(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 562 831**

(51) Int. CI.:

C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10718670 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2424870**

(54) Título: **Agentes terapéuticos 713**

(30) Prioridad:

01.05.2009 US 174630 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2016

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

JOHANSSON, LARS ANDERS MIKAEL;
JUDKINS, ROBERT ANDREW;
LI, LANNA;
LOFBERG, BJORN CHRISTIAN INGVAR y
PERSSON, JOACHIM

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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 713

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de (3-(4-(1- ó 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi o feniltio)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona de fórmula I, a procesos para preparar tales compuestos y a compuestos intermedios empleados en estos procesos, a su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la hormona concentradora de melanina, por ejemplo, la obesidad, afecciones relacionadas con la obesidad, ansiedad y depresión, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Se cree que las acciones de la hormona concentradora de melanina (MCH, por sus siglas en inglés) están relacionadas con la ansiedad, depresión, obesidad y trastornos relacionados con la obesidad. Se ha descubierto que la MCH es un regulador primordial de la conducta alimentaria y la homeostasis energética y es el ligando natural del receptor acoplado a proteínas G (GPCR) huérfano de 353 aminoácidos denominado SLC-1 (también conocido como GPR24). El SLC-1 posee una secuencia 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).

En ratones que carecen del receptor MCH1, no se produce ningún aumento de la respuesta alimentaria frente 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 los antagonistas del receptor de MCH1 como tratamiento para la obesidad y otros trastornos caracterizados por comer compulsivamente y por un 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, el hipocampo, séptum, amígdala, locus coeruleus y núcleo dorsal del rafe. 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 a los de tipo ansiolítico 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 exhiben efectos de tipo antidepresivo y ansiolítico 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 puedan beneficiar a mucha gente, que tengan potencial para aliviar la ansiedad y la depresión, y que sean útiles para tratar la obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad.

El receptor de la histamina H3 es de interés actual en el desarrollo de nuevos medicamentos. El receptor H3 es un autorreceptor presináptico localizado tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, en la piel y en órganos tales como, por ejemplo, el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. Pruebas recientes sugieren que el receptor H3 tiene actividad constitutiva intrínseca *in vitro*, así como también *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor de la histamina H3 regula la liberación de la histamina y también de otros neurotransmisores tales como, por ejemplo, la serotonina y la acetilcolina. Algunos ligandos de la histamina H3 tales como, por ejemplo, un antagonista o un agonista inverso del receptor de la histamina H3, pueden aumentar la liberación de neurotransmisores en el cerebro, mientras que otros ligandos de la histamina H3 tales como, por ejemplo, los agonistas del receptor de la histamina H3, pueden inhibir la biosíntesis de la histamina, así como también inhibir la liberación de neurotransmisores. Esto sugiere que es posible que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de la histamina H3 medien la actividad neuronal. Como resultado, se han llevado a cabo esfuerzos para desarrollar nuevos agentes terapéuticos que tengan como objetivo el receptor de la histamina H3. Se cree que los compuestos que modulan los receptores de la histamina H3 pueden ser útiles en el tratamiento de la deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el dolor y la enfermedad de Alzheimer.

El documento WO2009/052062 describe una serie de *N*-fenil-bipirrolidinocarboxamidas sustituidas que supuestamente son moduladores de los receptores H3. El documento WO2006/125665 describe que la 1-{[4-(azetidinilcarbonil)fenil]carbonil}-4-(4-{[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)piperidina es un antagonista del receptor

