaquetarios (p. ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;

(xxvii) agentes que antagonizan las acciones del glucagón;

25 (xxviii) agentes antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., aspirina) y agentes antiinflamatorios esteroideos (p. ej., cortisona);

30 (xxix) un compuesto antihipertensivo, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un bloqueador adrenérgico mixto alfa/beta, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador del receptor AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

(xxx) un inhibidor de PDK;

(xxxi) un compuesto fitosterólico;

(xxxii) un inhibidor de 11 $\beta$  HSD-1;

(xxxiii) un activador de UCP-1, 2 ó 3;

35 (xxxiv) un modulador del receptor CB1, por ejemplo, un agonista inverso o antagonista, p. ej., rimonabant o taranabant;

(xxxv) un modulador del receptor NPY; por ejemplo, un agonista de NPY, un agonista de NPY2 o un antagonista de NPY5;

(xxxvi) un modulador de MC4r, por ejemplo, un agonista de MC4r;

40 (xxxvii) un modulador de MC3r, por ejemplo, un agonista de MC3r;

(xxxviii) un modulador del receptor de orexina, por ejemplo, un antagonista;

(xxxix) moduladores de receptores nucleares, por ejemplo, LXR, FXR, RXR, GR, ERR $\alpha$ ,  $\beta$ , PPAR $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y RORalfa;

(xl) un inhibidor de DGAT1;

- (xli) un inhibidor de DGAT2;
- (xlii) un oligonucleótido de DGAT2 antisentido;
- (xliii) un inhibidor de ácido graso sintasa;
- (xliv) un inhibidor de CETP (proteína colesteryl éster transferasa);
- 5 (xlv) un antagonista de la absorción de colesterol;
- (xlvi) un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsomal);
- (xlvii) probucol;
- (xlviii) un agonista de GLP-1;
- (xlix) un modulador de glucocinasa;
- 10 I) un anticuerpo de ghrelina;
- li) un antagonista de ghrelina;
- lii) un agonista de GPR119 y
- liii) otro modulador de la hormona concentradora de melanina (MCH), por ejemplo, un antagonista de MCH-1;
- o una de sus sales, uno de sus solvatos, o un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptables, opcionalmente
- 15 junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano que necesita dicho tratamiento terapéutico.

20 Cuando los otros compuestos farmacéuticamente activos descritos anteriormente se emplean combinados con los compuestos de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o según lo determine un experto en la materia.

25 Para los usos, métodos, medicamentos y composiciones mencionados en el presente, la cantidad utilizada de compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de este, y la dosis administrada pueden variar con el compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas utilizadas; y/o el modo de administración y/o tratamiento deseados. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios

30 cuando se administra un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del animal. Dichas dosis pueden administrarse en dosis divididas de 1 a 4 veces al día o en una forma de liberación sostenida. Para el ser humano, la dosis total diaria puede variar, por ejemplo, de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 1400 mg, y más particularmente de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg.

Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración oral generalmente comprenden, por ejemplo, de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 1400 mg de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, en combinación con al menos un portador, lubricante y/o diluyente farmacéutico sólido y/o líquido.

35 El nivel de dosis y la frecuencia de dosis específicos para cualquier sujeto en particular, sin embargo, puede variar y generalmente depende de diversos factores, incluidos, pero no sin limitarse a, por ejemplo, la biodisponibilidad del o de los compuestos específicos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, en la forma administrada; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del o los compuestos específicos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas; la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el modo y el momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; y la gravedad

40 de la afección en particular.

El o los compuestos de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se ha de tratar y la cantidad de compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, que ha de ser administrada.

45 El o los compuestos de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía incluidas, pero sin limitarse a, por ejemplo, vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, epidural, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

En una realización, la vía de administración es la oral, intravenosa o intramuscular.

Un compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas se pueden utilizar por sí solos o en forma de preparados medicinales apropiados para la administración enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas sólidas aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

- 5 En una composición farmacéutica sólida, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, al menos un sólido, al menos un líquido y mezclas de estos. El portador sólido puede ser un diluyente, un saborizante, un solubilizante, un lubricante, un agente de suspensión, un aglutinante, un material encapsulante y/o un agente disgregante de comprimidos. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera con un punto de fusión bajo, manteca de cacao y mezclas de estos.

Un polvo puede prepararse, por ejemplo, mediante la mezcla de un sólido finamente dividido con al menos un compuesto finamente dividido de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas.

- 15 Un comprimido puede prepararse, por ejemplo, mediante la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, en proporciones adecuadas con un portador farmacéuticamente aceptable que tiene las propiedades aglutinantes necesarias y se compacta con la forma y el tamaño deseados.

- 20 Un supositorio se puede preparar, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, con al menos un excipiente no irritante adecuado que sea líquido a temperatura rectal pero sólido a temperaturas inferiores a la temperatura rectal, donde el excipiente no irritante primero se funde y el compuesto de fórmula I se dispersa en él. La mezcla homogénea fundida se vierte posteriormente en moldes de tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar. Los ejemplos de excipientes no irritantes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, manteca de cacao; gelatina glicerínada; aceites vegetales hidrogenados; mezclas de polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas líquidas aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones, suspensiones y emulsiones.

- 30 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas líquidas aceptables para la administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones estériles acuosas o propilenglicólicas acuosas de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas; y soluciones polietilenglicólicas acuosas de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas.

- 35 Las soluciones acuosas para la administración oral pueden prepararse disolviendo al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, en agua y añadiendo colorantes, agentes saborizantes, estabilizadores y/o agentes espesantes adecuados según se desee.

Las suspensiones acuosas para la administración oral pueden prepararse dispersando al menos un compuesto finamente dividido de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas, en agua junto con un material viscoso tal como, por ejemplo, una goma sintética natural, resina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.

- 40 En una realización, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente un 0.05% a aproximadamente un 99%p (por ciento en peso) de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas. Todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

En otra realización, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente un 0.10% a aproximadamente un 50%p (por ciento en peso) de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables o mezclas. Todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

- 45 En la presente invención también se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar o combinar los ingredientes y dar forma de comprimidos o supositorios a los ingredientes mezclados; encapsular los ingredientes en cápsulas; o disolver los ingredientes para formar soluciones inyectables.

#### MÉTODOS DE ENSAYO:

##### ENSAYO DE UNIÓN DE MCH

- 50 La unión de la hormona concentradora de melanina (MCH) se puede evaluar con un ensayo de unión de radioligandos empleando [<sup>125</sup>I]MCH y membranas que expresan el receptor de la hormona concentradora de melanina humana de tipo 1 (MCHR1). Se pueden identificar los ligandos que se unen a MCHR1 por su capacidad

para competir por la unión con [<sup>125</sup>I]MCH.

[<sup>125</sup>I]MCH se puede adquirir de Perkin Elmer (NEK373050UC 25 µCi). Se pueden preparar membranas (2.20 mg/mL) a partir de células CHOK1 que expresan el receptor humano MCH de tipo 1 tales como las comercializadas por EuroScreen. Trizma, BSA, NaCl, y MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O se pueden adquirir de Sigma. La MCH humana se puede adquirir de Bachem (0.5 mg, # de cat. H-1482).

Se pueden llevar a cabo ensayos de unión con saturación en Tris 50 mM, pH 7.4, que contenga MgCl<sub>2</sub> 3 mM y 0.05% de BSA. Para llevar a cabo un ensayo, se añaden 100 µL del radioligando [<sup>125</sup>I]MCH diluido en serie con un factor de dilución de 2 a los pocillos de una placa de 96 pocillos poco profunda. A continuación, se añaden 100 µL de tampón de ensayo que contenga membranas con una concentración proteica final de 20 µg/mL. La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 1 h antes de filtrarla a través de un filtro A Wallac tratado con 0.1% de PEI utilizando una cosechadora celular (Skatron). Las membranas recogidas se lavan 3 veces con 300 µL/pocillo de tampón de lavado (Tris 50 mM, pH 7.4, que contenga MgCl<sub>2</sub> 5 mM y NaCl 50 mM) y después se secan al aire durante la noche o a 60 °C. <sup>125</sup>I se mide en un contador de centelleo.

Se pueden emplear ensayos de unión de [<sup>125</sup>I]MCH llevados a cabo en presencia de compuestos de ensayos, en concentraciones fijas o en serie, en un ensayo de unión competitiva de ligandos. Para ensayos de dosis-respuesta, se pueden diluir los compuestos en serie con un factor de dilución de 3 en una placa de ensayo para producir un rango de concentraciones. Para ensayos de un solo punto, se pueden premezclar [<sup>125</sup>I]MCH y membranas, y después se pueden transferir a placas de ensayo con concentraciones proteicas de membrana y de radioligando finales respectivas de 20 µg/mL y 0.04 nM.

Para el análisis de datos de la unión con saturación, cpm se convierten en dpm, y la concentración de radioligando nM se calcula utilizando radioactividad específica suministrada por un proveedor.

Los datos de unión con saturación se pueden analizar utilizando la ecuación (1):

$$B = \frac{B_{\text{máx}} [{}^{125}\text{I}]\text{MCH}}{K_d + [{}^{125}\text{I}]\text{MCH}} \quad (1)$$

donde *B* es la concentración de ligando unido, *B*<sub>máx</sub> es la concentración máxima de ligando unido y *K*<sub>d</sub> es la constante de disociación para el ligando.

El porcentaje de inhibición (% de Inh) se puede calcular utilizando la ecuación (2):

$$\% \text{ de Inh} = 100 / \left( 1 - \frac{(\text{recuento}_{\text{muestra}} - \text{recuento}_{\text{negativo}})}{(\text{recuento}_{\text{positivo}} - \text{recuento}_{\text{negativo}})} \right) \quad (2)$$

Los valores de *Cl*<sub>50</sub> se pueden calcular mediante métodos convencionales utilizando un análisis de mínimos cuadrados no lineal.

Ensayo de activación del receptor MCHR1:

El receptor de la hormona concentradora de melanina de tipo 1 (MCHR1) es un receptor acoplado a una proteína G que interacciona con proteínas G heterotriméricas que contienen una subunidad Gα<sub>i/o</sub>. La unión de MCH a MCHR1 produce el intercambio de GDP por CTP en las proteínas Gα<sub>i/o</sub> asociado con el receptor activado. Esta activación se puede cuantificar midiendo la cantidad de análogo de GTP, GTPγ<sup>35</sup>S, unido al receptor asociado a las membranas. GTPγ<sup>35</sup>S no es hidrolizado por la actividad GTPasa intrínseca de una proteína G, sino que en vez de eso forma un complejo estable. Por lo tanto, la activación de receptores MCHR1 se puede cuantificar midiendo la cantidad de GTPγ<sup>35</sup>S que se une a las membranas preparadas a partir de células que expresan dichos receptores. Las membranas se pueden aislar mediante filtración o pueden estar ligadas a microesferas SPA (Amersham). El GTPγ<sup>35</sup>S que está unido se puede cuantificar determinando la cantidad de <sup>35</sup>S que está presente. Por consiguiente, la inhibición de la unión de MCH por acción de un ligando competidor se puede evaluar por una reducción de la cantidad de GTPγ<sup>35</sup>S que se une a las membranas en presencia de dicho ligando competidor.

### Valores de *Cl*<sub>50</sub>

Cuando se estudiaron los compuestos de los ejemplos en los ensayos mencionados anteriormente, estos presentaron un valor de *Cl*<sub>50</sub> inferior a aproximadamente 100 nM. Los valores de *Cl*<sub>50</sub> para los compuestos de los ejemplos se exponen a continuación en la presente en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo N.º	GTP $\gamma$ <sup>35</sup> S CI <sub>50</sub> (nM)
1	7
2	25
3	27
4	20
5	15
6	19
7	21
8	27
9	44
10	41
11	51
12	30
13	29
14	30
15	10
16	20
17	25
18	25
19	6.5
20	24
21	22
22	25
23	99
24	44
25	34
26	30
27	21
28	27
29	86
30	40
31	20

## ES 2 527 466 T3

Ejemplo N.º	GTPγ <sup>35</sup> S Cl <sub>50</sub> (nM)
32	15
33	34
34	18
35	19
36	13
37	17
38	27
39	49
40	27
41	25
42	26
43	11
44	10
45	16
46	18
47	19
48	18
49	37
50	35
51	19
52	24
53	28
54	31
55	22
56	13
57	18
58	29
59	11
60	19
61	22
62	13
63	23

ES 2 527 466 T3

Ejemplo N.º	GTPγ <sup>35</sup> S Cl <sub>50</sub> (nM)
64	12
65	20
66	10
67	23
68	21
69	22
70	20
71	23
72	15
73	14
74	18
75	17
76	23
77	40
78	42
79	34
80	23
81	25
82	22
83	25
84	17
85	19
86	15
87	8.1
88	17
89	22
90	16
91	11
92	15

Los siguientes compuestos no presentaron un valor de Cl<sub>50</sub> inferior a 100 nM: (3-(4-((bis(2-metoxietil)amino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona, (3-(3-(difluorometoxi)-4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona, [(díciclopropilamino)metil]-3-metilfenoxi]azetidín-1-il)-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y (3-(4-((oxetan-3-

ilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona. En una realización, estos compuestos se excluyen de la presente invención como una salvedad.

Ciertos compuestos de la invención son particularmente convenientes porque presentan selectividad entre su actividad de MCH y su actividad hERG.

## 5 EJEMPLOS

La presente invención se define con más detalle en los siguientes ejemplos. Se debe sobreentender que los ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo. La invención no se limita a los ejemplos ilustrativos que se exponen a continuación en la presente, sino que queda definida por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

10 En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los conocimientos generales de un experto en la técnica y/o utilizando los métodos expuestos en las secciones de los ejemplos e/o intermedios que se formulan a continuación. Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales y/o pueden ser preparados fácilmente por un experto en la técnica. Se pueden emplear técnicas combinatorias para preparar los compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

15 Se emplearon las siguientes abreviaturas en la presente: ACN: acetonitrilo; APCI: ionización química a presión atmosférica; ac.: acuoso/a; BOC: 1,1-dimetiletoxicarbonilo; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de cesio; DCM: diclorometano; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMSO: sulfóxido de dimetilo; EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; h: hora(s); HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; HCl: ácido clorhídrico cuya molaridad se indica o cloruro de hidrógeno gaseoso cuando se utiliza otro solvente que no sea agua; H<sub>2</sub>O: agua; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de potasio; LC: cromatografía líquida; MeOH: metanol; MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio; min: minutos; MS: espectro de masas; NaCl: cloruro sódico; NH<sub>4</sub>Cl: clorhidrato de amoníaco; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato sódico; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio; NH<sub>3</sub>: amoníaco; RMN: resonancia magnética nuclear; psi: libras por pulgada cuadrada; TA: temperatura ambiente; sat.: saturado/a; TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: tetrahidrofurano.

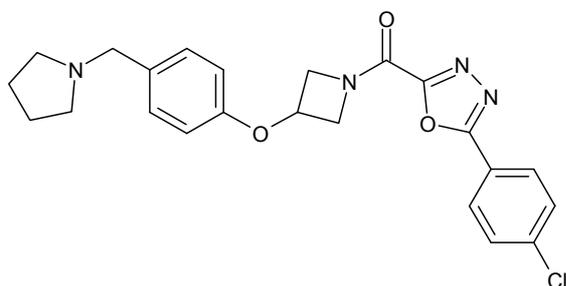
Los puntos de fusión se pueden medir utilizando un equipo de medición de los puntos de fusión o mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB).

30 **Método de LC/MS HPLC:** Waters Acquity UPLC columna Acquity UPLC BEH C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1x100 mm. Gradiente de un 5 - 95% de acetonitrilo en tampón de carbonato de amonio a pH10 (NH<sub>3</sub> 40 mM + H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 6.5 mM) en 5.8 minutos a 60 °C. Flujo de 0.8 mL/min.

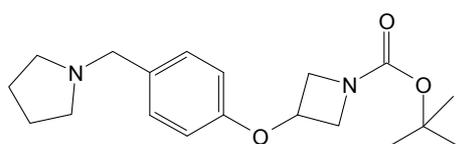
Los nombres químicos de la IUPAC se generaron con un programa informático suministrado por CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA 02140, EE. UU.

### Ejemplo 1

35 **(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**



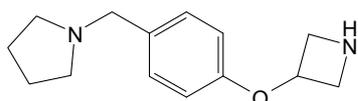
**1A.** 3-(4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.62 g, 14.3 mmol) en DMF seco (20 mL) en atmósfera de

5 nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de 4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenol (remítase, p. ej., a *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3834-3837 (2005)) (2.1 g, 11.9 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó durante una hora y después se añadió 3-[(metilsulfonyl)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.9 g, 15.5 mmol) en DMF (10.0 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se  
 10 añadió agua (150 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (100 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 10-100% de EtOAc/heptano como eluyente. El producto se purificó además utilizando un 0.5% de NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM como eluyente. Se obtuvieron 2.5 g (64%) de **1A**. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (s, 9H), 1.77 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.82-4.88 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.23 (d, 2H).

**1B.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxy)encil)pirrolidina



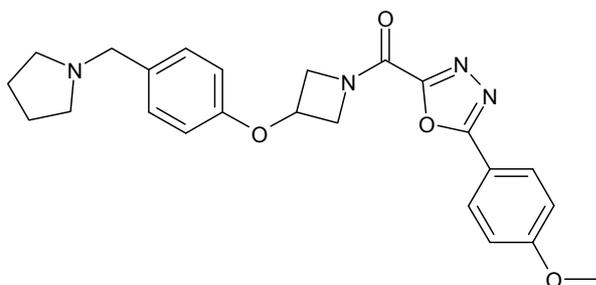
15 Una solución de **1A** (5.2 g, 15.5 mmol) en DCM (50 mL) se trató con TFA (10 g, 88 mmol) y se agitó a TA durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y después se coevaporó utilizando DCM. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 10 añadiendo NaOH. La solución se extrajo varias veces con DCM y las soluciones orgánicas se filtraron a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 3.1 g (85%) de **1B** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69-1.83 (m, 4H), 2.43-2.57 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.73-3.81 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 4.93-5.01 (m, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.20 (d, 2H).

**1.** 2-(4-Clorofenil)-5-({3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi]azetidín-1-il}carbonil)-1,3,4-oxadiazol

20 Una mezcla de **1B** (1.0 g, 4.3 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (remítase, p. ej., a WO97/05131) (1.2 g, 4.7 mmol) se calentó a 120 °C durante 4 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 5% de trietilamina en EtOAc como eluyente. Se obtuvieron 0.46 g (24%) de **1** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69-1.88 (m, 4H), 2.38-2.69 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 439 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 96%.

**Ejemplo 2**

**(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**



30 Se disolvió una mezcla de **1B** (62 mg, 0.27 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (remítase, p. ej., a *Journal fuer Praktische Chemie*, 327,109-16 (1985) - (79 mg, 0.32 mmol) en etanol (3 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.). La mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se cristalizó en metanol frío. Se obtuvieron 65 mg (56%) de **2** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.72-1.84 (m, 4H), 2.41-2.54 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 1H), 4.71-4.80 (m, 1H), 5.02-5.18 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 3**

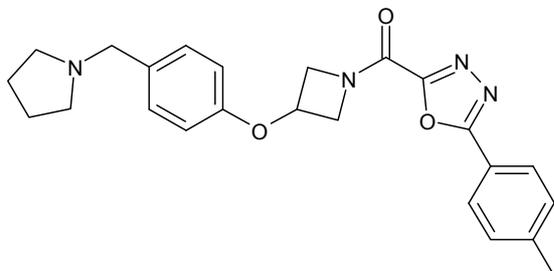
**(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**



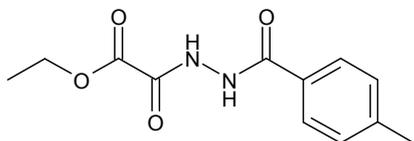
1.97-2.09 (m, 4H), 3.05-3.29 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.03-5.19 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.44 (s, 1H) MS (APCI+)  $m/z$  473  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 98%.

### Ejemplo 6

#### 5 Clorhidrato de (3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

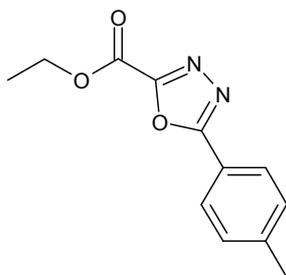


#### 6A. 2-(2-(4-Metilbenzoi)hidrazinil)-2-oxoacetato de etilo



10 Se disolvió 4-metilbenzohidrazida (6 g, 40 mmol) en DCM (100 mL) y se añadió trietilamina (7.3 g, 80 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloro(oxo)acetato de etilo (5.5 g, 40 mmol) gota a gota. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl 0.2 M, solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 8.1 g (81%) de **6A** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.35 (c, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.73 (d, 2H).

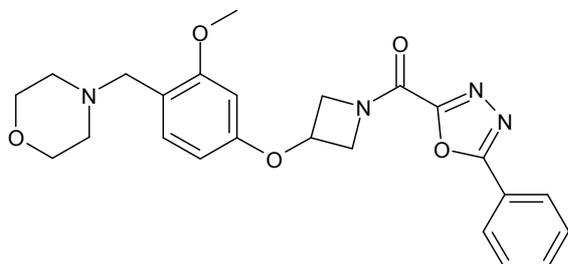
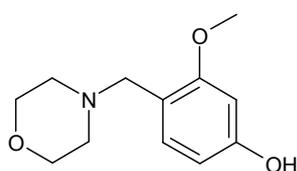
#### 6B. 5-*p*-Tolil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo



20 Se disolvió **6A** (8.1 g, 32.4 mmol) en tolueno (200 mL) y piridina (2.6 mL, 32.4 mmol). Se añadió cloruro de tionilo (9.6 g, 81 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 8 h. El solvente se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.). La fase orgánica se lavó de nuevo con HCl 0.1 M y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.), se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 7.0 g (93%) de **6B** como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.54 (c, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.04 (d, 2H).

#### 6C. Clorhidrato de 2-(4-Metilfenil)-5-({3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi]azetidín-1-il}carbonil)-1,3,4-oxadiazol

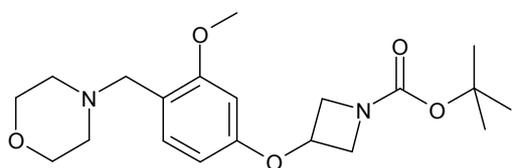
25 Se calentó una mezcla de **1B** (0.12 g, 0.52 mmol) y 5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo **6B** (0.13 g, 0.57 mmol) a 120 °C durante 2.5 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 2-5% de NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM como eluyente. El solvente se eliminó por evaporación y se añadió al residuo una solución de HCl en éter dietílico. Una hora después, el precipitado formado se aisló por filtración. Se obtuvieron 0.12 g (50%) de **6** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.82-2.08 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 4.06-4.29 (m, 3H), 4.58-4.81 (m, 2H), 5.12-5.34 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.48-7.62 (m, 4H), 8.05 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  419  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 93%.

**Ejemplo 7****(3-(3-metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona****7A. 3-Metoxi-4-(morfolinometil)fenol**

5

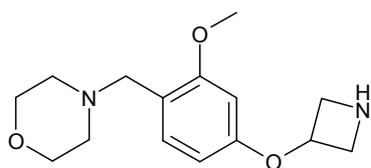
Se agitó una mezcla de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (1.0 g, 6.57 mmol) y morfolina (2.0 g, 23.0 mmol) en 50 mL de dicloroetano a TA durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2.0 g, 9.44 mmol) en porciones en 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (sat.), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 5% de trietilamina en EtOAc como eluyente. Se obtuvieron 1.19 g (81%) de **7A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.41-2.71 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.79 (m, 4H), 6.27 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.10 (d, 1H).

10

**7B. 3-(3-Metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.30 g, 6.88 mmol) en DMF seco (5 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de agua. Se añadió una solución de **7A** (1.17 g, 5.24 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota en 15 minutos. La mezcla se agitó durante una hora y después se añadió 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.7 g, 6.77 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 3 días y después se enfrió hasta TA. Se añadieron agua y algo de NaOH acuoso, y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 5% de trietilamina en EtOAc como eluyente. Se obtuvieron 2.1 g (104%) de **7B** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 2.39-2.56 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.65-3.75 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.82-4.91 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.21 (d, 1H).

15

**7C. 4-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-metoxibencil)morfolina**

25

Se trató una solución de **7B** (2.1 g, 5.47 mmol) en DCM (20 mL) con TFA (10 g, 88 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.) y se extrajo varias veces con DCM, y las soluciones orgánicas se filtraron a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por

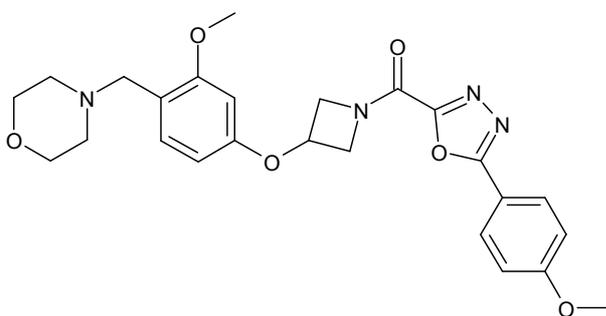
evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 10% de trietilamina y un 10% de MeOH en EtOAc como eluyente. Se obtuvo 1.0 g (66%) de **7C** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40-2.53 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.94-5.04 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.19 (d, 1H).

5 **7.** 4-[2-Metoxi-4-({1-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}oxi)encil]morfolina

Se calentó una mezcla de **7C** (0.25 g, 0.90 mmol), 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.22 g, 1.00 mmol) y EtOH (2 mL) en un horno microondas a 120 °C durante 60 min. La mezcla se dejó reposar durante la noche a TA. El precipitado formado se aisló por filtración y después se lavó con EtOH. Se obtuvieron 0.18 g (45%) de **7** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33-2.66 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.65-3.78 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.02-5.19 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 3H), 8.13-8.20 (m, 2H), MS (APCI+) *m/z* 451 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 8**

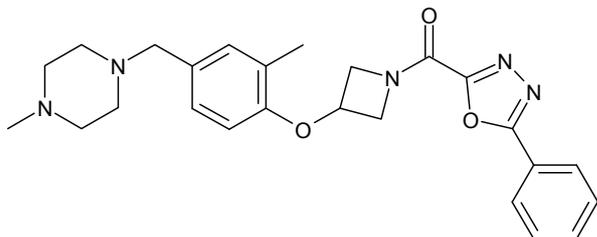
**(3-(3-metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



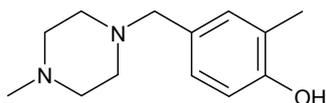
15 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **7** y empleando **7C** (0.25 g, 0.90 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.25 g, 1.00 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.23 g (54%) de **8** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40-2.55 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.59-4.78 (m, 2H), 5.02-5.17 (m, 2H), 6.21-6.28 (m, 1H), 6.39-6.44 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 481 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 98%.

20 **Ejemplo 9**

**(3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



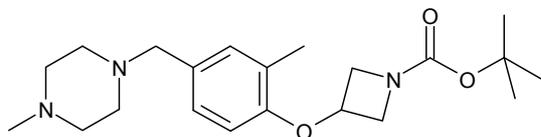
**9A.** 2-Metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenol



25 Se agitó una mezcla de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (3.27 g, 24 mmol) y 1-metilpiperazina (2.7 g, 27.0 mmol) en dicloroetano (100 mL) a TA durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6.2 g, 29 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió otra porción de 1-metilpiperazina y se continuó agitando durante 24 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.), las fases se separaron, y la fase acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo dos veces con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 0-20% de MeOH en EtOAc:MeOH 95:5 como eluyente. Se obtuvieron 3.50 g (66%) de **9A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

2.21 (2, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.72 (m a, 8H), 3.42 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.02 (s, 1H).

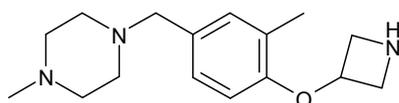
**9B.** 3-(2-Metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.50 g, 11.5 mmol) en DMF seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió una solución de **9A** (2.0 g, 9.1 mmol) en DMF (15 mL) gota a gota en 15 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadió 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.0 g, 11.8 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se añadieron agua y algo de NaOH acuoso, y la mezcla se extrajo tres veces con DCM.

10 Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 5% de trietilamina en EtOAc como eluyente. Se obtuvieron 2.18 g (64%) de **9B** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.63 (m a, 8H), 3.40 (s, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 2H), 4.79-4.89 (m, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.11 (s, 1H).

**9C.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-3-metilbencil)-4-metilpiperazina



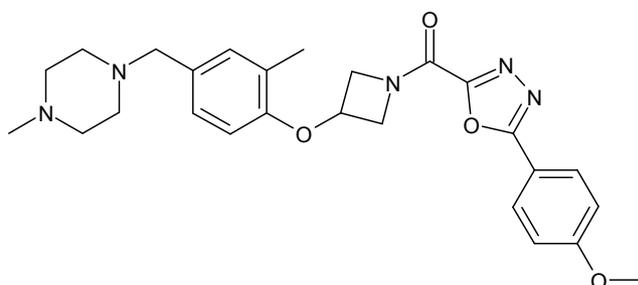
15 Se trató una solución de **9B** (2.18 g, 5.81 mmol) en DCM (40 mL) con TFA (10 g, 88 mmol) y se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.) y se extrajo varias veces con DCM. Las soluciones orgánicas se filtraron a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 10% de trietilamina y un 10% de MeOH en EtOAc como eluyente. Se obtuvieron 1.44 g (90%) de **9C** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27-2.70 (m a, 8H), 3.40 (s, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.92-5.02 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.09 (s, 1H).

**9.** 1-Metil-4-[3-metil-4-({1-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}oxi)bencil]piperazina

25 Una mezcla de **9C** (200 mg, 0.74 mmol), 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.17 g, 0.77 mmol) y tolueno (20 mL) se hirvió a reflujo durante 6 h. La mezcla se concentró parcialmente y después se hirvió más a reflujo durante 30 h. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8 utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua/ácido acético (0.2%). Las fracciones puras se combinaron y el solvente se eliminó por evaporación y después por liofilización. Se obtuvieron 140 mg (41%) de **9** como una espuma. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.20-2.45 (m a, 8H), 2.54 (s, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.49-4.69 (m, 2H), 5.04-5.20 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.60-7.75 (m, 3H), 8.07 (d, 2H), MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 10**

**(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**

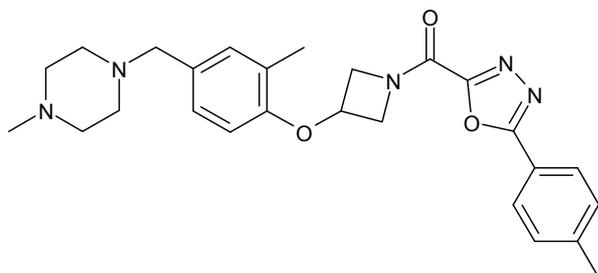


35 Una mezcla de **9C** (0.20 g, 0.74 mmol), 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.18 g, 0.73 mmol) y tolueno (3 mL) se calentó en un horno microondas a 130 °C durante 1 h y después a 140 °C durante 2 h. El solvente

se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8 utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua/ácido acético (0.2%). Las fracciones puras se combinaron y el solvente se eliminó por evaporación y después por liofilización. Se obtuvieron 0.31 g (88%) de **10** como una espuma. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.75 (m a, 8H), 3.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H) 4.27-4.37 (m, 1H), 4.59-4.80 (m, 2H), 4.99-5.17 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.97-7.17 (m, 4H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 478 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 98%.

### Ejemplo 11

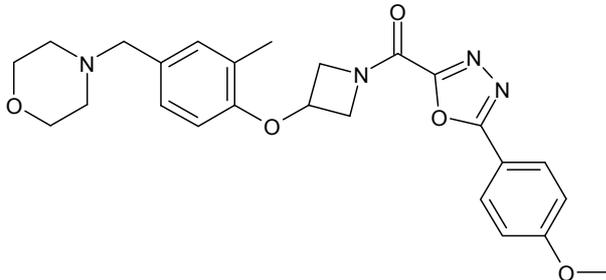
#### (3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



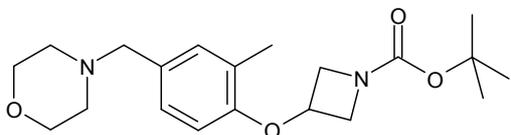
10 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 10 y empleando **9C** (0.20 g, 0.73 mmol) y **6B** (0.19 g, 0.82 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.26 g (77%) de **11** como una espuma. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) 2.36-2.76 (m a, 8H), 3.44 (s, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.61-4.80 (m, 2H), 5.01-5.18 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.03-7.17 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 462 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 96%.

### Ejemplo 12

#### (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona



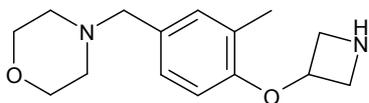
#### 12A. 3-(2-(Metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.55 g, 12.5 mmol) en DMF seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 2-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenol (remítase a WO 2006133567) (2.0 g, 9.6 mmol) en DMF (25 mL) gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agitó durante una hora y después se añadió 3-[(metilsulfonyl)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.2 g, 12.5 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (150 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (100 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 10-75% de EtOAc/heptano como eluyente. El producto se purificó además utilizando un 0.5% de NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM como eluyente. Se obtuvieron 2.6 g (75%) de **12A** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.34-2.49 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.62-3.76 (m, 4H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.79-4.92 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.11 (s, 1H).

25

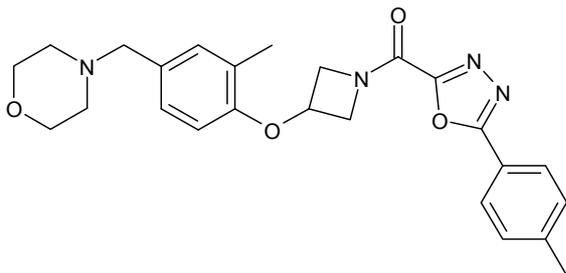
30

**12B.** 4-(4-(Azetidín-3-iloxi)-3-metilbencil)morfolina

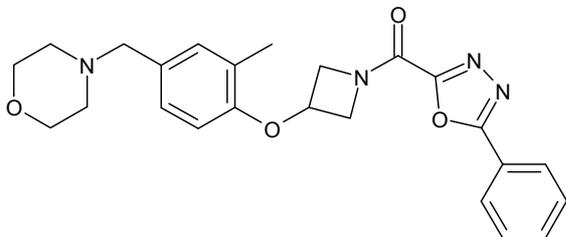
Una solución de **12A** (2.6 g, 7.17 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con HCl en MeOH (40 mL, 50 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (15 mL). La solución se lavó con EtOAc. Se añadió DCM (100 mL) a la fase acuosa y después se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (sat., 20 mL). Se separaron las dos fases y la solución orgánica se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 1.8 g (96%) de **12B** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 3H), 2.33-2.48 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 4H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.09 (s, 1H).

**12.** 4-{4-[(1-{[5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil}azetidín-3-il)oxi]-3-metilbencil}morfolina

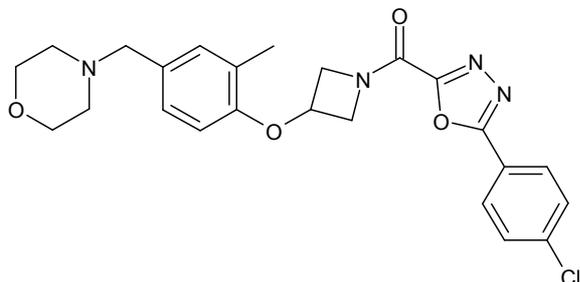
Una mezcla de **12B** (0.18 g, 0.69 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.19 g, 0.75 mmol) se calentó hasta 120 °C durante 3 h utilizando un baño de aceite. Se añadió etanol (0.1 mL) y la mezcla se calentó de nuevo hasta 120 °C durante 30 min. El producto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM y después con MeOH/DCM (0.5-2%). Se obtuvieron 0.23 g (71%) de **12** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.60-3.77 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.57-4.78 (m, 2H), 4.99-5.16 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 465 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 13****(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

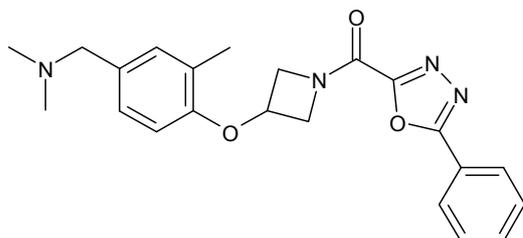
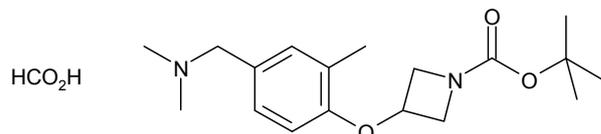
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 12 y empleando **12B** (0.18 g, 0.69 mmol) y **6B** (0.18 g, 0.75 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.22 g (72%) de **13** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 2.34-2.48 (m, 7H), 3.39 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 4H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.60-4.77 (m, 2H), 5.01-5.15 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 449 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 14****(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 12 y empleando **12B** (0.17 g, 0.65 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.16 g, 0.71 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.20 g (72%) de **14** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.18 (s, 3H), 2.23-2.53 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.50-3.81 (m, 4H), 4.16-4.38 (m, 1H), 4.48-4.80 (m, 2H), 4.88-5.20 (m, 2H), 6.26-6.50 (m, 1H), 6.89-7.17 (m, 2H), 7.33-7.65 (m, 3H), 7.95-8.23 (m, 2H), MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 15****(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**

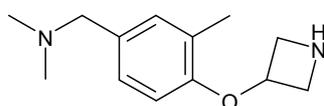
5 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 12 y empleando **12B** (0.17 g, 0.65 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.18 g, 0.71 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.24 g (79%) de **15** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 4H), 3.40 (s, 2H) 3.65-3.74 (m, 4H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 5.02-5.16 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 469 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 16**10 **(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona****16A.** Formiato de 3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.35 g, 8.7 mmol) en DMF seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenol (adquirido de un proveedor comercial) (1.1 g, 6.7 mmol) en DMF (5 mL) gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.84 g, 7.3 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8 (10 μm 250x20 ID mm) utilizando un gradiente de un 10-50% de acetonitrilo en agua/ acetonitrilo /ácido fórmico (95/5/0.2), 100 mL/min. Las fracciones se recogieron, se combinaron y se concentraron al vacío. Se añadió DCM y la solución se filtró a través de un separador de fases y se concentró por evaporación. Se obtuvieron 1.93 g (91%) de **16A** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.42 (s, 1H).

20

25

**16B.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-3-metilfenil)-*N,N*-dimetilmetanamina

El intermedio **16A** (1.9 g, 5.93 mmol) se disolvió en una solución 4.0 M de HCl en MeOH (30 mL) y la mezcla de

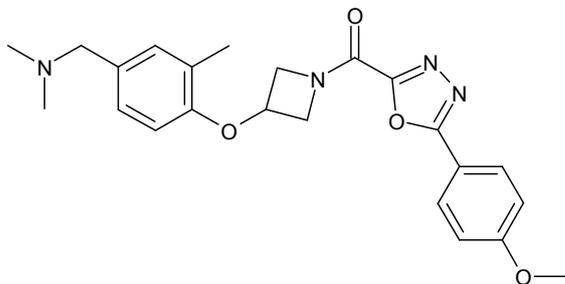
reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se basificó hasta pH=10 con NaOH acuoso (1.0 M) y después se extrajo con DCM (4 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 1.02 g (78%) de **16B** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.91-5.03 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.11 (d, 1H).

**16.** *N,N*-Dimetil-1-[3-metil-4-({1-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}oxi)fenil]metanamina

El intermedio **16B** (0.25 g, 1.13 mmol) se mezcló con 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.27 g, 1.25 mmol) en un vial para microondas, que posteriormente se selló. La mezcla se fundió en un baño de aceite precalentado y después se agitó a 120 °C durante 15 min utilizando el baño de aceite. Se añadió EtOH (0.2 mL) a la mezcla de reacción a través de una jeringa y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h más. A la mezcla se añadió EtOH (5 mL) y el precipitado se agitó a TA durante 20 min. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH (20 mL) y después con Et<sub>2</sub>O (3 mL). El producto se secó al vacío. Se obtuvieron 0.26 g (57%) de **16** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.23 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 5.02-5.17 (m, 2H), 6.52-6.57 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 393 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 98%.

**Ejemplo 17**

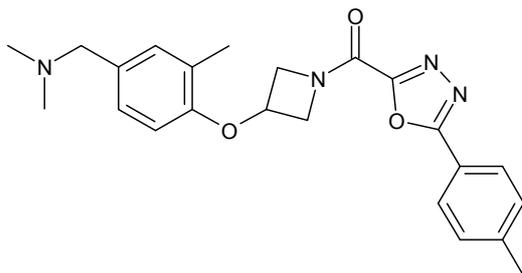
**(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **16B** (0.23 g, 1.04 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.28 g, 1.14 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.25 g (56%) de **17** como un sólido que cristalizó en etanol, p.f. 137 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.24 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 2H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 423 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 94%.

**Ejemplo 18**

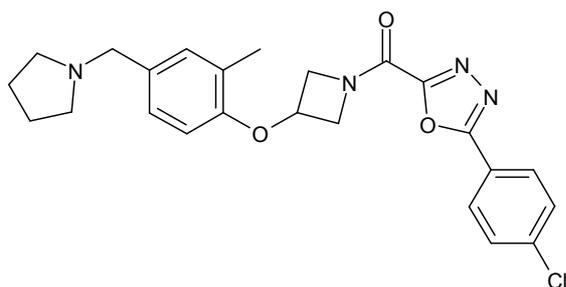
**(3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



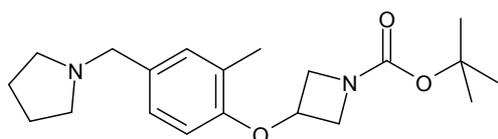
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **16B** (0.22 g, 1.00 mmol) y **6B** (0.26 g, 1.10 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.21 g (52%) de **18** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.02-5.17 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 95%.