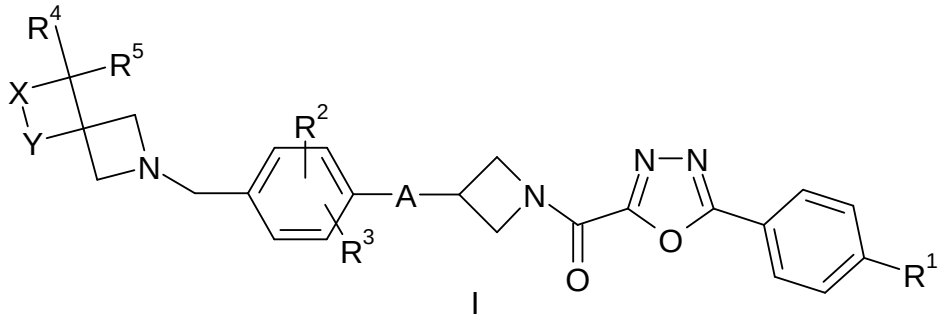
H1 y es útil para el tratamiento de la rinitis. El documento WO2006/019833 describe derivados de oxazol como agentes del receptor H3 de la histamina. El artículo *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 4512-4515 (2008) describe la síntesis y propiedades de oxetanos espirocíclicos.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son antagonistas del receptor MCH1 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. Los compuestos también son moduladores del receptor de la histamina H3 y pueden ser útiles en el tratamiento de la deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el dolor y la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos también pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de trastornos cuando se desea una acción dual sobre los receptores MCH y H3, por ejemplo, cuando se trata la obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

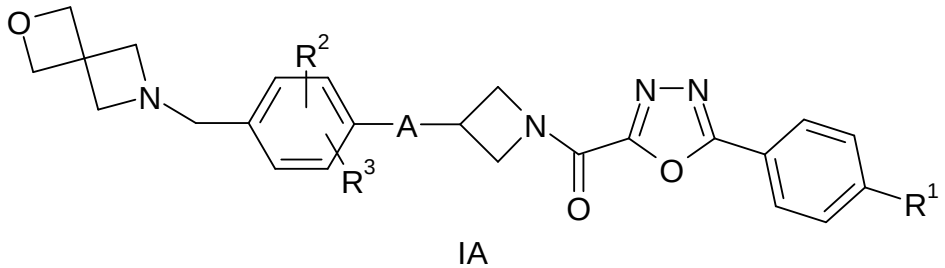
A representa O o S;

R^2 y R^3 representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; siempre que R^2 y R^3 no estén en posición *meta* el uno respecto del otro;

R^4 y R^5 representan independientemente H o un grupo alquilo C_{1-4}; y

X e Y representan independientemente O o CH_2, siempre que X e Y sean diferentes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA



IA

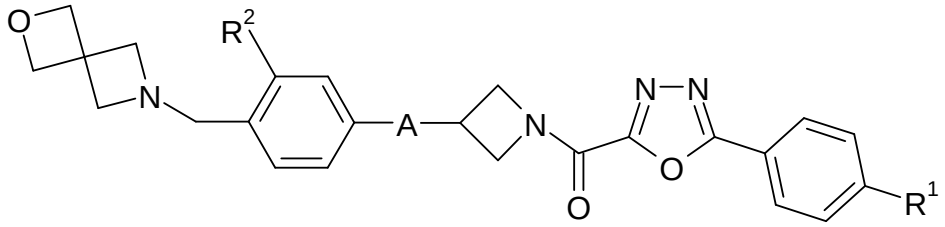
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

A representa O o S; y

R^2 y R^3 representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; siempre que R^2 y R^3 no estén en posición *meta* el uno respecto del otro.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IB



IB

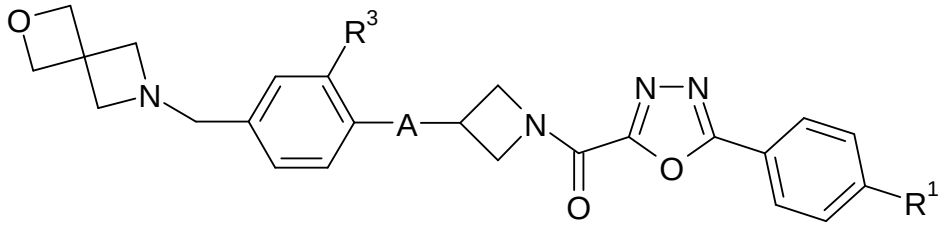
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, cloro o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

A representa O o S; y

R^2 representa H o cloro.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IC



IC

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, cloro o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

A representa O o S; y

R^3 representa H o cloro.