**Ejemplo 19**

**(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(pirrolidín-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**

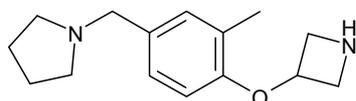


**19A.** 3-(2-(Metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.14 g, 3.4 mmol) en DMF seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de 4-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenol (remítase a WO 2006136924) (0.5 g, 2.6 mmol) en DMF (5 mL) gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.84 g, 7.3 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8 (10 µm 250x20 ID mm) utilizando un gradiente de un 10-50% de acetonitrilo en agua/ acetonitrilo /ácido fórmico (95/5/0.2), 100 mL/min. Las fracciones se recogieron, se combinaron y se concentraron al vacío. Se añadió DCM y la solución se filtró a través de un separador de fases y se concentró por evaporación. Se obtuvieron 0.75 g (82%) de **19A** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.92-2.08 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.01-3.20 (m, 4H), 3.91-4.03 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.79-4.91 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

**19B.** 1-(4-(Azetidin-3-iloxi)-3-metilbencil)pirrolidina



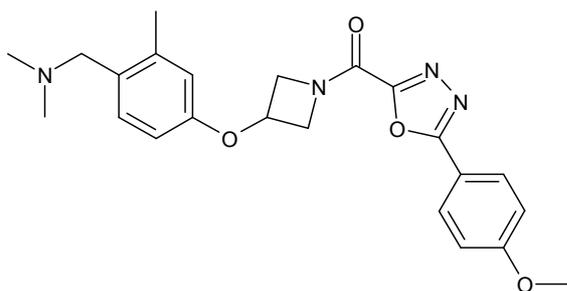
El intermedio **19A** (0.75 g, 2.15 mmol) se disolvió en una solución 4.0 M de HCl en MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La solución se basificó hasta pH=10 con NaOH acuoso (1.0 M) y se extrajo con DCM (4 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 0.43 g (72%) de **19B** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.71-1.83 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.43-2.55 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.91-5.03 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.17 (d, 1H).

**19.** 2-(4-Clorofenil)-5-({3-[2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi]azetidin-1-il}carbonil)-1,3,4-oxadiazol

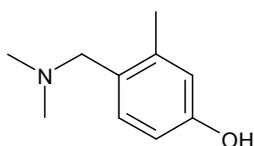
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **19B** (0.20 g, 0.80 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.22 g, 0.88 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.21 g (46%) de **19** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.72-1.84 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.02-5.16 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 453 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 94%.

**Ejemplo 20**

**(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

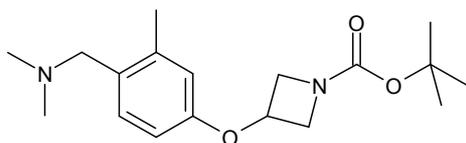


**20A.** 4-((Dimetilamino)metil)-3-metilfenol



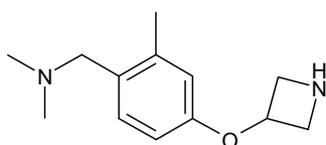
5 A una mezcla de 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (5.0 g, 37 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (12 g, 147 mmol) en DCM (200 mL), se añadió trietilamina (10 mL, 73 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (9.3 g, 44 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se agregó agua (20 mL) y la solución se concentró por evaporación. Se añadieron THF (100 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 30 mL), y las dos fases se separaron. Se añadió NaCl (3-4 g) a la fase acuosa y se extrajo dos veces con THF (50 mL). Las soluciones combinadas se evaporaron. Se añadió EtOAc (150 mL) al residuo y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 5.8 g (96%) de **20A** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.08 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.92 (d, 1H).

**20B.** 3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 1.0 g, 23 mmol) en DMF seco (25 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de **20A** (2.9 g, 18 mmol) en DMF (20 mL) gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agitó durante una hora y después se añadió 3-[(metilsulfonyl)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (5.3 g, 21 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> utilizando un 5-75% de EtOAc/heptano como eluyente. El producto se purificó además utilizando un 0.5% de NH<sub>3</sub> en MeOH/DCM como eluyente. Se obtuvieron 3.1 g (55%) de **20B** como un semisólido. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 2.21 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.79-4.89 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.12 (d, 1H).

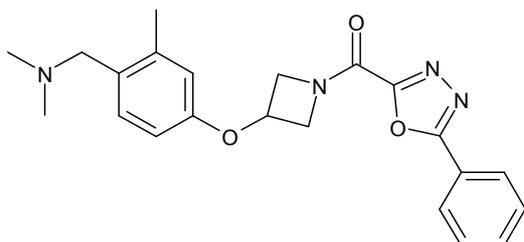
**20C.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-metilfenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



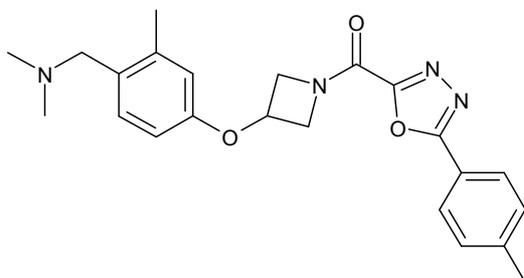
25 El intermedio **20B** (3.1 g, 9.7 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y se añadió HCl en MeOH (1.25 M, 50 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se añadió DCM (100 mL). Mientras se agitaba se añadió una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat., 30 mL) y las dos fases se separaron a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 1.96 g (92%) de **20C** como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.71-3.83 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 2H), 4.92-5.02 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.10 (d, 1H).

**20.** 1-{4-[(1-{[5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil}azetidín-3-il)oxi]-2-metilfenil}-N,N-dimetilmetanamina

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **20C** (0.16 g, 0.73 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.20 g, 0.80 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.23 g (74%) de **20** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 1H), 5.00-5.15 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 423 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 98%.

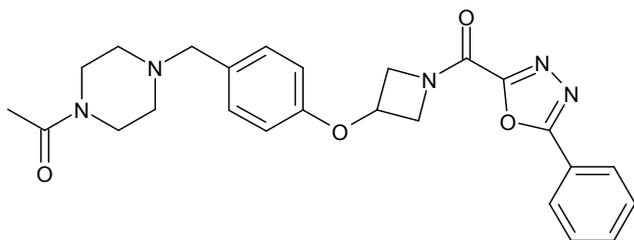
**Ejemplo 21****(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

Se mezclaron el intermedio **20C** (0.16 g, 0.73 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.17 g, 0.80 mmol) en un vial para microondas. El vial se selló y la mezcla se agitó posteriormente a 120 °C durante 2 horas utilizando un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM y MeOH (saturado con amoníaco)/DCM (gradiente, 0.5-2%). El solvente se eliminó por evaporación y el residuo semisólido se lavó con Et<sub>2</sub>O. Se obtuvieron 0.27 g (93%) del producto como un sólido cristalino, p.f. 135 °C. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.01-5.15 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.49-7.62 (m, 3H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 393 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

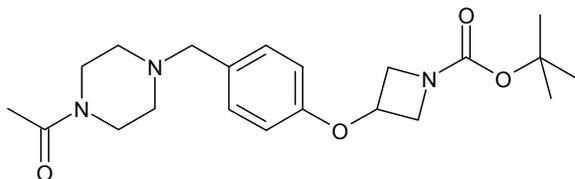
**Ejemplo 22****(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-p-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 21 y empleando **20C** (0.16 g, 0.73 mmol) y **6B** (0.19 g, 0.80 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.24 g (83%) de **22** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.00-5.16 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 98%.

**Ejemplo 23****1-(4-(4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)encil)piperazin-1-il)etanona**

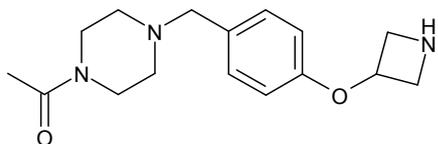


**23A.** 3-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 En un vial para microondas, se introdujeron 4-[[4-acetilpiperazin-1-il]metil]fenol (1.0 g, 4.3 mmol) (remítase a EP 50298), 3-[(metilsulfonyl)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.0 g, 4.0 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g, 4.6 mmol) junto con DMF (10 mL). La mezcla se calentó en un horno microondas a 140 °C durante 60 minutos. Se añadió agua (40 mL) y la suspensión se extrajo dos veces con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se coevaporó con tolueno. Se obtuvieron 1.5 g (68%) de **23A**.

10 **23B.** 1-(4-(4-(Azetidín-3-iloxi)bencil)piperazin-1-il)etanona



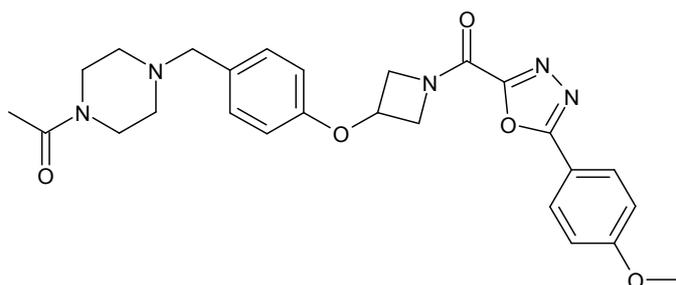
15 El intermedio **23A** (1.5 g, 2.7 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL), se añadió una solución 4.0 M de HCl en MeOH (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora. La mezcla se concentró y el residuo se coevaporó con EtOH varias veces. El residuo se lavó con THF y a continuación se añadieron DCM (50 mL) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (5 g disuelto en 5 mL de agua). Tras separar las fases, la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 0.55 g (71%) de **23B**.

**23.** 1-Acetil-4-[4-({1-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}oxi)bencil]piperazina

20 Se mezclaron **23B** (0.16 g, 0.53 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.11 g, 0.50 mmol) en un vial para microondas junto con tolueno (3 mL). La mezcla se calentó en un horno microondas a 140 °C durante 30 min. El solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8 eluyendo con acetonitrilo y NH<sub>4</sub>OAc 0.1 M. Las fracciones combinadas se concentraron y el pH de la solución acuosa se ajustó a 9 con NaOH 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 24 mg (10%) del producto como una espuma. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.08 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 4H), 3.37-3.54 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 5.02-5.19 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.49-7.64 (m, 3H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 462 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 93%.

#### Ejemplo 24

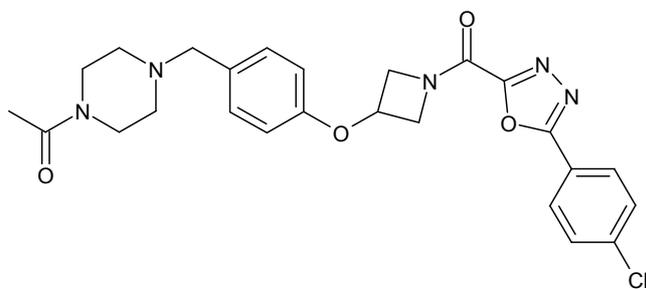
**1-(4-(4-(1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)bencil)piperazin-1-il)etanona**



- Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 23 y empleando **23B** (0.16 g, 0.53 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.12 g, 0.50 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 62 mg (24%) de **24** como una espuma.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (s, 3H), 2.36-2.45 (m, 4H), 3.40-3.51 (m, 4H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 5.02-5.16 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 99%.

### Ejemplo 25

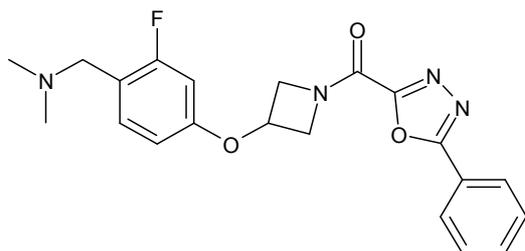
#### 1-(4-(4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)encil)piperazín-1-il)etanona



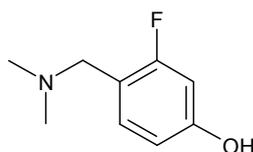
- Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 23 y empleando **23B** (0.16 g, 0.53 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.12 g, 0.50 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 7 mg (3%) de **25** como una espuma.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.95 (s, 3H), 2.19-2.36 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.47-4.67 (m, 2H), 4.91-5.06 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), pureza por LC: 95%.

### Ejemplo 26

#### (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



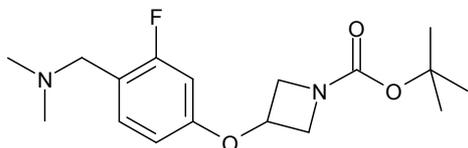
#### 26A. 4-((Dimetilamino)metil)-3-fluorofenol



- Se disolvió 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (3.0 g, 21 mmol) en dicloroetano (80 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se burbujeó dimetilamina en la solución durante 20 minutos. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (5.4 g, 26 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua (50 mL) a la reacción, la suspensión se transfirió a un embudo de separación y la

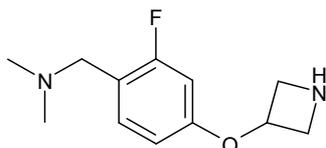
fase acuosa se basificó hasta pH=10 con NaOH 0.5 M. Debido a la dificultad para separar las fases se añadieron algo de MeOH y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo varias veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 2.5 g (70%) de **26A** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 6.32-6.40 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 1H).

**26B.** 3-(4-((Dimetilamino)metil)-3-fluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.31 g, 7.7 mmol) en DMF seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de **26A** (1.0 g, 5.9 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió 3-[(metilsulfonyl)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.63 g, 6.5 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8 (10  $\mu\text{m}$  250x20 ID mm) utilizando un gradiente de un 10-50% de acetonitrilo en agua/ acetonitrilo /ácido fórmico (95/5/0.2), 100 mL/min. Las fracciones se recogieron, se combinaron y se concentraron al vacío. Se añadió DCM y la solución se filtró a través de un separador de fases y se concentró por evaporación. Se obtuvieron 1.2 g (55%) de **26B** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 2.58 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H), 8.42 (s, 1H).

**26C.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-fluorofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



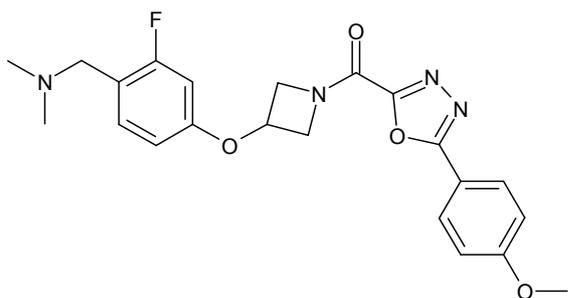
El intermedio **26B** (1.2 g, 3.7 mmol) se disolvió en una solución 4.0 M de HCl en MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante cuatro horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se basificó hasta pH=10 con NaOH acuoso (1.0 M) y se extrajo con DCM (4 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 0.71 g (86%) de **26C** como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.24 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 4.90-5.02 (m, 1H), 6.41-6.55 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 1H).

**26.** 1-[2-Fluoro-4-({1-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}oxi)fenil]-*N,N*-dimetilmetanamina

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **26B** (0.20 g, 0.90 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.21 g, 0.96 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.30 g (86%) de **26** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.02-5.18 (m, 2H), 6.47-6.57 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.49-7.63 (m, 3H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 98%.

**Ejemplo 27**

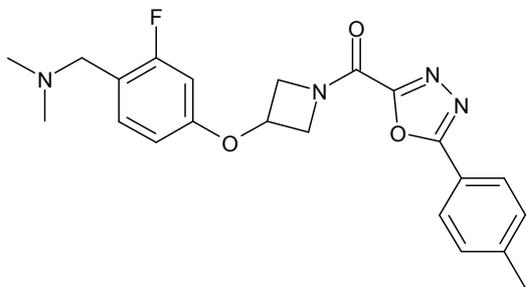
**(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



5 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **26B** (0.18 g, 0.79 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.22 g, 0.87 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.12 g (37%) de **27** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 5.01-5.17 (m, 2H), 6.47-6.58 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 99%.

### Ejemplo 28

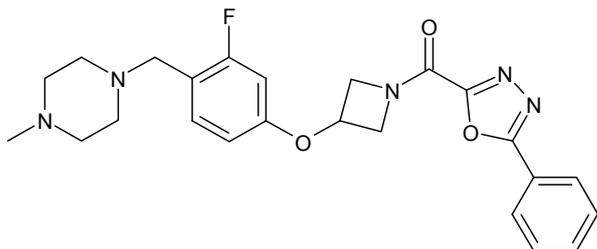
#### (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



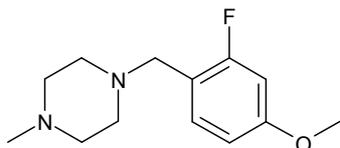
10 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **26B** (0.20 g, 0.87 mmol) y **6B** (0.22 g, 0.96 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.10 g (29%) de **28** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.26 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.01-5.17 (m, 2H), 6.47-6.58 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 8.05 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  411  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 98%.

### 15 Ejemplo 29

#### (3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



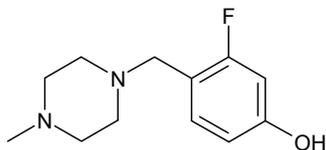
#### 29A. 1-(2-Fluoro-4-metoxibencil)-4-metilpiperazina



20 Se disolvió 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (6.0 g, 39 mmol) en dicloroetano (100 mL), y se añadió 1-metilpiperazina (4.5 g, 45 mmol) y la solución se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (10 g, 47 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso (sat.) a la

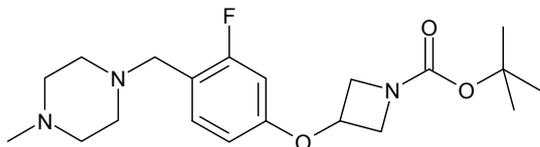
reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 9.3 g (100%) de **29A** como un aceite marrón.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.30-2.70 (m a, 8H), 3.53 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.53-6.71 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 1H).

5 **29B.** 3-Fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenol



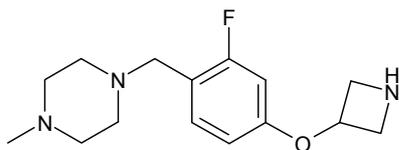
Se disolvió **29A** (3.1 g, 13 mmol) en HBr (conc., 25 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido para neutralizar la mezcla que se extrajo posteriormente con EtOAc. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el solvente se evaporó para obtener 0.7 g de residuo. Se añadió NaCl sólido a la fase acuosa que se extrajo posteriormente con THF. Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se eliminó por evaporación para obtener 2.7 g de un semisólido marrón. Se añadió una mezcla de THF/EtOAc, y el producto cristalizó y se filtró. Se obtuvieron 1.3 g (45%) de **29B**.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (s, 3H), 3.00-3.70 (m a, 8H), 3.43 (s, 2H), 6.48-6.61 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 1H).

10 **29C.** 3-(3-Fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de NaH (dispersión al 55-65% en aceite, 0.50 g, 11.5 mmol) en DMF seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de **29B** (1.3 g, 5.8 mmol) en DMF (25 mL) gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se añadió 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.7 g, 6.9 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante seis días y después se enfrió hasta TA. Se añadieron agua y algo de NaOH acuoso, y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  utilizando un 5% de trietilamina en EtOAc como eluyente. Se obtuvieron 0.98 g (45%) de **29C** como un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.72 (m a, 8H), 3.52 (s, 2H), 3.91-4.03 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.76-4.89 (m, 1H), 6.39-6.52 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 1H).

15 **29D.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-fluorobencil)-4-metilpiperazina



Se trató una solución de **29C** (0.9 g, 2.4 mmol) en DCM (20 mL) con TFA (10 g, 88 mmol) y se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (sat.). La mezcla se extrajo tres veces con DCM y las soluciones orgánicas se filtraron a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 0.21 g (32%) de **29D** como un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.28-2.68 (m a, 8H), 3.52 (s, 2H), 3.69-3.85 (m, 2H), 3.85-4.02 (m, 2H), 4.88-5.03 (m, 1H), 6.36-6.58 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 1H).

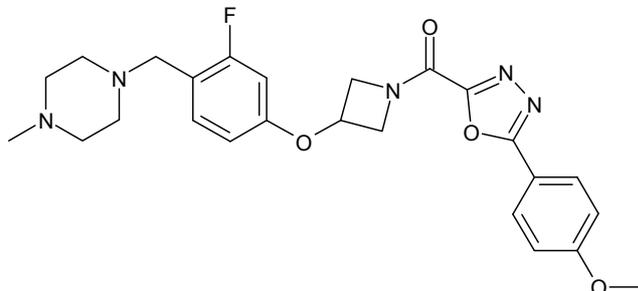
20 **29.** 1-[2-Fluoro-4-({1-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]azetidín-3-il}oxi)bencil]-4-metilpiperazina

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 10 y empleando **29D** (0.10 g, 0.36 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.10 g, 0.46 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 67 mg (41%) de **29** como una espuma.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.10 (s, 3H), 2.12-2.50 (m a, 8H), 3.43 (s, 2H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.03-5.23 (m, 2H), 6.68-6.84 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.57-7.75 (m, 3H), 8.00-8.13 (m, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

25 **Ejemplo 30**

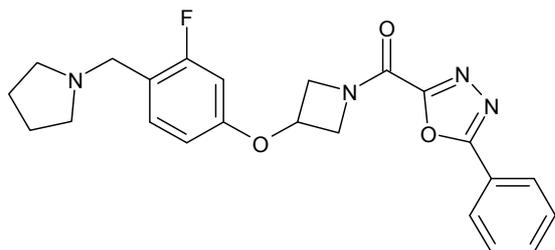
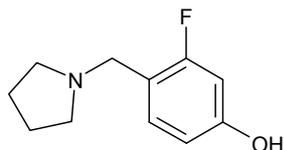
**(3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 10 y empleando **29D** (0.10 g, 0.36 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.11 g, 0.43 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 52 mg (30%) de **29** como una espuma.

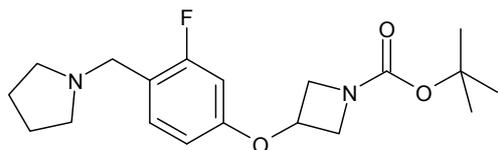


5

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  2.27 (s, 3H), 2.20-2.70 (m a, 8H), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.16-4.27 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 5.08-5.26 (m, 2H), 6.62-6.77 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

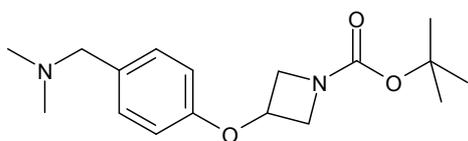
**Ejemplo 31****10 (3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona****31A. 3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenol**

15 A una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (0.42 g, 3.00 mmol) en DCM (15 mL) se añadió pirrolidina (0.26 g, 3.60 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.76 g, 3.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó posteriormente con DCM y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió agua, se basificó hasta pH 9-10 con una solución 0.1 M de NaOH y se extrajo 6  
20 veces con DCM. La capa orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 0.55 g (94%) de **31A** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.85 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 6.25 (m, 2H), 7.00 (m, 1H).

**31B. 3-(3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo**

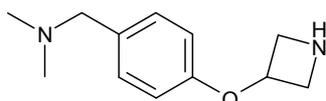
25 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **29C** y empleando **31A** (6.6 g, 33.8 mmol) y 3-(metilsulfonyloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10.2 g, 40.6 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 9.4 g (80%) de **31B** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.77 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 3.61 (s,





5 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **29C** y empleando 4-((dimetilamino)metil)fenol (8.4 g, 55.5 mmol) y 3-(metilsulfoniloxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16.8 g, 66.7 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 14.8 g (75%) de **33A** como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.55 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**33B.** 1-(4-(Azetidino-3-iloxi)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



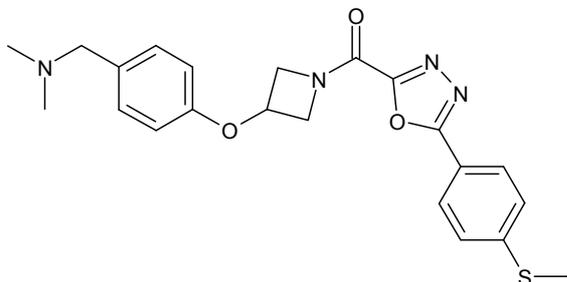
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **29D** y empleando **33A** (0.14 g, 0.51 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.10 g (95%) de **33B** como un aceite. MS (APCI+)  $m/z$  207  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **33.** (3-(4-((Dimetilamino)metil)fenoxi)azetidino-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **33B** (0.10 g, 0.48 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.12 g, 0.53 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 69 mg (38%) de **33** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.24 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 8.15 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  379  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 95%.

**Ejemplo 34**

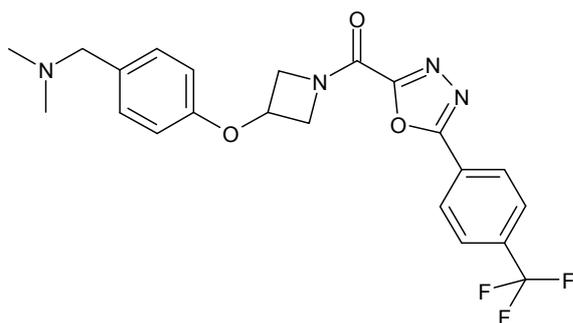
**(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidino-1-il)(5-(4-(metiltio)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



20 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **33B** (0.12 g, 0.58 mmol) y 5-(4-(metiltio)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (remítase, por ejemplo, a WO93/13083) (0.17 g, 0.64 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 81 mg (33%) de **34** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.22 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 5.09 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 94%.

**Ejemplo 35**

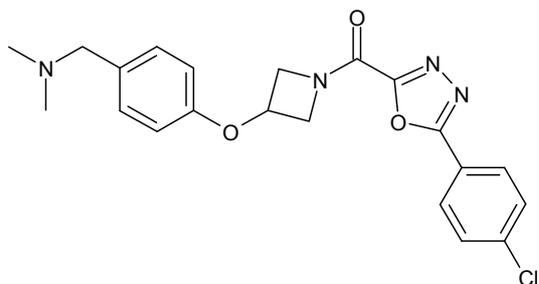
25 **(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidino-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



5 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **33B** (0.21 g, 0.75 mmol) y 5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.24 g, 0.84 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 150 mg (44%) de **35** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 4.22 (dd, 1H), 4.69 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  447  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 94%.

### Ejemplo 36

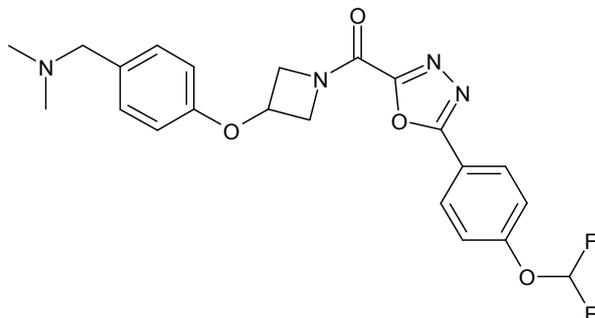
#### (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidina-1-il)metanona



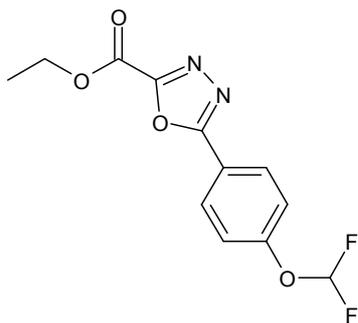
10 El intermedio **33B** (0.19 g, 0.92 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y a continuación se añadió 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.23 g, 0.92 mmol). Se añadió trimetilaluminio (0.51 mL, 2 M en hexano, 1.0 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se desactivó cuidadosamente con agua. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con agua seguida de DCM. Los filtrados se transfirieron a un embudo de separación y la fase orgánica se separó, se secó (separador de fases) y se evaporó. Se añadieron DMSO (5 mL) y etanol (5 mL), y la mezcla se filtró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente: 30-75% de acetonitrilo en 30 min, 0.2% de tampón de acetato de amonio acuoso). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron. Se añadió DCM y la solución se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 0.23 g (59%) de **36** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.65 (d, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 93%.

### Ejemplo 37

#### (5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidina-1-il)metanona



37A. 5-(4-(Difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo



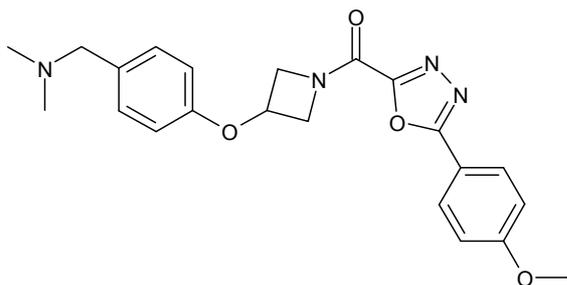
Utilizando protocolos similares a los descritos en el Ejemplo **6A** y el Ejemplo **6B** y empleando hidrazida del ácido 4-difluorometoxibenzoico (2.0 g, 10 mmol) como material de partida, se obtuvieron 2.5 g (89%) de **37A** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (t, 3H), 4.55 (m, 2H), 6.60 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 8.19 (d, 2H).

5 **37.** (5-(4-(Difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **36** y empleando **33B** (0.19 g, 0.92 mmol) y **37A** (0.26 g, 0.92 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 62 mg (15%) de **37** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.28 (m, 4H), 8.19 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  445  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 94%.

10 **Ejemplo 38**

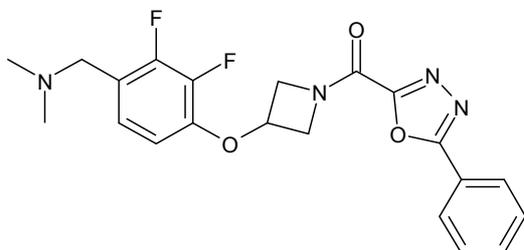
**(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



15 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **33B** (0.15 g, 0.73 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.18 g, 0.73 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 180 mg (61%) de **38** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.23 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 92%.

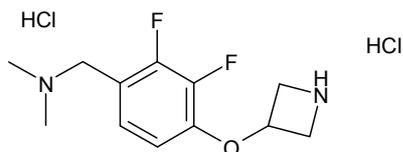
**Ejemplo 39**

**(3-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



20

**39A.** Diclorhidrato de 1-(4-(azetidín-3-iloxi)-2,3-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina



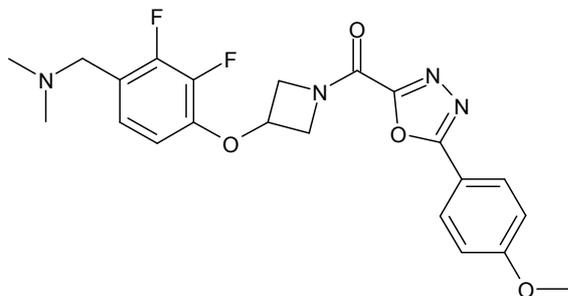
Utilizando protocolos similares a los descritos en los Ejemplos **20A**, **20B** y **20C** y empleando 2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldehído y dimetilamina como material de partida, se obtuvieron 0.67 g (69%) de **39A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.69 (s, 6H), 4.04 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 9.53 (a, 1H), 9.59 (a, 1H), 11.05 (a, 1H), MS (APCI+) *m/z* 243 [M+H]<sup>+</sup>.

**39.** (3-(4-((Dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **36** y empleando **39A** (0.32 g, 1.00 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.24 g, 1.10 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 65 mg (15%) de **39** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.27 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 4.39 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 415 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 89%.

**Ejemplo 40**

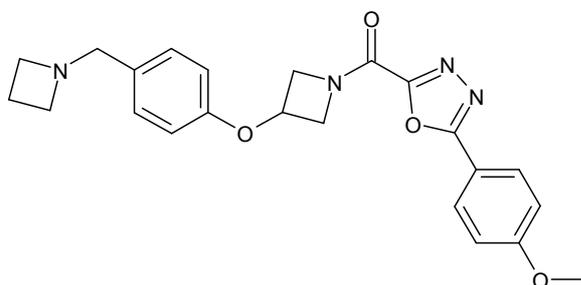
**(3-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



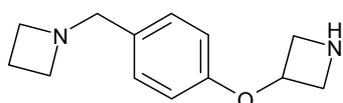
Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **36** y empleando **39A** (0.18 g, 0.57 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.19 g, 0.77 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 170 mg (69%) de **40** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.26 (s, 6H), 3.47 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.39 (d, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 7.02 (m, 3H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 445 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 94%.

**Ejemplo 41**

**(3-(4-(azetidín-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



**41A.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxy)encil)azetidina



Utilizando protocolos similares a los descritos en los Ejemplos **20A**, **20B** y **20C** empleando azetidina y 4-hidroxibenzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 0.44 g (39%) de **41A** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500

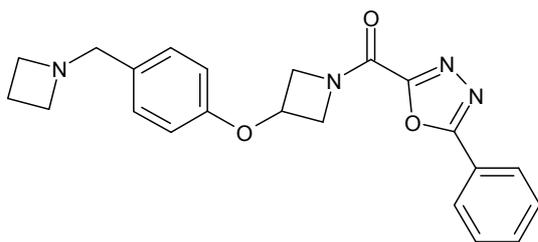
MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.35 (t, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.8-5.0 (m, 3H), 6.71 (m, 2H), 7.16 (d, 2H).

**41.** (3-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

5 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 36 y empleando **41A** (0.10 g, 0.46 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.13 g, 0.52 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 130 mg (68%) de **41** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.08 (m, 2H), 3.19 (t, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.32 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.74 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 95%.

**Ejemplo 42**

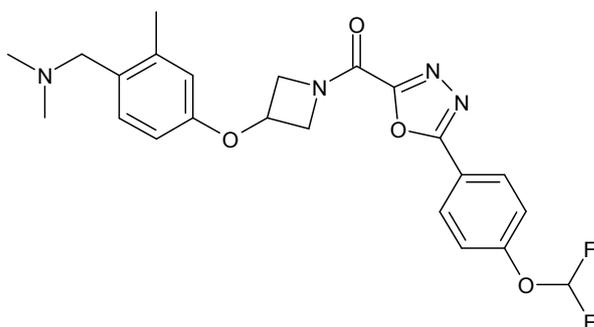
10 **(3-(4-(azetidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



15 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 36 y empleando **41A** (0.10 g, 0.46 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.12 g, 0.55 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 135 mg (75%) de **42** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.08 (m, 2H), 3.20 (t, 4H), 3.51 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.15 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 96%.

**Ejemplo 43**

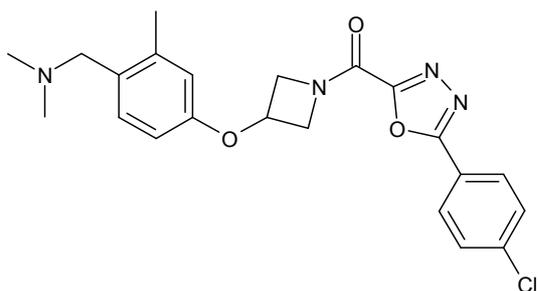
**(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidin-1-il)metanona**



20 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 36 y empleando **20C** (0.24 g, 1.09 mmol) y **37A** (0.31 g, 1.09 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 200 mg (40%) de **43** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.24 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 459 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

25 **Ejemplo 44**

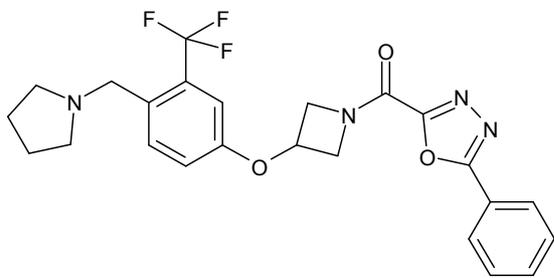
**(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidin-1-il)metanona**



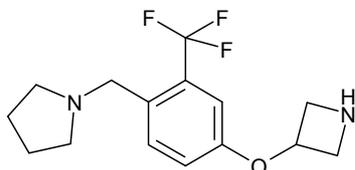
Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 36 y empleando 20C (0.24 g, 1.09 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.28 g, 1.11 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 320 mg (69%) de **44** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 427 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

#### Ejemplo 45

##### (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona



#### 10 45A. 1-(4-(Azetidin-3-iloxi)-2-(trifluorometil)encil)pirrolidina



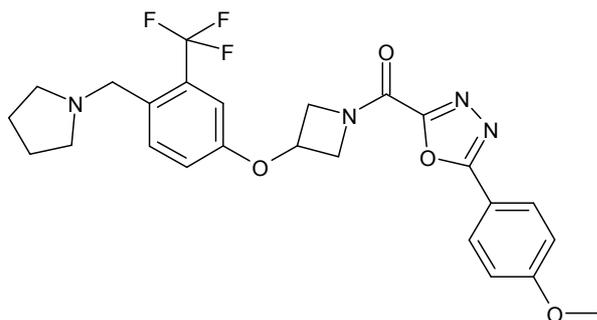
Utilizando protocolos similares a los descritos en los Ejemplos 29A, 29B, 29C y 29D y empleando pirrolidina y 4-metoxi-2-(trifluorometil)benzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 0.58 g (20%) de **45A** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.78 (s, 4H), 2.53 (d, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), MS (APCI+) *m/z* 301 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 45. (5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando 45A (0.19 g, 0.65 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.15 g, 0.71 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 230 mg (77%) de **45** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.81 (s, 4H), 2.55 (s, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.35 (dd, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.14 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 473 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

#### Ejemplo 46

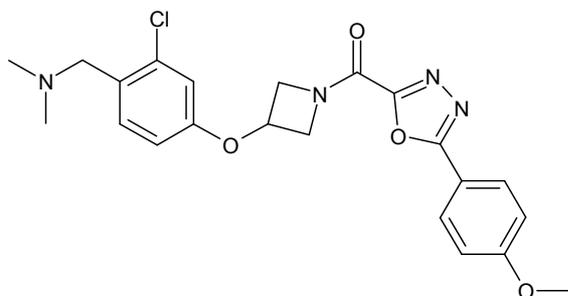
##### (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona



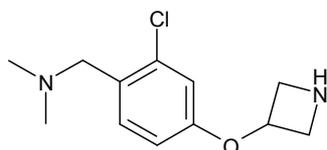
Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **45A** (0.18 g, 0.59 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.16 g, 0.65 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 210 mg (70%) de **46** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.81 (s, 4H), 2.55 (s, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.12 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 503 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

#### Ejemplo 47

#### (3-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



10 **47A.** 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-clorofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina



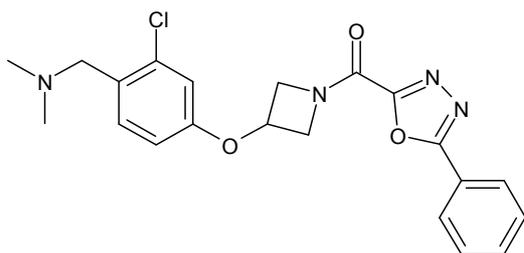
Utilizando protocolos similares a los descritos en los Ejemplos **20A**, **20B** y **20C** y empleando dimetilamina y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 0.13 g (10%) de **47A** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.26 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.27 (m, 1H).

#### **47.** (3-(3-Cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **47A** (70 mg, 0.29 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (75 mg, 0.30 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 105 mg (82%) de **47** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 443 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 91%.

#### Ejemplo 48

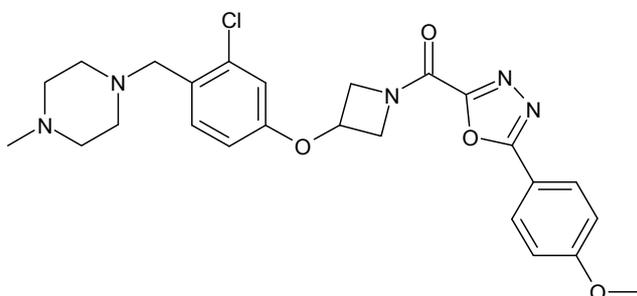
#### (3-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



5 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **47A** (70 mg, 0.29 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (70 mg, 0.32 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 70 mg (58%) de **48** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 4.25 (dd, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.07 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.52 (t, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  413  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 95%.

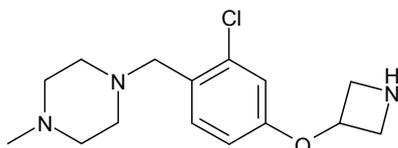
### Ejemplo 49

#### (3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



10

#### 49A. 1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-clorobencil)-4-metilpiperazina



15

Utilizando protocolos similares a los descritos en los Ejemplos **20A**, **20B** y **20C** y empleando 1-metilpiperazina y 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 0.32 g (32%) de **49A** como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), MS (APCI+)  $m/z$  296  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

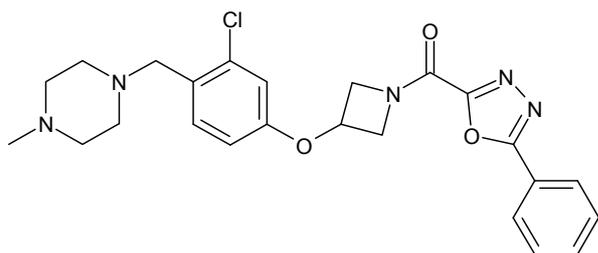
#### 49. (3-(3-Cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

20

Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **49A** (2.7 g, 9.1 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (2.5 g, 10.0 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 2.9 g (64%) de **49** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 8H), 3.56 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 95%.

### Ejemplo 50

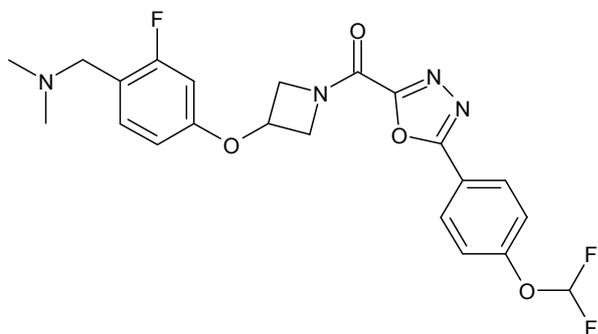
#### (3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



5 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **49A** (0.14 g, 0.47 mmol) y 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.15 g, 0.69 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 70 mg (31%) de **50** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.13 (s, 3H), 2.3-2.5 (m, 8H), 3.45 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.05 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 98%.