A continuación, se presentan valores particulares de los sustituyentes R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A, X e Y. Se sobreentenderá que dichos valores se pueden emplear, cuando sea apropiado, en cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente anteriormente o en lo sucesivo, por ejemplo, en cualquiera de las fórmulas I, IA, IB o IC, según convenga.

Particularmente, R^1 representa H, cloro, fluoro, metoxi o difluorometoxi.
Particularmente, R^2 representa H o cloro.
Particularmente, R^3 representa H o cloro.
Particularmente, R^4 representa H.
Particularmente, R^5 representa H.
Particularmente, A representa O.
Particularmente, A representa S.
Particularmente, X representa O.
Particularmente, Y representa CH_2.

El término “alquilo C_{1-4}” 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_{1-4}” se refiere a grupos de fórmula general $–OR^a$, donde R^a se selecciona entre un alquilo C_{1-4}. Los ejemplos de alcoxi incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *t*-butoxi o isobutoxi.

En el resto de esta solicitud, el término “fórmula I” significa un compuesto de fórmula I, fórmula IA, fórmula IB o fórmula IC, a menos que se indique de otra manera.

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

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-3-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)feniltio)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-2-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-((3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona; y

(3-(2-cloro-4-((3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los expertos en la materia sobreentenderán que la presente invención puede incluir cualquier número de los compuestos anteriores entre 1 y 10, ambos incluidos. Los expertos en la materia también sobreentenderán que la presente invención engloba un compuesto de fórmula I que quede excluido de uno cualquiera o de más de uno de los compuestos enumerados anteriormente.

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.

Además, se describe también en la presente un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una de sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, para su uso 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 un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.

Se describe además en la presente el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la cual es beneficioso modular el receptor MCH1, particularmente la obesidad.

El término “MCHR” se refiere a la proteína receptora de la hormona concentradora de melanina de tipo 1 (MCHR1), a menos que se indique de otra manera.

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 un MCHR.

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 emplea en la presente, se refiere a (i) la prevención del desarrollo de una enfermedad y/o afección; y/o (ii) la protección contra el empeoramiento de una enfermedad y/o afección en una situación en la que se ha desarrollado la enfermedad y/o afección.

Como se emplea en la presente, la expresión “afección o enfermedad 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 la cantidad de un compuesto suficiente para modular uno o más síntomas de la afección o enfermedad que se está tratando.

Otra realización se refiere a compuestos como los descritos en la presente en los que uno o más de los átomos es un radioisótopo del mismo elemento, por ejemplo, deuterio, ^{13}C o ^{14}C. En una realización particular, el compuesto se marca con tritio. Dichos compuestos radiomarcados se sintetizan o bien incorporando materiales de partida radiomarcados o bien, en el caso del tritio, intercambiando hidrógeno por tritio mediante métodos conocidos. Los métodos conocidos incluyen (1) halogenación electrofílica, seguida de reducción del halógeno en presencia de una fuente de tritio, por ejemplo, mediante 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).

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. Dichos 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.

Incluso en otra realización más, los compuestos descritos en la presente pueden comprender adicionalmente uno o más átomos de un radioisótopo. En una forma particular de esta realización, un compuesto comprende un halógeno radioactivo. Dichos compuestos radiomarcados se sintetizan incorporando materiales de partida radiomarcados mediante métodos conocidos. En una realización particular, el radioisótopo se selecciona entre ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br o ^{82}Br. En una realización más particular, el radioisótopo es ^{18}F.

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 los compuestos de fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante la separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante la síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos posteriormente en la presente.

Los compuestos de la presente invención se pueden purificar de acuerdo con los conocimientos generales de un experto en la materia. Las técnicas se pueden seleccionar entre, por ejemplo, cristalización, suspensión o cromatografía. Los métodos cromatográficos se pueden seleccionar entre los que emplean, por ejemplo, técnicas de fase normal o fase inversa. El disolvente o la mezcla de disolventes que se emplea como eluyente se puede seleccionar entre los que sean adecuados para cada técnica.