### Ejemplo 51

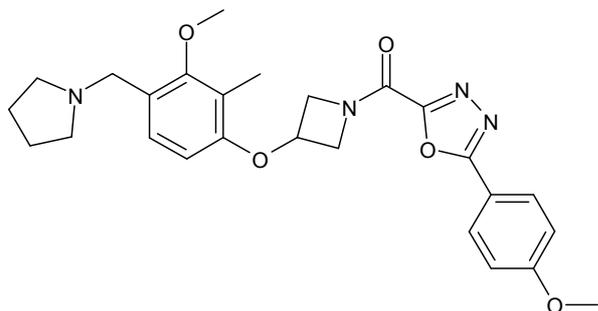
**(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)metanona**



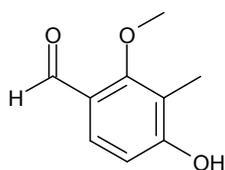
10 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 16 y empleando **26C** (0.15 g, 0.65 mmol) y **37A** (0.20 g, 0.71 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 35 mg (12%) de **51** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.25 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  463  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 95%.

### 15 Ejemplo 52

**(3-(3-metoxi-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

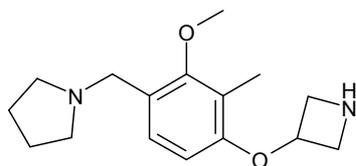


#### 52A. 4-Hidroxi-2-metoxi-3-metilbenzaldehído



- 5 Se disolvió 2-metoxi-3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzaldehído (para consultar su preparación remítase a *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 4819-4832 (1998)) (2.10 g, 8.4 mmol) en etanol (40 mL) y a continuación se añadió HCl (2M, 40 mL). Después de 20 minutos, la solución se concentró a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo 2 veces con EtOAc, y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se lavó con éter de petróleo. Se obtuvo 1.0 g (72%) de **52A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.05 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 10.05 (s, 1H).

**52B.** 1-(4-(Azetidin-3-iloxi)-2-metoxi-3-metilbencil)pirrolidina



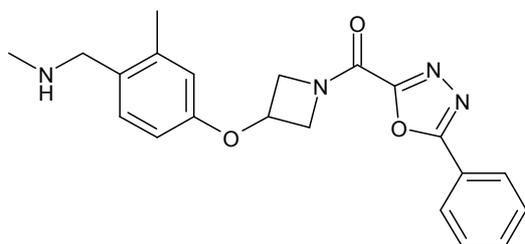
- 10 Utilizando protocolos similares a los descritos en los Ejemplos **31A**, **31B** y **31C** y empleando pirrolidina y **52A** como materiales de partida, se obtuvieron 0.25 g (30%) de **52B** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.75 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.51 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), MS (APCI+) *m/z* 277 [M+H]<sup>+</sup>.

**52.** (3-(3-Metoxi-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

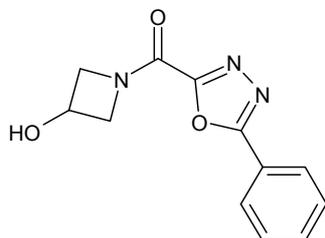
- 15 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo **16** y empleando **52B** (0.25 g, 0.90 mmol) y 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.34 g, 1.36 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 160 mg (37%) de **52** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.77 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.52 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 479 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 95%.

**20 Ejemplo 53**

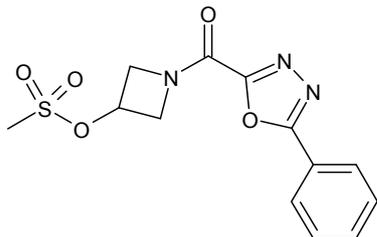
**(3-(3-metil-4-((metilamino)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



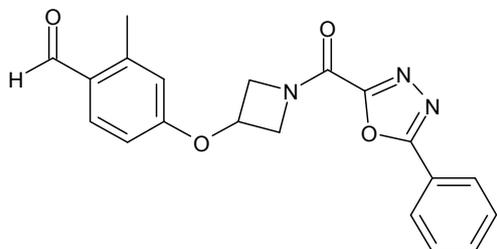
**53A.** (3-Hidroxiacetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-i)metanona



- 25 A una solución transparente de 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.40 g, 1.83 mmol) en metanol seco (5 mL) se añadió cianuro sódico (18 mg, 0.37 mmol). Se añadió una solución de clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (0.45 g, 2.84 mmol) y trietilamina (0.40 mL, 2.84 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 20 min, se añadieron agua (20 mL) y diclorometano (30 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El producto crudo se trató posteriormente con tolueno (5 mL), se filtró, se lavó con tolueno (5 mL) y se secó al vacío. Se obtuvieron 0.40 g (90%) de **53A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.84 (dd, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.79 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 8.05 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 246 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

**53B.** 1-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-il metanosulfonato

Se enfrió una suspensión de **53A** (2.00 g, 8.16 mmol) en diclorometano (200 mL) en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (1.58 mL, 11.42 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (0.85 mL, 11.01 mmol). Tras la adición, se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó durante la noche y después se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó con agua y después con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La solución orgánica se secó (separador de fases) y se evaporó. Se obtuvieron 2.58 g (98%) de **53B** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.13 (s, 3H), 4.43 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.12 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.15 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 324 [M+H]<sup>+</sup>.

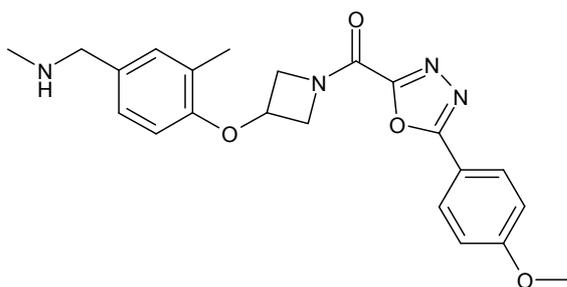
**53C.** 2-Metil-4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)benzaldehído

A una solución de 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (0.11 g, 0.79 mmol) y **53B** (0.20 g, 0.62 mmol) en DMF (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.24 g, 0.74 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h, se enfrió hasta TA y después se diluyó con DCM. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó. El producto se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Kromasil, C8) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y una mezcla de ácido acético y agua (0.2%). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. Los residuos acuosos se extrajeron con DCM y las soluciones orgánicas se evaporaron. Se obtuvieron 162 mg (72%) de **53C** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.66 (s, 3H), 4.34 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.76 (d, 1H), 5.17 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.14 (s, 1H), MS (APCI+) *m/z* 364 [M+H]<sup>+</sup>.

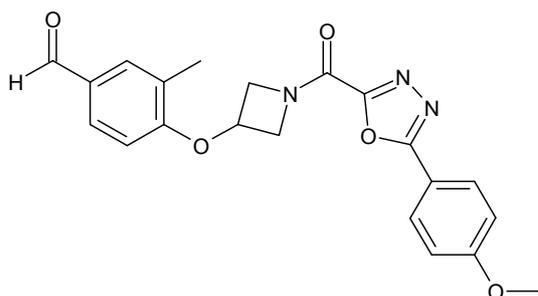
**53.** (3-(3-metil-4-((metilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0.20 mL, 0.68 mmol) a una solución de metilamina en metanol (0.75 mL 2M, 1.50 mmol). La solución resultante se añadió a **53C** (162 mg, 0.45 mmol) y después se añadió metanol (1 mL). Después de 60 min, se añadió DCM (5 mL) y la solución se agitó durante 2 h. Se añadió borohidruro sódico (21 mg, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 min. Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de Celite y el sólido se lavó extensivamente con DCM. El filtrado se filtró nuevamente a través de un separador de fases y la solución orgánica se evaporó. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Kromasil, C8) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y una mezcla de ácido acético y agua (0.2%). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron dos veces. Se obtuvieron 74 mg (44%) de **53** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.27 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.51 (t, 1H), 8.08 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 379 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 54****(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((metilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona**



**54A.** 4-(1-(5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-ilo)xi)-3-metilbenzaldehído



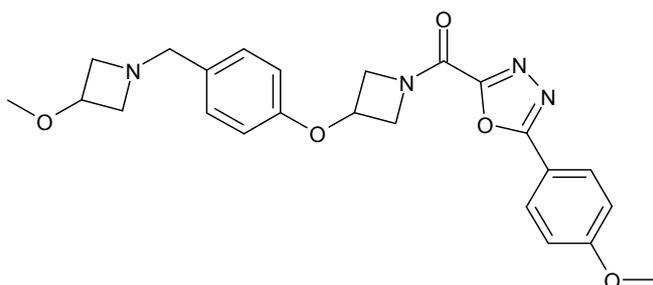
5 Utilizando protocolos similares a los descritos en el Ejemplo **53A**, **53B** y **53C** y empleando 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo como material de partida, se obtuvieron 0.37 g (38%) de **54A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.32 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.36 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 5.17 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 9.89 (s, 1H), MS (APCI+) *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**54.** (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((metilamino)metil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona

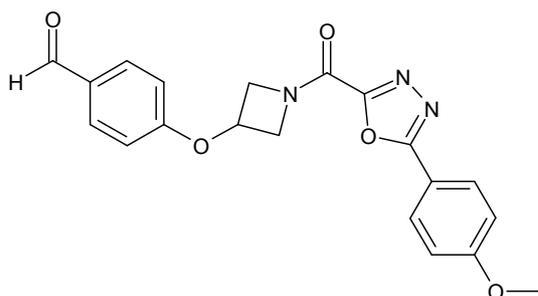
10 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **53** y empleando **54A** (0.33 g, 0.84 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 130 mg (38%) de **54** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 409 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 98%.

### Ejemplo 55

**(3-(4-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



**55A.** 4-(1-(5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-ilo)xi)benzaldehído



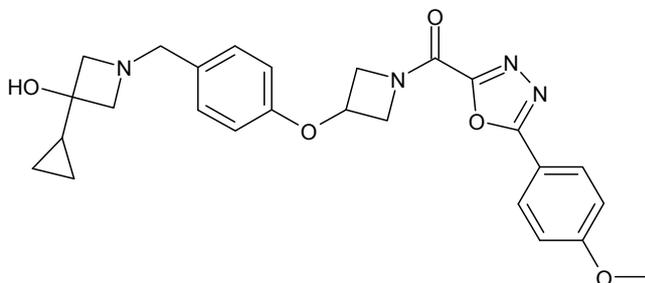
Utilizando protocolos similares a los descritos en el Ejemplo **53A**, **53B** y **53C** y empleando 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo como material de partida, se obtuvieron 0.47 g (32%) de **55A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.89 (s, 3H), 4.36 (d, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 9.93 (s, 1H), MS (APCI+) *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

**55.** (3-(4-((3-Metoxiazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

El intermedio **55A** (0.15 g, 0.40 mmol) se disolvió en DCM seco (6 mL) y se añadió clorhidrato de 3-metoxiazetidina (64 mg, 0.51 mmol) seguida de trietilamina (0.071 mL, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (126 mg, 0.59 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, después se diluyó con DCM y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (separador de fases) y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH, que contenía NH<sub>3</sub> 2 M (30:1). Se obtuvieron 135 mg (76%) de **55** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.93 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 451 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 56**

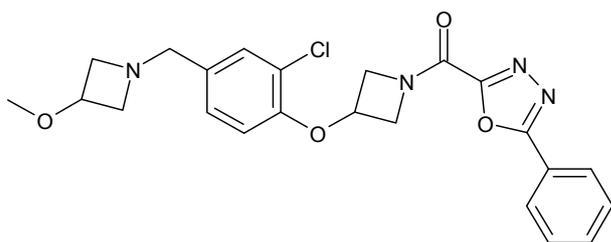
**(3-(4-((3-ciclopropil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



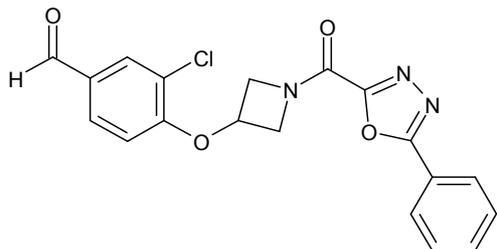
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **55** y empleando **55A** (0.15 g, 0.40 mmol) y 3-ciclopropilazetidín-3-ol (77 mg, 0.51 mmol) (para consultar su preparación remítase a WO2009018415) como materiales de partida, se obtuvieron 166 mg (88%) de **56** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.44 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 3.22 (d, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 477 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 92%.

**Ejemplo 57**

**(3-(2-cloro-4-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



**57A.** 3-Cloro-4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidino-3-ilo)benzaldehído



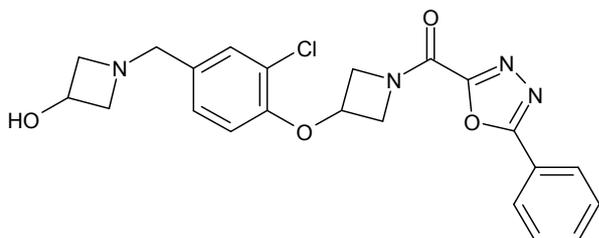
5 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **53C** y empleando **53B** (1.0 g, 3.10 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0.50 g, 3.19 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.54 g (45%) de **57A** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.34 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.7-8.1 (m, 2H), 8.14 (d, 2H), 9.87 (s, 1H), MS (APCI+)  $m/z$  384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**57.** (3-(2-cloro-4-((3-metoxiazetidino-1-ilo)metil)fenoxi)azetidino-1-ilo(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)metanona

10 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **55** y empleando **57A** (0.12 g, 0.31 mmol) y clorhidrato de 3-metoxiazetidina (50 mg, 0.40 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 60 mg (43%) de **57** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.02 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.73 (m, 2H), 5.19 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  456  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 96%.

**Ejemplo 58**

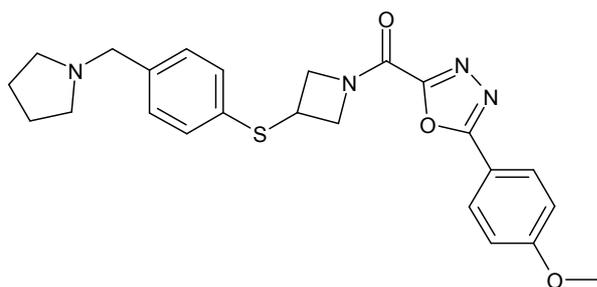
15 **(3-(2-cloro-4-((3-hidroxiazetidino-1-ilo)metil)fenoxi)azetidino-1-ilo(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)metanona**



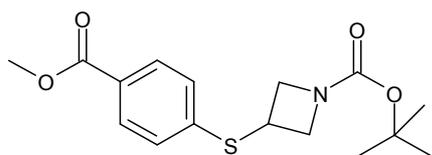
20 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **55** y empleando **57A** (0.12 g, 0.31 mmol) y clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (40 mg, 0.37 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 50 mg (36%) de **58** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.65 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 5.19 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.14 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 59**

**(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)(3-(4-(pirrolidino-1-ilmetil)feniltio)azetidino-1-ilo)metanona**

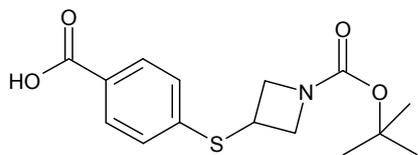


**59A.** 3-(4-(Metoxicarbonil)feniltio)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



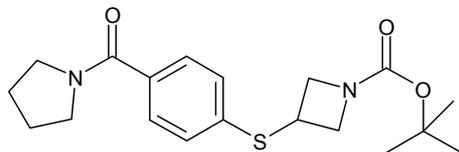
5 Se disolvieron 4-mercaptobenzoato de metilo (3.00 g, 17.8 mmol) y 3-(metilsulfonilo)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (4.48 g, 17.8 mmol) en DMF (30 mL). Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.97 g, 21.4 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (50 mL) y los sólidos se filtraron. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y después se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con heptano, EtOAc/heptano (5:95, después 10:90). Se obtuvieron 3.10 g (53%) de **59A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 3.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

**59B.** Ácido 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-iltio)benzoico



15 Una solución de LiOH (0.33 g, 13.7 mmol) en agua (30 mL) se añadió gota a gota a una solución de **59A** (2.2 g, 6.8 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se agitó a TA durante 15 h y después se concentró en un rotavapor para eliminar la mayor parte del solvente orgánico. La solución acuosa se enfrió en un baño de hielo externo y el pH se ajustó a 3 añadiendo HCl acuoso (0.2 M) gota a gota en presencia de EtOAc. La capa acuosa se extrajo además con EtOAc, y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evaporó. Se obtuvieron 2.0 g (95%) de **59B** como un polvo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 3.90 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.44 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 8.01 (d, 2H).

20 **59C.** 3-(4-(Pirrolidin-1-carbonil)feniltio)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



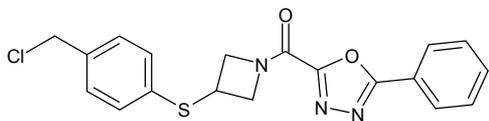
25 Se añadió pirrolidina (0.60 g, 8.4 mmol) a una solución de **59B** (2.0 g, 6.5 mmol) y DCM (25 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y después se añadieron DIPEA y TBTU en el orden dado. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y después a TA durante 1.5 h. La solución se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa (1M) y después la solución orgánica se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un 1-5% de metanol en DCM. Se obtuvieron 2.3 g (98%) de **59A** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (s, 9H), 1.89 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 363 [M+H]<sup>+</sup>.

**59D.** (4-(Azetidín-3-iltio)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



Se obtuvieron 3.5 g (61%) de **60A** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.19 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.15 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  368  $[\text{M-H}]^+$ .

**60B.** (3-(4-(Clorometil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



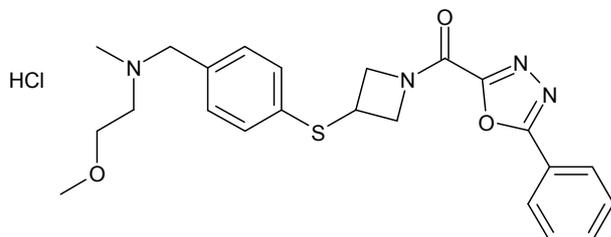
5 El intermedio **60A** (3.48 g, 9.47 mmol) se disolvió en diclorometano (150 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Mientras se agitaba, se añadió cloruro de tionilo (0.76 mL, 10.4 mmol) gota a gota. El baño de enfriamiento se eliminó después de 30 min. La mezcla se agitó durante 2.5 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano. Se obtuvieron 2.93 g (80%) de **60B** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.22 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  386  $[\text{M+H}]^+$ .

**60.** (3-(4-((Dimetilamino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

15 Se mezclaron clorhidrato de dimetilamina (0.10 g, 1.24 mmol) y **60B** (0.16 g, 0.41 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió trietilamina (0.290 mL, 2.07 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2.5 h. Se añadieron más trietilamina (0.290 mL, 2.07 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0.10 g, 1.24 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA y después se diluyó con DCM (10 mL). La mezcla se lavó con agua, se filtró a través de un separador de fases y a continuación se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con  $\text{NH}_3$  en MeOH (2M)/DCM (1:99, 2:98). Se obtuvieron 0.14 g (84%) de **60** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.20 (s, 6H), 3.38 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.56 (t, 1H), 8.12 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  395  $[\text{M+H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

20 **Ejemplo 61**

**clorhidrato de (3-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

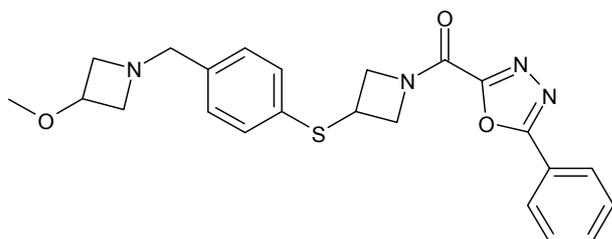


25 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **60** y empleando **60B** (0.16 g, 0.41 mmol) y 2-metoxi-*N*-metiletanamina (0.037 g, 0.41 mmol) como materiales de partida, se obtuvo el compuesto deseado en forma neutra como una goma. El residuo se disolvió posteriormente en MeOH (2 mL), tras lo cual se añadió MeOH (1.25 M, 2 mL). Después de un tiempo, se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con MeOH/éter dietílico. Se obtuvieron 0.16 g (80%) de **61** como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.64 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 5H), 8.04 (d, 2H), 11.0 (m, 1H), MS (APCI+)  $m/z$  439  $[\text{M+H}]^+$ , pureza por LC: 88%.

30

**Ejemplo 62**

**(3-(4-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

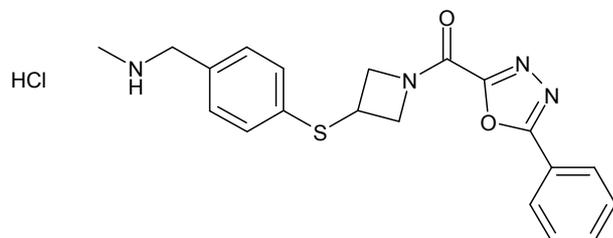


Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **60** y empleando **60B** (0.16 g, 0.41 mmol) y 3-metoxiazetidina

(0.070 g, 0.83 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.15 g (82%) de **62** como una goma.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.90 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 4.01 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.49 (t, 2H), 7.54 (t, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 94%.

### Ejemplo 63

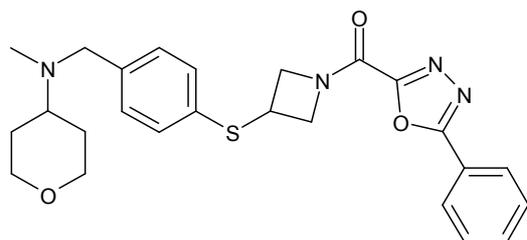
#### 5 clorhidrato de (3-(4-((metilamino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **60** (para consultar la formación de la sal remitase al Ejemplo **61**) y empleando **60B** (0.16 g, 0.41 mmol) y metilamina (1.7 mL 2M in THF, 3.3 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.12 g (68%) de **63** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.51 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.63 (t, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.04 (d, 2H), 9.27 (m, 1H), MS (APCI+)  $m/z$  381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

### Ejemplo 64

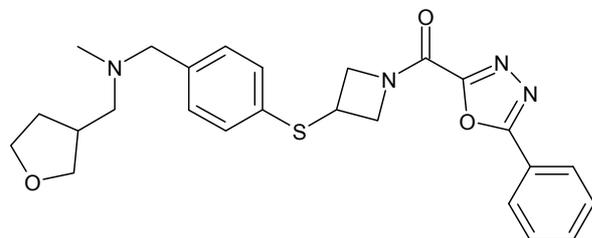
#### (3-(4-((metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **60** y empleando **60B** (0.18 g, 0.47 mmol) y *N*-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (0.064 g, 0.56 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.14 g (65%) de **64** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.61 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 3.32 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.47 (t, 2H), 7.53 (t, 1H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  465  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 98%.

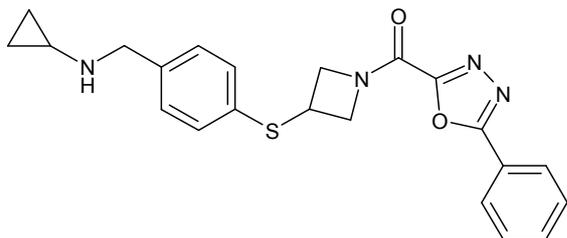
### 20 Ejemplo 65

#### (3-(4-((metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

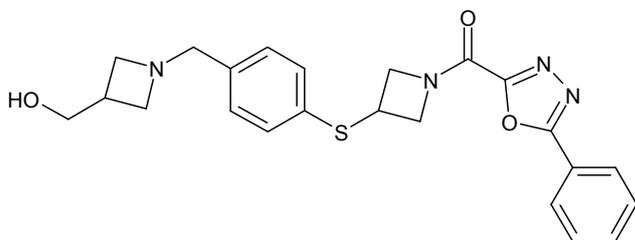


Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **60** y empleando **60B** (0.17 g, 0.44 mmol) y *N*-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)metanamina (0.066 g, 0.57 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.092 g (45%) de **65** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.49 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  465  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

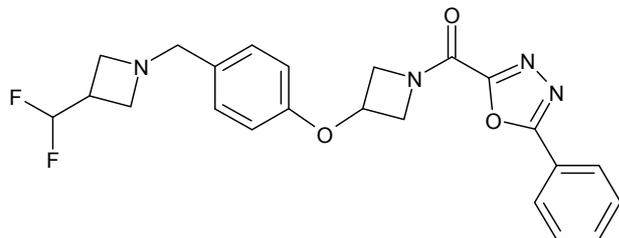
### Ejemplo 66

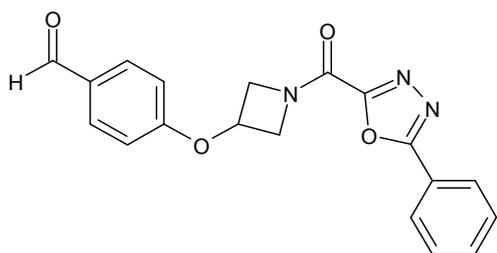
**(3-(4-((ciclopropilamino)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 60 y empleando **60B** (0.18 g, 0.47 mmol) y ciclopropilamina (0.080 g, 1.40 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 0.090 g (48%) de **66** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.36 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.47 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 67****(3-(4-((3-(hidroximetil)azetidín-1-il)metil)feniltio)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

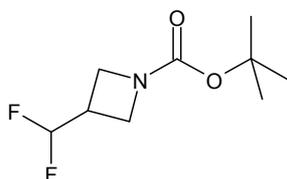
Se mezclaron clorhidrato de azetidín-3-ilmetanol (55 mg, 0.44 mmol) y **60B** (156 mg, 0.40 mmol) en acetonitrilo (10 mL). Se añadió carbonato de potasio (0.13 g, 0.93 mmol) a la suspensión. La mezcla se calentó hasta 80 °C (baño de aceite) durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de un 20-85% de acetonitrilo en tampón 95/5/0.2 de agua/acetonitrilo/amoniaco en 25 minutos con una velocidad de flujo de 19 mL/min. Se obtuvieron 99 mg (56%) de **67** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.61 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 5H), 3.54 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.47 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 437 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 68****(3-(4-((3-(difluorometil)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona****68A. 4-(1-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)benzaldehído**



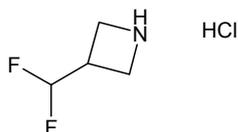
- Se mezclaron 4-hidroxibenzaldehído (1.10 g, 9.17 mmol), carbonato de cesio (3.49 g, 10.70 mmol) y **53B** (2.70 g, 7.64 mmol) con DMF (80 mL). La mezcla se agitó hasta 110 °C durante 18 h y después se enfrió hasta TA. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó. El residuo se trató con metanol y el sólido formado se recogió por filtración. Tras secar al vacío, se obtuvieron 1.8 g (62%) de **68A** como un sólido beis. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.85 (s, 3H), 4.13 (dd, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 5.12 (dd, 1H), 5.29 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 9.90 (s, 1H), MS (APCI+) *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

**68B.** 3-(Difluorometil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



- Se disolvió 3-formilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.93 g, 5.02 mmol) en DCM (2 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se disolvió deoxofluor (1.9 g, 8.60 mmol) en DCM (2 mL) y después, mientras se agitaba, se añadió una cantidad catalítica de etanol (60 µL). La mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se vertió en una mezcla de DCM (50 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (50 mL). Las dos capas se agitaron vigorosamente hasta que dejó de desprenderse gas. La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y después el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 1.10 g (96%) de **68B** como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 2.93 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.94 (t, 1H).

**68C.** Clorhidrato de 3-(difluorometil)azetidina



- Se disolvió **68B** (1.10 g, 5.31 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a TA durante un día y después se evaporó y coevaporó varias veces junto con etanol. Se obtuvieron 0.8 g (100%) del aducto con HCl como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.07 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 6.34 (t, 1H).

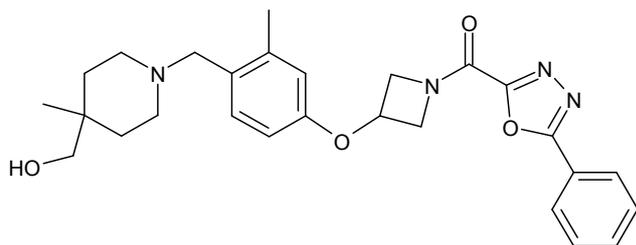
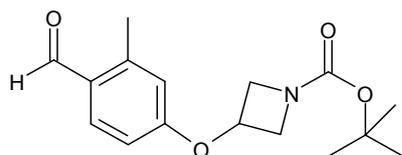
**68.** (3-(4-((3-(Difluorometil)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

- A una suspensión de **68A** (0.20 g, 0.57 mmol) en DCM (3 mL) se añadió **68C** (0.25 g, 1.72 mmol) seguido de DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.24 g, 1.15 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 h y después se diluyó con DCM. La solución de lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y después se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando un 1-4% de metanol en DCM; el metanol contenía amoníaco 2 M. El producto se lavó con éter y después de dejarlo secar en la campana, se obtuvieron 47 mg (19%) de **68** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.86 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.99 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 441 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 90%. Se recristalizó una muestra de (3-(4-((3-(difluorometil)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona en DCM/ Et<sub>2</sub>O que tuvo un p. f. 147 °C (pureza 99%).

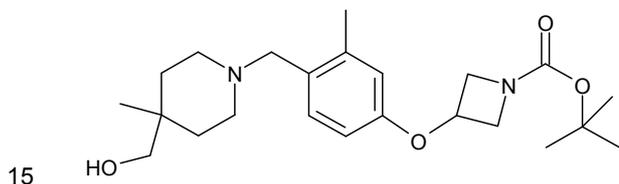
**Ejemplo 69**

**(3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-**

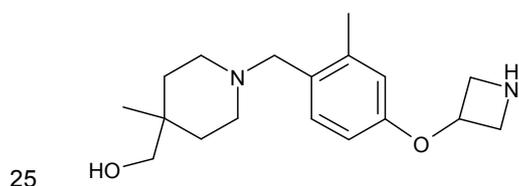
## ii) metanona

**69A.** 3-(4-Formil-3-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Se enfrió una suspensión de hidruro sódico (al 60%, 0.12 g, 3.10 mmol) en DMF (4 mL) en un baño de hielo. En atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído en DMF (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y después se añadió 3-(metilsulfonilo)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo en DMF (4 mL). La mezcla se calentó hasta 100 °C utilizando un baño de aceite durante 3 días y después se enfrió hasta TA. Se añadió agua (100 mL) mientras se agitaba. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron
- 10 (MgSO<sub>4</sub>) y después se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano (10:90). Se obtuvieron 120 mg (20%) de **69A** purificado en parte como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 10.13 (s, 1H).

**69B.** 3-(4-((4-(Hidroximetil)-4-metilpiperidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

- A una solución de **69A** (3.00 g, 10.3 mmol) en DCM (50 mL) se añadió (4-metilpiperidín-4-il)metanol (2.56 g, 15.5 mmol) seguido de DIPEA (3.60 mL, 20.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6.55 g, 30.9 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las capas orgánicas se filtraron a través de un separador de fases y a continuación se evaporaron. Se obtuvieron 3.1 g (74%) del producto como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.51 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), MS (APCI+) *m/z* 405 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20

**69C.** (1-(4-(Azetidín-3-iloxi)-2-metilbencil)-4-metilpiperidín-4-il)metanol

- A una solución de **69B** (3.10 g, 7.66 mmol) en DCM (100 mL) se añadió TFA (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se añadió agua. La fase acuosa se basificó cuidadosamente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y la capa acuosa básica se extrajo diez veces con. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (30 mL) y una solución acuosa de NaOH (1M, 40 mL). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y después la solución se concentró utilizando un rotavapor. El residuo acuoso se
- 30

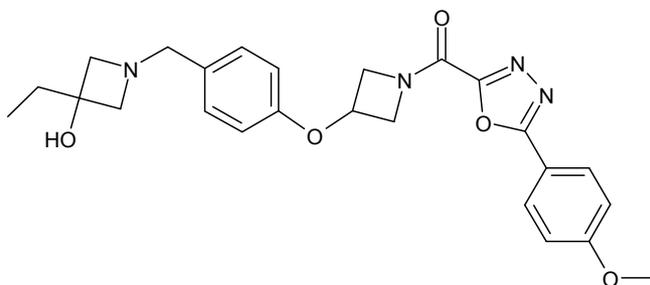
extrajo varias veces con DCM. La capa acuosa se diluyó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla se extrajo además con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 1.65 g (71%) de **69C** como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), MS (APCI+)  $m/z$  305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**69.** (3-(4-((4-Hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

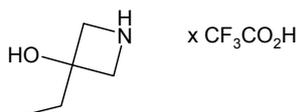
A una solución de **69C** (1.65 g, 5.42 mmol) en metanol (25 mL) se añadió 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (1.30 g, 5.96 mmol), adquirido de un proveedor comercial, seguido de cianuro sódico (53 mg, 1.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , se filtró a través de un separador de fases y después se evaporó prácticamente a sequedad. Se añadió éter, y el sólido formado se filtró y se lavó con éter. El producto se secó al vacío para obtener 1.85 g (72%) de **69** como un sólido cristalino, p.f. 167 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  477  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 70**

**(3-(4-((3-etil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



**70A.** Trifluoroacetato de 3-etilazetidín-3-ol



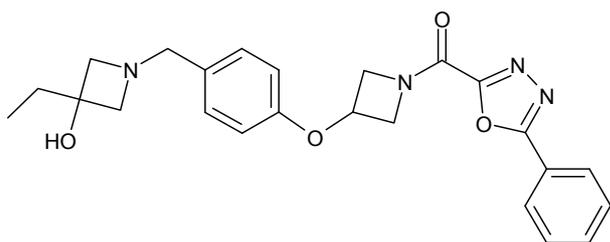
Se disolvió 3-etil-3-hidroxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.3 g, 11.43 mmol) en DCM (10 mL) y se añadió TFA (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2.5 h y después la mezcla se evaporó. Se añadió etanol y la mezcla se evaporó de nuevo para obtener 3.0 g (100%) de **70A**.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t, 3H), 1.81 (c, 2H), 3.94 (m, 4H).

**70.** (3-(4-((3-Etil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

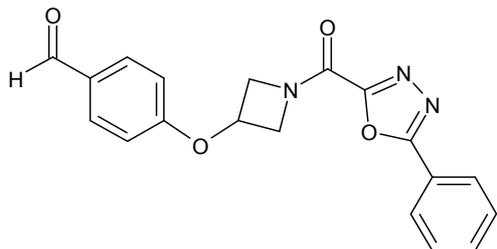
A una solución de **55A** (0.20 g, 0.53 mmol) en DCM (10 mL) se añadió **70A** (0.20 g, 0.93 mmol) seguido de DIPEA (0.17 mL, 0.95 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.22 g, 1.05 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se lavó con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y después el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo y después un 5% de metanol en DCM; el metanol contenía amoniaco 2 M. Se obtuvieron 128 mg (52%) de **70** como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (t, 3H), 1.77 (c, 2H), 3.02 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  465  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 71**

**(3-(4-((3-etil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



**71A.** 4-(1-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-ilo)benzaldehído



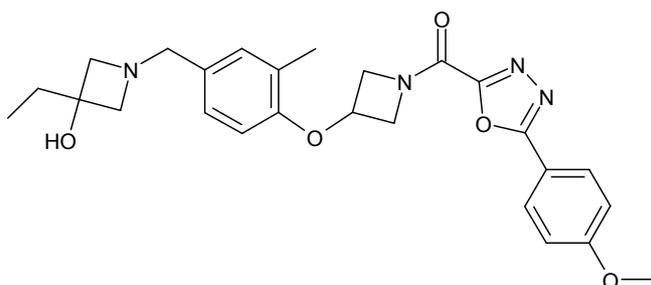
5 El intermedio **53B** (5.0 g, 15.5 mmol) se disolvió en DMA (40 mL) y se añadió 4-hidroxibenzaldehído (2.17 g, 17.8 mmol) seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.8 g, 17.8 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. La solución se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. Se añadió éter al residuo, y el sólido formado se filtró y se lavó con éter. El producto se secó al vacío para obtener 3.58 g (66%) de **71A** como un sólido beis. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.37 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 9.92 (s, 1H).

10 **71.** (3-(4-((3-Etil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **70** y empleando **71A** y **70A** como materiales de partida, se obtuvieron 185 mg (30%) de **71** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.76 (c, 2H), 3.02 (d, 2H), 3.26 (d, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.13 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 94%.

15 **Ejemplo 72**

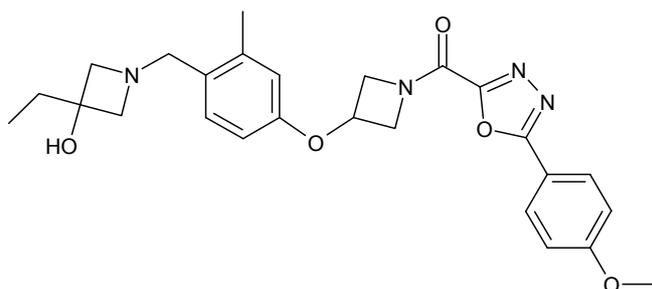
**(3-(4-((3-etil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



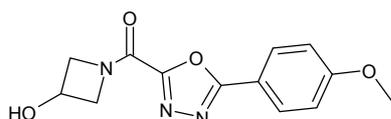
20 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **70** y empleando **54A** y **70A** como materiales de partida, se obtuvieron 93 mg (38%) de **72** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.77 (c, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.02 (d, 2H), 3.29 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.05 (m, 4H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 479 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

**Ejemplo 73**

25 **(3-(4-((3-etil-3-hidroxi)azetidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

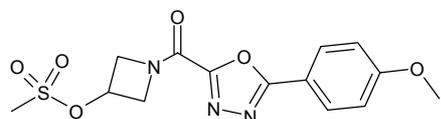


**73A.** (3-Hidroxiazetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



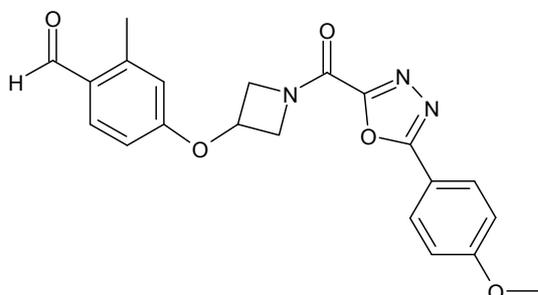
5 A una suspensión de 5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (remítase, p. ej., a *Journal fuer Praktische Chemie*, 327, 109-116 (1985)) (0.50 g, 2.01 mmol) en metanol seco (10 mL) se añadió cianuro de sodio (20 mg, 0.40 mmol). Se añadieron una solución de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (0.26 g, 2.42 mmol) en metanol (2 mL) y después trietilamina (0.34 mL, 2.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadieron agua (20 mL) y diclorometano (30 mL). Parte del producto deseado precipitó y se filtró. Las dos capas obtenidas después de filtrar se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y la solución se evaporó. En total, se obtuvieron 0.43 g (77%) de **73A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.82 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 276 [M+H]<sup>+</sup>.

**73B.** Metanosulfonato de 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-ilo



15 Se enfrió una suspensión de **73A** (5.45 g, 19.8 mmol) en diclorometano (100 mL) en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (4.4 mL, 31.7 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (2.3 mL, 29.7 mmol). Tras la adición, se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó durante 7 h. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua seguida de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.). La solución orgánica se secó (separador de fases) y se evaporó. Se añadieron diclorometano (50 mL) y éter dietílico (200 mL), y el producto sólido se filtró. El producto se lavó dos veces con éter dietílico y después se secó al vacío. Se obtuvieron 5.03 g (72%) de **73B** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.13 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 354 [M+H]<sup>+</sup>.

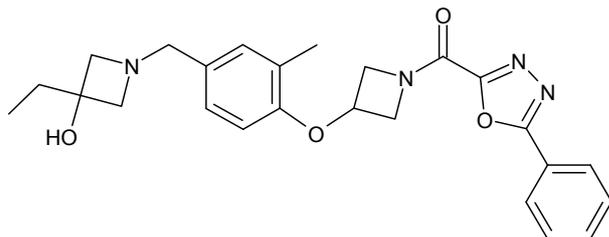
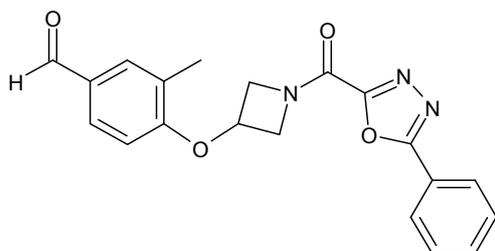
**73C.** 4-(1-(5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)-2-metilbenzaldehído



25 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **71A** y empleando **73B** y 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 9.4 g (67%) de **73C** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.67 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.15 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 10.2 (s, 1H).

**73.** (3-(4-((3-Etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

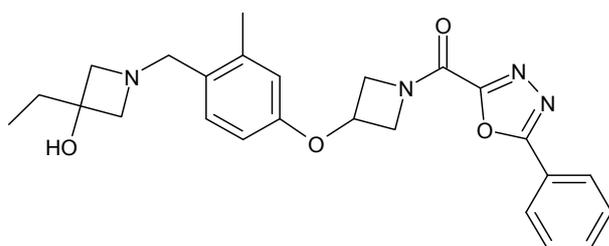
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **70** y empleando **73C** y **70A** como materiales de partida, se obtuvieron 100 mg (41%) de **73** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.98 (t, 3H), 1.80 (c, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.33 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 479 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 96%.

**Ejemplo 74****(3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona****74A.** 3-Metil-4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)acetidin-3-iloxi)benzaldehído

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **71A** y empleando **53B** y 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 0.8 g (28%) de **74A** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 9.89 (s, 1H).

**74.** (3-(4-((3-Etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **70** y empleando **74A** y **70A** como materiales de partida, se obtuvieron 35 mg (11%) de **74** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.95 (t, 3H), 1.78 (c, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.60 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), MS (APCI+) *m/z* 449 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

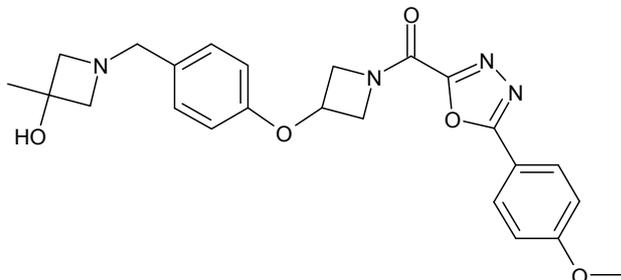
**Ejemplo 75****(3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **70** y empleando **53C** y **70A** como materiales de partida, se obtuvieron 189 mg (50%) de **75** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.84 (t, 3H), 1.59 (c, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.79 (d, 2H), 3.16 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 6.62

(d, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.66 (t, 1H), 8.04 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  449  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 91%.