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

Se sobreentenderá que ciertos compuestos de la invención, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Se comprenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas de los compuestos de fórmula I.

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 sus sales, a menos que se indique de otra manera. 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 emplear, por ejemplo, para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

En general, se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con la fórmula I utilizando procedimientos estándares muy conocidos en la materia. Estos procedimientos estándares incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como, por ejemplo, una alquilamina con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, HCl o ácido acético, para obtener un anión fisiológicamente aceptable.

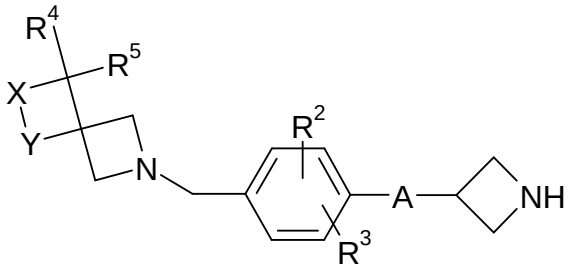
En una realización, un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede convertir en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, particularmente, una sal de adición de ácido tal como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato 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 materia, y/o de acuerdo con los métodos expuestos en los siguientes Ejemplos. Un experto en la materia 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 materia. 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 materia 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, sin carácter limitante, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, 2.ª edición, John Wiley & Sons, 1991. El grupo protector de amino puede ser , por ejemplo, un grupo protector de tipo uretano (también denominado grupo protector de tipo carbamato), incluidos, sin carácter limitante, por ejemplo, grupos arilalquiloxicarbonilo tales como, por ejemplo, benciloxicarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo tales como, por ejemplo, metoxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo. Habitualmente, el grupo protector de amino es el *tert*-butoxicarbonilo.

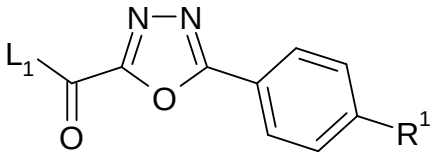
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de la siguiente manera:

a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

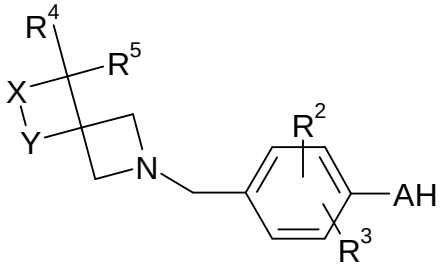
donde A, X, Y, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula III



III

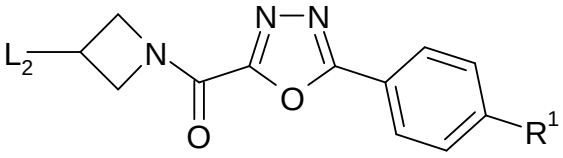
donde R^1 es como se ha definido previamente y L_1 representa un grupo saliente, por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-4}, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo, etanol, y a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C, particularmente en el intervalo de 50 a 120 °C; o

b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

donde A, X, Y, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula V

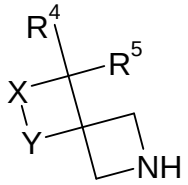


V

donde R^1 es como se ha definido previamente y L_2 representa un grupo saliente, por ejemplo, mesiloxi o tosiloxi, en presencia de una base, por ejemplo, Cs_2CO_3, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo, DMF o preferentemente DMA, y a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C, particularmente en el

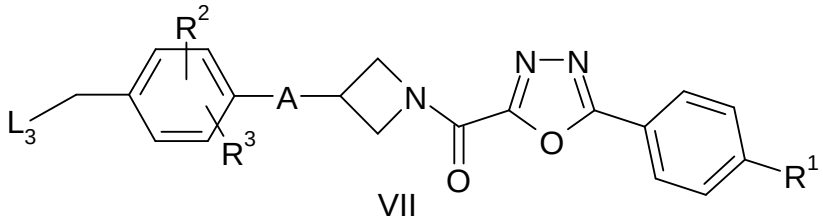
intervalo de 50 a 120 °C; o

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

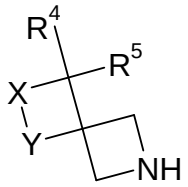
donde X, Y, R^4 y R^5 son como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula VII



VII

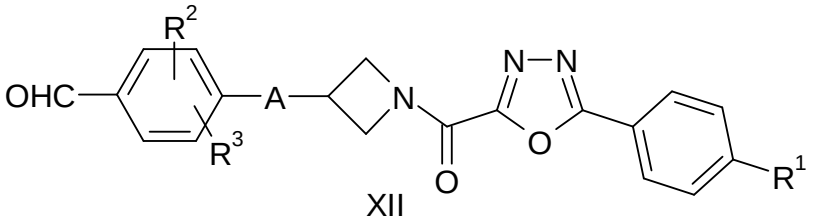
donde R^1, R^2, R^3 y A son como se han definido previamente y L_3 representa un grupo saliente, por ejemplo, halo, en particular cloro o bromo; opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo, DMF, y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una amina, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C, particularmente en el intervalo de 5 a 50 °C; o

d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

donde X, Y, R^4 y R^5 son como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula XII



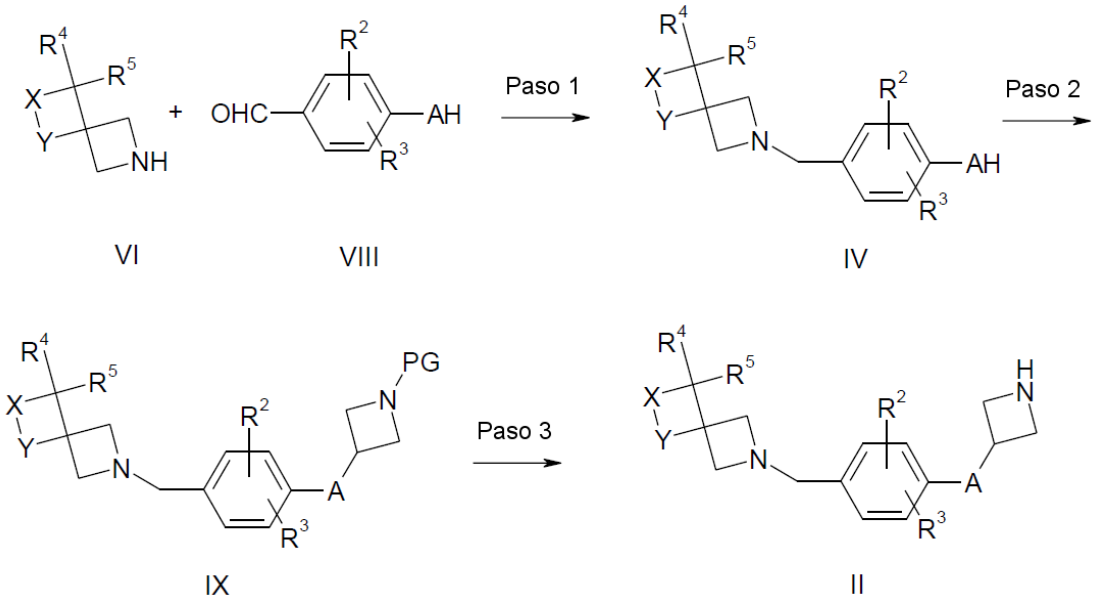
XII

donde R^1, R^2, R^3 y A son como se han definido previamente, en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, una amina, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina.

Si el compuesto de fórmula III es un éster, el compuesto de fórmula I se podrá obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un éster de fórmula III, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo, etanol, optionalmente en presencia de un catalizador tal como cianuro de sodio y a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C, particularmente en el intervalo de 50 a 120 °C. Si se emplea un catalizador tal como cianuro de sodio, la temperatura estará preferentemente alrededor de la temperatura ambiente, por ejemplo, de 10 a 30 °C.