#### Ejemplo 76

**(3-(4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



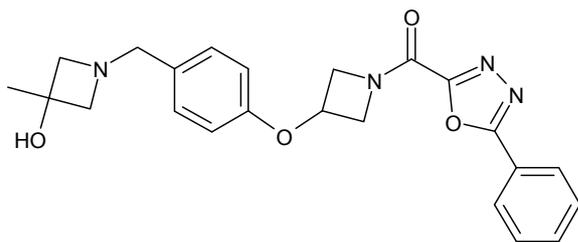
5

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 70 y empleando 55A y clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol como materiales de partida, se obtuvieron 124 mg (52%) de 76 como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 3H), 3.42 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  451  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 96%.

10

#### Ejemplo 77

**(3-(4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

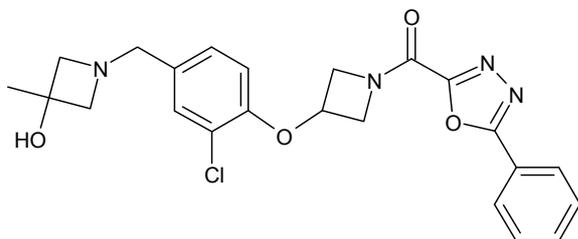


15

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 70 y empleando 71A y clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol como materiales de partida, se obtuvieron 20 mg (16%) de 77 como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.50 (s, 3H), 3.14 (d, 2H), 3.33 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  421  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 88%.

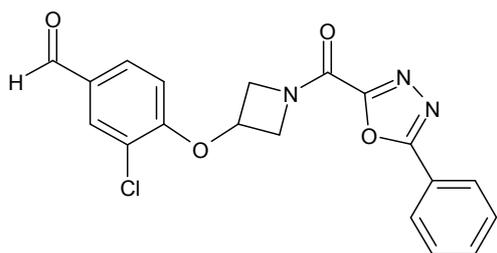
#### Ejemplo 78

**(3-(2-cloro-4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



20

**78A.** 3-Cloro-4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)benzaldehído



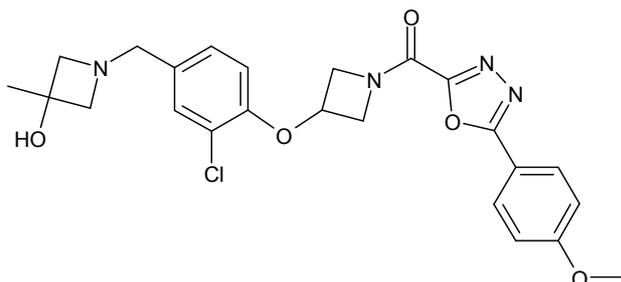
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 71A y empleando 53B y 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 51 mg (10%) de 78A como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.44 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 9.90 (s, 1H).

**78.** 3-(2-Cloro-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

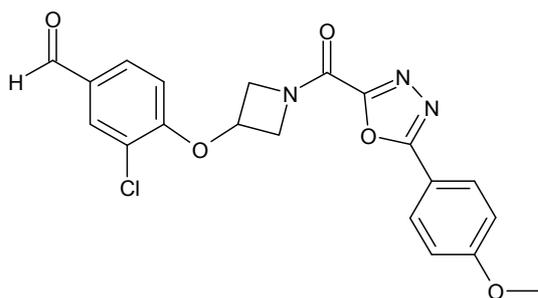
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 70 y empleando 78A y clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol como materiales de partida, se obtuvieron 34 mg (56%) de 78 como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 6.59 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 455 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 93%.

**Ejemplo 79**

**(3-(2-cloro-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



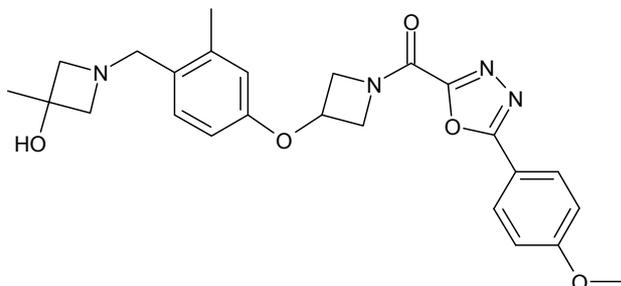
**79A.** 3-Cloro-4-(1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-iloxi)benzaldehído



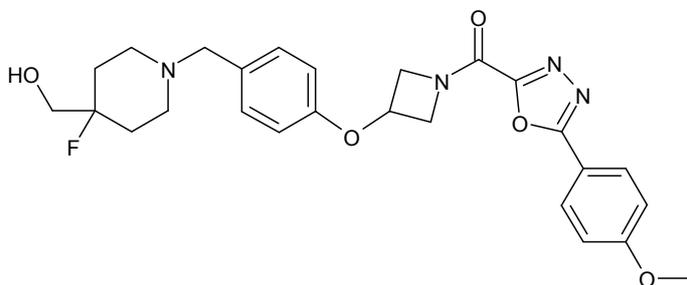
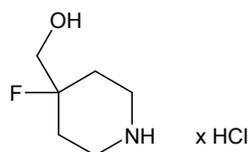
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 71A y empleando 73B y 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído como materiales de partida, se obtuvieron 80 mg (15%) de 79A como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.89 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 9.89 (s, 1H).

**79.** 3-(2-Cloro-4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 70 y empleando 79A y clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol como materiales de partida, se obtuvieron 29 mg (31%) de 79 como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51 (s, 3H), 3.04 (d, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 485 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 88%.

**Ejemplo 80****(3-(4-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

- 5 Se mezclaron **73C** (0.12 g, 0.31 mmol) y clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol (0.041 g, 0.34 mmol) con DCM (3 mL). Se añadieron trietilamina (0.085 mL, 0.61 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.129 g, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se diluyó con DCM (10 mL). La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 4 mL) y después la solución orgánica se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo el producto con un 1-2% de metanol en DCM; el metanol contenía amoníaco (2 M). El producto se lavó con DCM/éter dietílico. Se obtuvieron 81 mg (57%) del compuesto del título que se recristalizó en acetato de etilo para obtener un sólido cristalino, p.f. 121 °C, 137 °C y 145 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 465 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 97%.

**Ejemplo 81****(3-(4-((4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona****81A.** Clorhidrato de (4-fluoropiperidín-4-il)metanol

- 20 A una solución agitada de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (21 g, 0.09 mol) en éter seco (200 mL) se añadió HCl/éter (4 M, 100 mL) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el solvente y el residuo se lavó con éter. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.78 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.57 (d, 2H), *m/z* 134 [M+H]<sup>+</sup>.

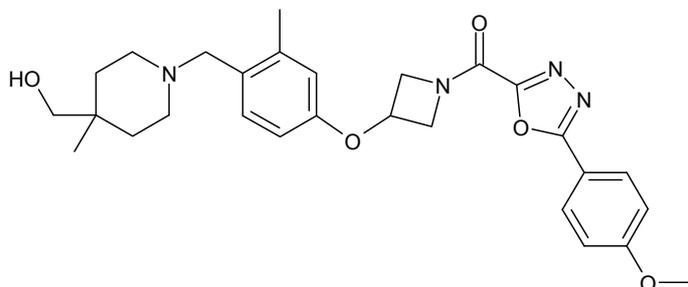
**81.** (3-(4-((4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

- 30 Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **70** y empleando **55A** y **81A** como materiales de partida, se obtuvieron 21 mg (16%) de **81** como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.60 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.82 (d, 2H),

7.15 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.98 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  497  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 95%.

### Ejemplo 82

**(3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



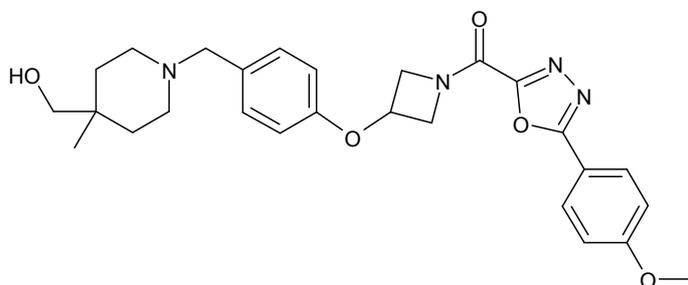
5

Se mezclaron **73C** (0.12 g, 0.31 mmol) y clorhidrato de (4-metilpiperidin-4-il)metanol (0.051 g, 0.31 mmol) con DCM (3 mL). Se añadieron trietilamina (0.085 mL, 0.61 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.129 g, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se diluyó con DCM (10 mL). La mezcla se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (sat., 4 mL) y después la solución orgánica se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo el producto con un 1-3% de metanol en DCM; el metanol contenía amoníaco (2 M). El producto se lavó con DCM/éter dietílico. Se obtuvieron 102 mg (66%) del compuesto del título como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  507  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 98%.

15

### Ejemplo 83

**(3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



A una solución de **55A** (5.03 g, 13.3 mmol) en DCM (250 mL) se añadió clorhidrato de (4-metilpiperidin-4-il)metanol (2.4 g, 14.6 mmol) seguido de DIPEA (2.5 mL, 14.6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 min antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (5.6 g, 26.5 mmol) y MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadieron más (4-metilpiperidin-4-il)metanol (360 mg, 2.7 mmol), DIPEA (0.5 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (1.1 g, 5.2 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. Se añadió incluso más triacetoxiborohidruro sódico (2 g, 9.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más. Se añadió otra porción más de triacetoxiborohidruro sódico (4 g, 19 mmol) y la mezcla se dejó reposar a TA durante la noche. La mezcla se lavó después con una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash partiendo de EtOAc y eluyendo después con un 5% de metanol en DCM; el metanol contenía amoníaco (2 M). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico y se obtuvieron 3.55 g (54%) del producto como un sólido cristalino, p. f. 102 °C y 146 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.26 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), MS (APCI+)  $m/z$  493  $[M+H]^+$ , pureza por LC: 97%.

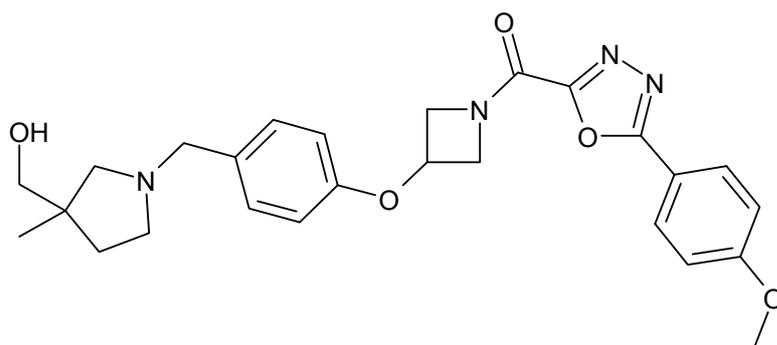
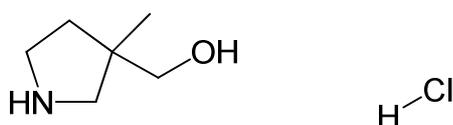
25

30

### Ejemplo 84

**(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

35

**84A. Clorhidrato de (3-metilpirrolidin-3-il)metanol**

5 Se disolvió 3-(Hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.31 g, 1.44 mmol, remitase a WO 2009132986) en HCl en metanol (1.25M, 3.5 mL, 4.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y después la mezcla se evaporó. Se añadió etanol y la mezcla se evaporó de nuevo para obtener 243 mg. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**84. (3-(4-((3-(Hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

10 El intermedio **55A** (0.165 g, 0.43 mmol), intermedio **84A** clorhidrato de (3-metilpirrolidin-3-il)metanol (0.099 g, 0.65 mmol) y TEA (0.241 mL, 1.74 mmol) se mezclaron en diclorometano (4 mL). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.184 g, 0.87 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 4 mL) y diclorometano (4 mL), y la mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa a  
15 pH 10, después se volvió a purificar a pH3 para obtener 21 mg (10%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.01 (s, 3H), 1.31 – 1.39 (m, 1H), 1.57 – 1.65 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 2.43 – 2.49 (m, 2H), 3.13 – 3.25 (m, 3H), 3.46 – 3.53 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.06 – 4.14 (m, 1H), 4.51 – 4.67 (m, 2H), 5.05 – 5.19 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.15 – 7.31 (m, 4H), 8.02 (d, 2H), pureza por LC: 93%.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales:

20 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y

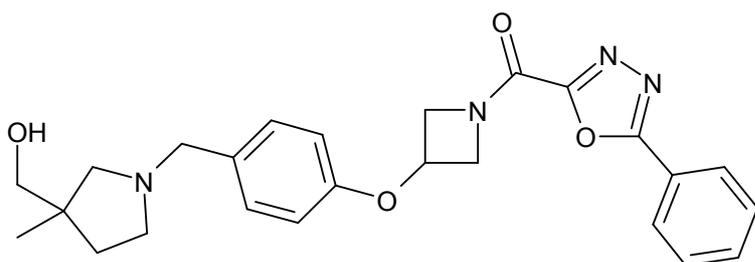
(-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

25 se obtuvieron mediante cromatografía quiral con una columna Chiralpak® IA (suministrada por Chiral Technologies Europe) a 40 °C utilizando una fase móvil que comprendía 65/35/0.2 de heptano/THF/trietilamina y una longitud de onda UV de 315 nm para detectar los productos.

Primera fracción E1 (-)(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1, 3,4-oxadiazol-2-il)metanona, rotación óptica -10.8° [c.1.0, ACN] (EE= 99.3%) (Cl<sub>50</sub> 28nM).

30 Segunda fracción E2 (+)(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1, 3,4-oxadiazol-2-il)metanona, rotación óptica +9.7° [c.1.0, ACN] (EE= 83.8%) (Cl<sub>50</sub> 24nM).

**Ejemplo 85****(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



El intermedio **71A** (0.15 g, 0.43 mmol), intermedio **84A** (0.098 g, 0.64 mmol) y TEA (0.238 mL, 1.72 mmol) se mezclaron en diclorometano (4 mL). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.182 g, 0.86 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 4 mL) y diclorometano (4 mL), y la mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa a pH 10 para obtener 21 mg (11%).  
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.00 (s, 3H), 1.3 – 1.39 (m, 1H), 1.57 – 1.64 (m, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.41 – 2.48 (m, 2H), 3.14 – 3.24 (m, 2H), 3.43 – 3.51 (m, 2H), 4.07 – 4.14 (m, 1H), 4.54 – 4.73 (m, 3H), 5.07 – 5.19 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.63 – 7.73 (m, 3H), 8.09 (d, 2H), pureza por LC: 94%.

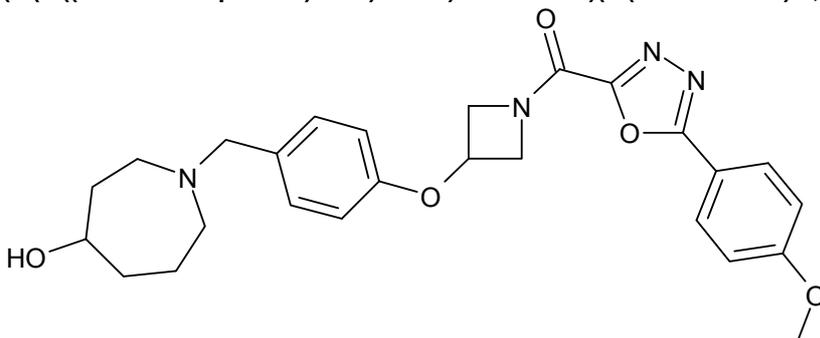
Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales: (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y

(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

se obtuvieron mediante cromatografía quiral, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 84.

#### 15 Ejemplo 86

**(3-(4-((4-hidroxiázepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



El intermedio **55A** (0.10 g, 0.26 mmol), clorhidrato de azepan-4-ol (0.052 g, 0.34 mmol, remítase a WO 2011019090) y TEA (0.146 mL, 1.05 mmol) se mezclaron en diclorometano (4 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.112 g, 0.53 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 3 mL) y diclorometano (3 mL), y la mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa a pH 10 para obtener 88 mg (70%).  
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.38 – 1.85 (m, 7H), 2.37 – 2.65 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.71 – 3.77 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.05 – 4.14 (m, 1H), 4.31 – 4.46 (m, 1H), 4.5 – 4.67 (m, 2H), 5.05 – 5.2 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.17 – 7.29 (m, 4H), 8 – 8.05 (m, 2H), pureza por LC: 94%.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales:

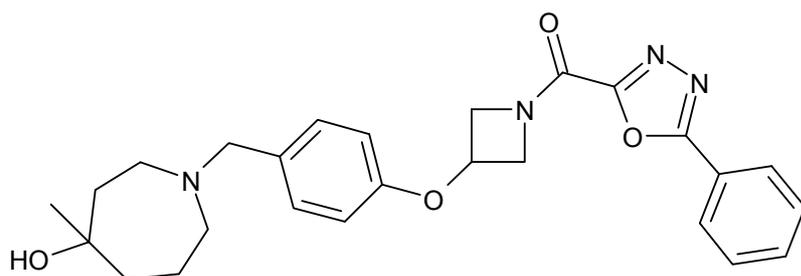
(+) (3-(4-((4-hidroxiázepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y

(-) (3-(4-((4-hidroxiázepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

se obtuvieron mediante cromatografía quiral, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 84.

#### Ejemplo 87

**(3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**

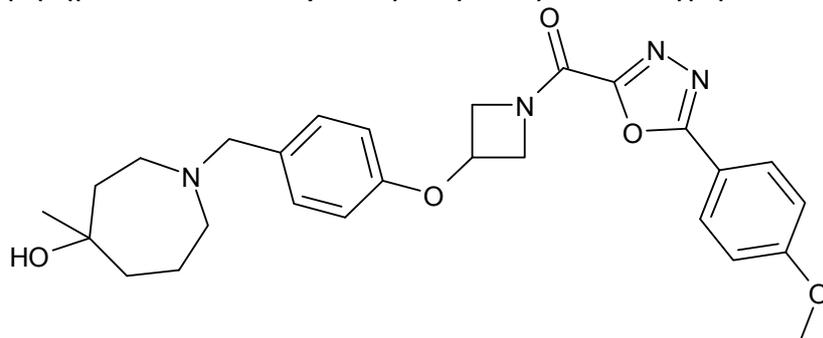


El intermedio **71A** (0.15 g, 0.43 mmol), (0.098 g, 0.64 mmol) clorhidrato de 4-metilazepan-4-ol (0.062 g, 1.15 mmol, remítase a *Helvetica Chimica Acta*, 45, 1823-32, (1962)) y TEA (0.159 mL, 1.15 mmol) se mezclaron en diclorometano (4 mL). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.182 g, 0.86 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 3 mL) y diclorometano (3 mL), y la mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó dos veces mediante HPLC preparativa en fase inversa a pH 10 para obtener 53 mg (40%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.11 (s, 3H), 1.35 – 1.45 (m, 1H), 1.55 – 1.74 (m, 5H), 2.32 – 2.64 (m, 4H), 3.46 – 3.55 (m, 2H), 4.04 – 4.16 (m, 1H), 4.52 – 4.67 (m, 2H), 5.05 – 5.2 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.61 – 7.73 (m, 3H), 8.05 – 8.11 (m, 2H), pureza por LC: 96%.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales:  
 (+) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y  
 (-) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona se obtuvieron mediante cromatografía quiral, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 84.

#### Ejemplo 88

##### (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

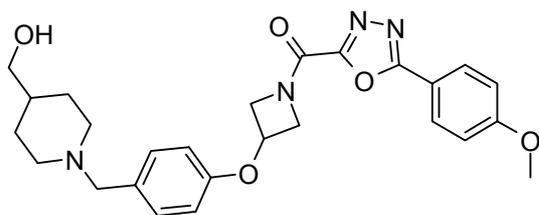


El intermedio **55A** (0.10 g, 0.26 mmol), clorhidrato de 4-metilazepan-4-ol (0.057 g, 0.34 mmol, remítase a *Helvetica Chimica Acta*, 45, 1823-32, (1962)) y TEA (0.146 mL, 1.05 mmol) se mezclaron en diclorometano (4 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.112 g, 0.53 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat., 3 mL) y diclorometano (3 mL), y la mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa a pH 10 para obtener 83 mg (64%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.11 (s, 3H), 1.35 – 1.8 (m, 7H), 2.31 – 2.65 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.07 – 4.12 (m, 1H), 4.51 – 4.66 (m, 2H), 5.06 – 5.18 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.16 – 7.3 (m, 4H), 8 – 8.06 (m, 2H), pureza por LC: 92%.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales:  
 (+) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y  
 (-) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona se obtuvieron mediante cromatografía quiral, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 84.