Los compuestos de fórmulas II y IV 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

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI, donde R^4 y R^5 son como se han definido previamente, con un benzaldehído de fórmula VIII, donde A, R^2 y R^3 son como se han definido previamente, y un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano.

Paso 2

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula IX haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con una azetidina de fórmula X,

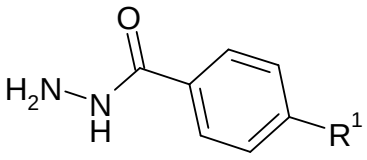
X

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

Paso 3

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula II tratando un compuesto de fórmula IX con un agente desprotector, por ejemplo, HCl o TFA, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano.

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

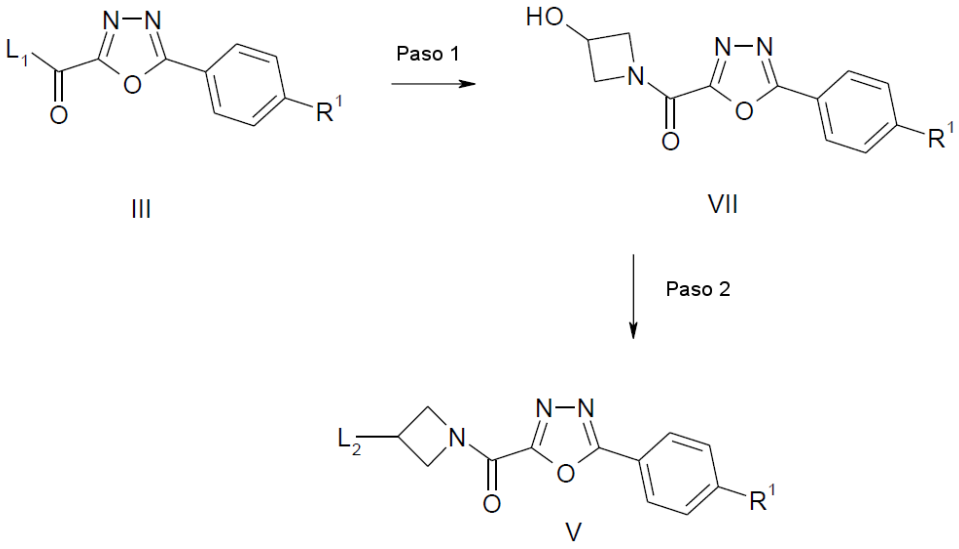


XI

donde R^1 es como se ha definido previamente.

Los compuestos de fórmula V 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

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula VII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, donde R^1 es como se ha definido previamente, con 3-hidroxiazetidina o una de sus sales, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, cianuro de sodio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol.

Paso 2

Se puede obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula V tratando un compuesto de fórmula VII con un agente activante de alcoholes, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar de acuerdo con procedimientos muy conocidos, como por ejemplo, los descritos en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 4512-4515 (2008) y WO 2008/131103.

Los compuestos de fórmula VIII, X y XI se pueden adquirir de proveedores comerciales o pueden ser fácilmente preparados de acuerdo con procedimientos muy conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula XII se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V, donde R^1 y L_2 son como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula VIII, donde R^2, R^3 y A son como se han definido previamente, en presencia de una base, por ejemplo, Cs_2CO_3, opcionalmente en presencia de un disolvente, por ejemplo, DMF, y a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C, particularmente en el intervalo de 50 a 120 °C.

Se considera que los compuestos de fórmulas II, IV, V, VII y XII 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., presentan una pureza superior a un 50%, particularmente superior a un 95% y más particularmente superior a un 99%.

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

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

Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, en la producción 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 un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas 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 o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento o la profilaxis de dicha enfermedad o afección, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

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

En una realización, la enfermedad y/o afección, para cuyo tratamiento o profilaxis se puede emplear un compuesto de acuerdo con la fórmula I, incluye, sin carácter limitante, por ejemplo, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos alimentarios.

Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen, sin carácter limitante, 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, sin carácter limitante, 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.

Los ejemplos de trastorno(s) de ansiedad incluyen, sin carácter limitante, 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.