#### Ejemplo 89

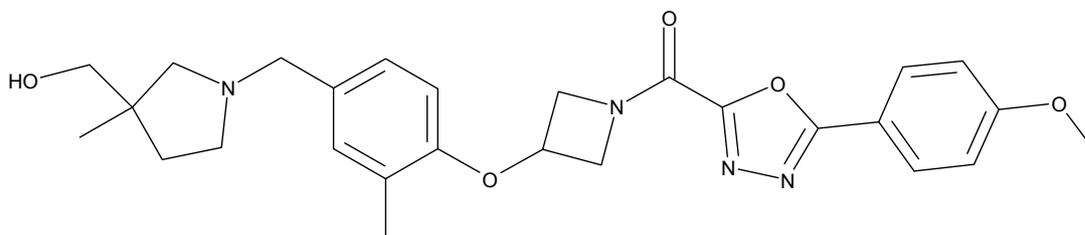
##### (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



Se disolvió piperidin-4-ilmetanol (0.04 g, 0.35 mmol) en diclorometano (2 mL) y se añadió TEA (0.052 ml, 0.38 mmol). Se añadió el intermedio **55A** (0.11 g, 0.29 mmol) seguido de la adición de triacetoxihidrobórato sódico (0.123 g, 0.58 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron diclorometano (10 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (sat., 2 mL), y la mezcla se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa a pH 10 para obtener 81 mg (58%). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO) δ 1.05 – 1.17 (m, 2H), 1.28 – 1.39 (m, 1H), 1.57 – 1.66 (m, 2H), 1.82 – 1.92 (m, 2H), 2.75 – 2.84 (m, 2H), 3.19 – 3.27 (m, 3H), 3.83 – 3.92 (m, 3H), 4.06 – 4.13 (m, 1H), 4.37 – 4.45 (m, 1H), 4.5 – 4.67 (m, 2H), 5.04 – 5.19 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.16 – 7.27 (m, 4H), 8 – 8.05 (m, 2H), MS (APCI+) *m/z* 479 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

### Ejemplo 90

**(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



El intermedio **84A** (0.095 g, 0.63 mmol) se disolvió en diclorometano (6 mL), THF (1 mL) y TEA (0.106 mL, 0.76 mmol). Se añadió el intermedio **74A** (0.120 g, 0.31 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 min y después se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.129 g, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 21 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso (8%, 6 mL) y la mezcla se filtró a través de un separador de fases, se añadió diclorometano (4 mL) y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas y después se liofilizó para obtener (0.106 g, 71 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01 (s, 3H), 1.57 – 1.71 (m, 1H), 1.95 – 2.42 (m, 6H), 2.8 – 3.09 (m, 2H), 3.3 – 3.41 (m, 1H), 3.44 – 3.59 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.27 – 4.38 (m, 1H), 4.59 – 4.83 (m, 2H), 5 – 5.22 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.96 – 7.17 (m, 4H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 493 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 91%.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales:

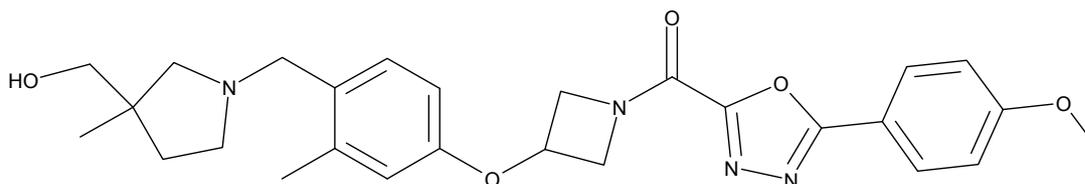
(+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y

(-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

se obtuvieron mediante cromatografía quiral, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 84.

### Ejemplo 91

**(3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



El intermedio **84A** (0.097 g, 0.64 mmol) se disolvió en diclorometano (6 mL), THF (1 mL) y TEA (0.106 mL, 0.76

mmol). Se añadió el intermedio **73A** (0.120 g, 0.31 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 min y después se añadió triacetoxihidrobórato sódico (0.129 g, 0.61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 21 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso (8%, 4 mL) y la mezcla se filtró a través de un separador de fases, se añadió diclorometano (4 mL) y el solvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas y después se liofilizó para obtener (0.114 g, 76%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01 (s, 3H), 1.56 – 1.71 (m, 1H), 1.93 – 2.21 (m, 2H), 2.22 – 2.39 (m, 4H), 2.77 – 2.92 (m, 1H), 2.94 – 3.09 (m, 1H), 3.25 – 3.39 (m, 1H), 3.41 – 3.62 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.25 – 4.39 (m, 1H), 4.54 – 4.8 (m, 2H), 4.99 – 5.18 (m, 2H), 6.47 – 6.66 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.08 – 7.19 (m, 1H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 493 [M+H]<sup>+</sup>, pureza por LC: 99%.

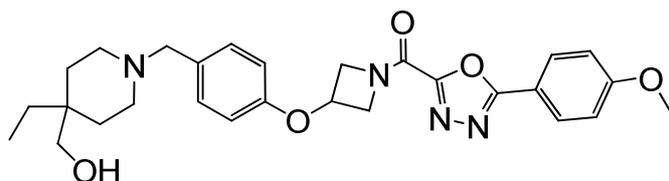
Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto del título es quiral. Los enantiómeros individuales:  
 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona y

(-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

se obtuvieron mediante cromatografía quiral, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 84.

### 15 Ejemplo 92

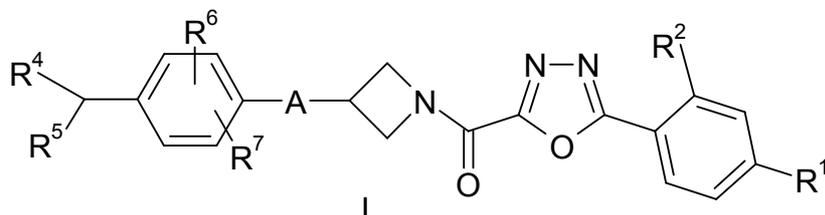
**(3-(4-((4-etil-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona**



A una solución de 4-(1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidín-3-iloxi)benzaldehído (0.55 g, 1.45 mmol en DCM (30 mL) se añadieron (4-etilpiperidin-4-il)metanol (0.27 g, 1.88 mmol, 1.3 eq.) y triacetoxiborohidruro sódico (0.615 g, 2.90 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se transfirió a un embudo de separación, se lavó con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se secó (separador de fases) y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna automática utilizando Biotage (eluyendo con EtOAc (10 CV), seguido de EtOAc/MeOH (que contenía NH<sub>3</sub> 2 M) 20:1) en una columna snap de 50 g, recogiendo a 291 nm UV). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se evaporaron para obtener el producto como un sólido blanco (pureza > 99%). Tras recristalizar en DCM/Et<sub>2</sub>O, se obtuvieron 280 mg, 38% del producto como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.82 (t, 3H), 1.37-1.56 (m, 6H), 2.30-2.46 (m, 4H), 3.45 (2 x s, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.03-5.15 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 507 [M+H]<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alquiltio C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

R<sup>2</sup> representa H o fluoro;

10 R<sup>4</sup> representa un grupo de fórmula -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en el que

a) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente: 1) H; 2) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxí, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxí, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxí, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 4) un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilenó C<sub>2-4</sub> en el que la cadena alquilenó está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>; o 5) R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>b</sup> representa un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquilenó C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>8</sup> representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros enlazado a través de carbono que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxí, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>; o

b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, azufre, SO o SO<sub>2</sub> adicional, con la condición de que este átomo o grupo adicional esté siempre separado del átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxí, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo alcóxicarbonóilo C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxí o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo; o

c) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un nitrógeno adicional opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanóilo C<sub>1-4</sub>, benzóilo, un grupo alcóxicarbonóilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilsulfonóilo C<sub>1-4</sub>, carbamóilo, N-alquilcarbamóilo C<sub>1-4</sub>, N, N-di(alquil C<sub>1-4</sub>)carbamóilo o alquilo C<sub>1-4</sub>;

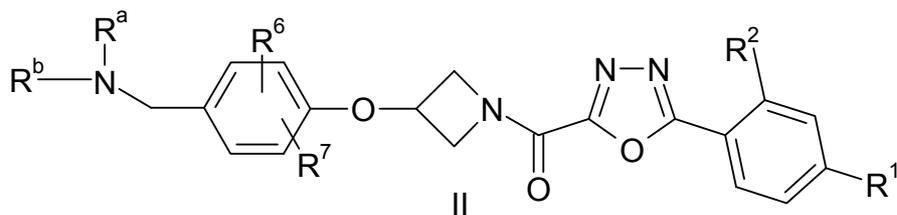
R<sup>5</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, o uno de los siguientes: hidroxí o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* el uno respecto del otro; y

A representa O o S.

2. Un compuesto de fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1 donde A representa O.

40 3. Un compuesto de fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1 representado por la fórmula II



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

5 R<sup>2</sup> representa H o fluoro;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente

a) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente: 1) H; 2) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o con uno o más fluoro; 3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoro; 4) un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilenos C<sub>2-4</sub> en el que la cadena alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>; o 5) R<sup>a</sup> representa H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>b</sup> representa un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>8</sup> representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4-7 miembros enlazado a través de carbono que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; o

b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan

1) un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno; o

2) un anillo morfolino; o

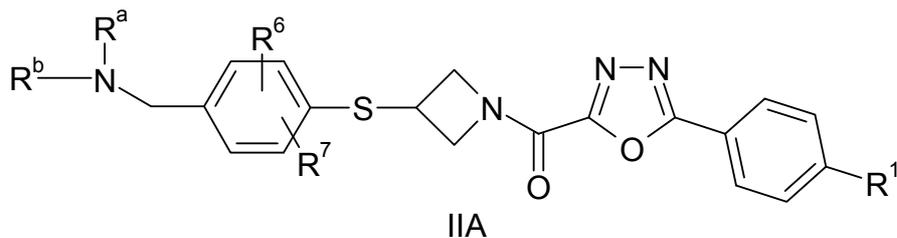
3) un anillo piperazino que está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o

25 4) un anillo azetidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o con uno o más fluoro, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo; o

30 5) un anillo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o con uno o más fluoro;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* el uno respecto del otro.

4. Un compuesto de fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1 representado por la fórmula IIA



35

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde

R<sup>1</sup> representa H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente

5 a) H, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilenos C<sub>2-4</sub>, en el que la cadena alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente un grupo -L-R<sup>8</sup> en el que L representa un enlace o una cadena alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1-2</sub> y R<sup>8</sup> representa tetrahidrofurilo o tetrahidropiranilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; o

10 b) R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados representan

1) un anillo pirrolidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno,

2) un anillo morfolino o

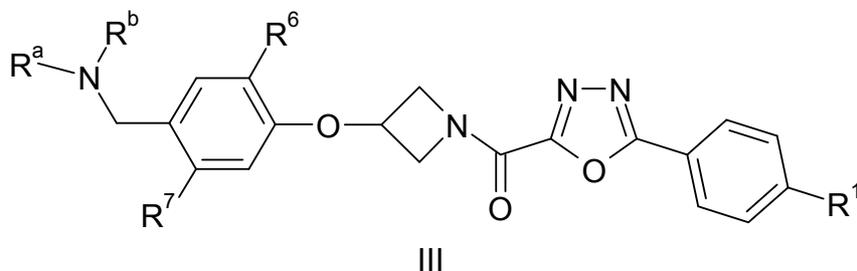
15 3) un anillo piperazino que está opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno adicional con un grupo alcanilo C<sub>1-4</sub>; un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>; o

20 4) un anillo azetidino que está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que los sustituyentes que estén enlazados al anillo a través de un heteroátomo no estén localizados en un átomo de carbono adyacente a ninguno de los heteroátomos del anillo; o

5) un anillo piperidino opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: fluoro, hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, o con uno o más fluoro;

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H, fluoro, cloro, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, siempre que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no estén en posición *meta* el uno respecto del otro.

5. Un compuesto de fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1 representado por la fórmula III



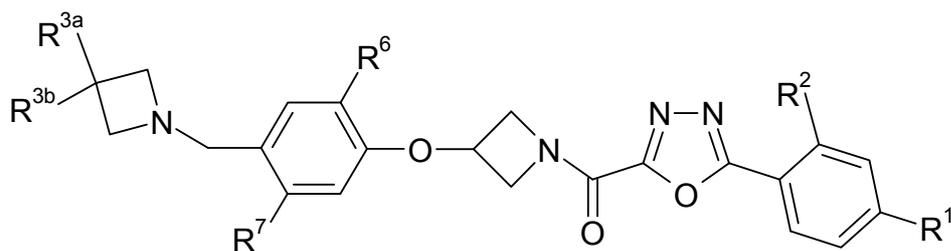
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

donde R<sup>1</sup> representa H o metoxi;

30 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente H o metilo, siempre que al menos uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> represente metilo; y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H o metilo, siempre que al menos uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente metilo.

6. Un compuesto de fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1 representado por la fórmula IIIA



IIIA

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

donde  $R^1$  representa H o metoxi;

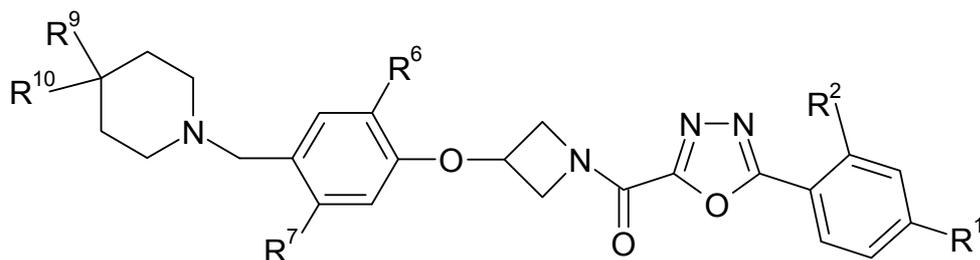
donde  $R^2$  representa H o fluoro;

- 5  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente H, cloro o metilo, siempre que uno de  $R^6$  y  $R^7$  represente H;

$R^{3a}$  representa H, fluoro, hidroxilo o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo o con uno o más fluoro; y

$R^{3b}$  representa H o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo.

- 10 7. Un compuesto de fórmula I como el que se reivindica en la reivindicación 1 como el representado por la fórmula IIIB



IIIB

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

en donde  $R^1$  representa H o metoxi;

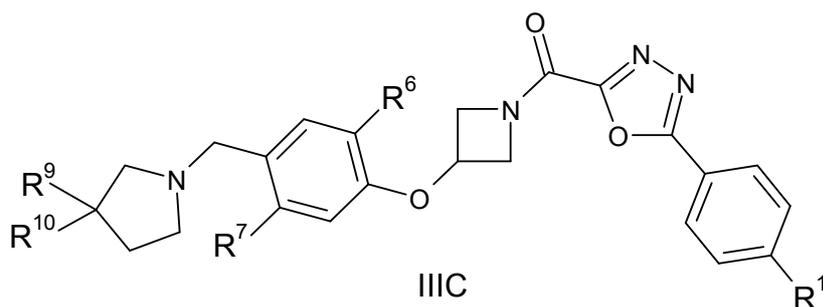
$R^2$  representa H o fluoro;

- 15  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente H o metilo, siempre que solamente uno de  $R^6$  y  $R^7$  represente metilo;

$R^9$  representa H, fluoro, hidroxilo o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, o con uno o más fluoro; y

$R^{10}$  representa H o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo.

8. Un compuesto de fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1 representado por la fórmula IIIC



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

donde R<sup>1</sup> representa H o metoxi;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente H o metilo, siempre que solo uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente metilo;

- 5 R<sup>9</sup> representa H, fluoro, hidroxilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o con uno o más fluoro; y R<sup>10</sup> representa H o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo.

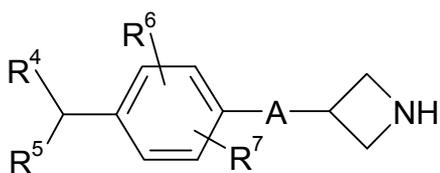
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre uno o más de los siguientes compuestos:

- (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- 10 (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- (5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- (3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 15 (3-(3-metoxi-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- (3-(2-metil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- 20 (3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(morfolinometil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 25 (3-(4-((dimetilamino)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)azetidín-1-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- 1-(4-(4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidid-3-iloxi)bencil)piperazin-1-il)etanona;
- 1-(4-(4-(1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidid-3-iloxi)bencil)piperazin-1-il)etanona;
- 1-(4-(4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidid-3-iloxi)bencil)piperazin-1-il)etanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 5 (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 10 (3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-(metiltio)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- 15 (5-(4-(difluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((dimetilamino)metil)-2,3-difluorofenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-(azetidid-4-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 20 (3-(4-(azetidid-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-(difluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- (5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-metilfenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- 25 (3-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-cloro-4-((dimetilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-cloro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-(difluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- 30 (3-(3-metoksi-2-metil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(3-metil-4-((metilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(2-metil-4-((metilamino)metil)fenoksi)azetidid-1-il)metanona;
- (3-(4-((3-metoxiazetidid-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-ciclopropil-3-idroxi)azetidid-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 35 (3-(2-cloro-4-((3-metoxiazetidid-1-il)metil)fenoksi)azetidid-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

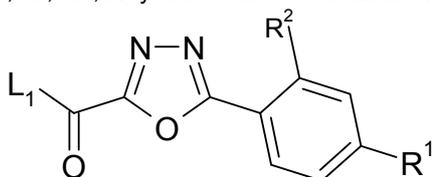
- (3-(2-cloro-4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)feniltio)acetidin-1-il)metanona;  
 (3-(4-((dimetilamino)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 5 (3-(4-((3-metoxiazetidin-1-il)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((metilamino)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((ciclopropilamino)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 10 (3-(4-((3-(hidroximetil)acetidin-1-il)metil)feniltio)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-(difluorometil)acetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 15 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-2-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-2-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-etil-3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 20 (3-(4-((3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(2-cloro-4-((3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(2-cloro-4-((3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metil)-3-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 25 (3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-metilfenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 30 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 35 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-hidroxiasepan-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 40 (+) (3-(4-((4-hidroxiasepan-1-il)metil)fenoksi)acetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

- (-) (3-(4-((4-hidroxi-azepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 5 (+) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 10 (+) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 15 (3-(4-((4-hidroxi-4-metilazepan-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 20 (+) 3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) 3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-2-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 25 (+) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;  
 (-) (3-(4-((3-(hidroximetil)-3-metilpirrolidín-1-il)metil)-3-metilfenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona; y  
 (3-(4-((4-etil-4-(hidroximetil)piperidín-1-il)metil)fenoxi)azetidín-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;
- 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 35 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar como un medicamento.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que la modulación del receptor MCH1 es beneficiosa, donde dicha enfermedad o afección se selecciona a partir del grupo constituido por trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos alimentarios.
- 40 13. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar de acuerdo con la reivindicación 12, donde la enfermedad o afección se selecciona a partir del grupo constituido por trastorno(s) depresivo(s) mayor(es) y trastorno(s) distímico(s); depresión bipolar y/o manía bipolar; trastorno(s) ciclotímico(s); depresión ansiosa; trastorno(s) de pánico sin agorafobia; trastorno(s) de pánico con agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno(s) de pánico; fobia específica; fobia social; trastorno(s) obsesivo-compulsivo(s);
- 45 trastorno(s) relacionado(s) con el estrés; trastorno(s) de estrés postraumático; trastorno(s) de estrés agudo; trastorno(s) de ansiedad generalizada; y obesidad.
14. Un compuesto o sal para utilizar de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha enfermedad o afección es la obesidad.
- 50 15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende  
 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

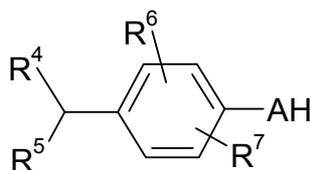
donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula V



V

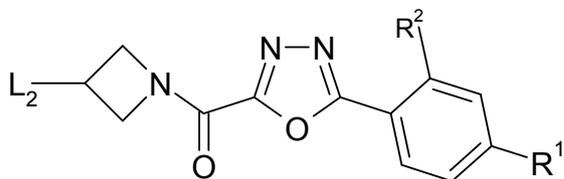
donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron previamente y  $L_1$  representa un grupo saliente; o

- 5 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

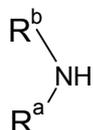
donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula VII



VII

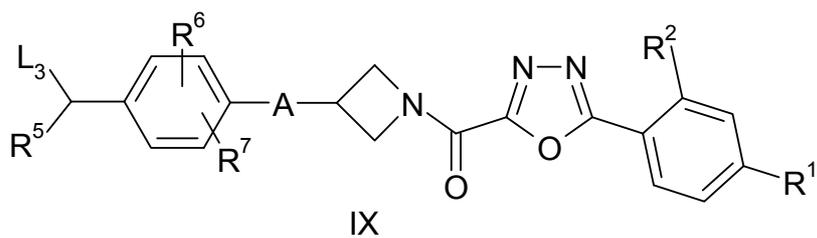
- 10 donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron previamente y  $L_2$  representa un grupo saliente en presencia de una base opcionalmente en presencia de un solvente a una temperatura en el rango de 0 a 150 °C; o

- c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII



VIII

donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula IX



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente y  $L_3$  representa un grupo saliente opcionalmente en presencia de un solvente y opcionalmente en presencia de una base a una temperatura en el rango de 0 a 150 °C; o

- 5 d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII, donde  $R^a$  y  $R^b$  son como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula IX, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y A son como se definieron previamente y  $L_3$  representa un grupo oxo, en presencia de un agente reductor en un solvente adecuado.