Los ejemplos de trastornos alimentarios incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, la 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.

Otra realización se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad o trastorno alimentario.

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

Incluso otra realización más se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad.

Aún otra realización más se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno alimentario.

Otra realización proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección seleccionada entre ansiedad, depresión y obesidad.

Otra realización más proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad.

Otra realización más proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad generalizada.

Otra realización más proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión.

Incluso otra realización más proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la obesidad.

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

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

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

Incluso otra realización se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad generalizada.

Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión.

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

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

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

Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad.

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

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

Incluso otra realización más se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de ansiedad generalizada.

Incluso otra realización más se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la producción 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 producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la obesidad.

Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la resistencia a la insulina, esteatosis hepática (que incluye NASH), hígado adiposo o apnea del sueño.

Incluso otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, para su uso como medicamento.

Además, en la presente también se describe el uso de los compuestos de fórmula I, o sus diastereómeros o enantiómeros, o sales de fórmula I farmacéuticamente aceptables o sus diastereómeros o enantiómeros, o mezclas de estos, en la producción de un medicamento para la terapia de un trastorno seleccionado entre el déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el dolor y la enfermedad de Alzheimer.

En la presente incluso se describe también el uso de los compuestos de fórmula IC, o sus diastereómeros o enantiómeros, o sales de fórmula IC farmacéuticamente aceptables o sus diastereómeros o enantiómeros, o mezclas de estos, en la producción de un medicamento para la terapia de un trastorno seleccionado entre el déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el dolor y la enfermedad de Alzheimer.

Además, en la presente también se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I o IC, o sus diastereómeros o enantiómeros, o sales de fórmula I o IC farmacéuticamente aceptables o sus diastereómeros o enantiómeros, o mezclas de estos, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En la presente incluso se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula I o IC, o sus diastereómeros o enantiómeros o sus mezclas, o sales de fórmula I o IC farmacéuticamente aceptables o sus diastereómeros o enantiómeros o sus mezclas para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el déficit cognitivo en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el dolor y la enfermedad de Alzheimer.

Además, en la presente incluso se describe también un compuesto de acuerdo con la fórmula I o IC, o sus diastereómeros o enantiómeros o sus mezclas, o sales de fórmula I o IC farmacéuticamente aceptables o sus diastereómeros o enantiómeros o sus mezclas para su uso en el tratamiento de un trastorno, en el cual es beneficioso modular el receptor de la histamina H3.

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, que sea eficaz para el tratamiento o la profilaxis de dicha enfermedad o afección, y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

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

Otra realización más proporciona 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 otro compuesto farmacéuticamente activo seleccionado entre los siguientes:

(i) antidepresivos, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, quetiapina y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(iii) antipsicóticos, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona,

clonazepam, clorazepato, clorodiazepóxido, 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, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(vi) terapias para el Alzheimer, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(vii) terapias para el Parkinson, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xii) terapias para dolores nociceptivos, que incluyen, sin carácter limitante, 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, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, agomelatina, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteón, roletamida, triclofós, secobarbital, zaleplón, zolpidem y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xiv) estabilizadores del estado de ánimo, que incluyen, sin carácter limitante, 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 y análogos de la insulina;

(xvi) secretagogos de la insulina, que incluyen 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, alogliptina o vildagliptina);

(xviii) agentes sensibilizantes a la insulina, que incluyen 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);

(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 en el riñón (por ejemplo, inhibidores de SGLT-2, por ejemplo, dapagliflozina);

(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);

(xxiv) agentes para tratar la dislipidemia tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., estatinas, por ejemplo, rosuvastatina); agonistas del PPARα (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);

(xxv) agentes antihipertensivos tales como los bloqueadores β (p. ej., atenolol, inderal); inhibidores de ACE (p. ej., lisinopril); antagonistas del calcio (p. ej., nifedipina); antagonistas de los receptores de angiotensina (p. ej., candesartán), agentes diuréticos y antagonistas α (p. ej., furosemida, benzotiazida);

(xxvi) moduladores de la hemostasis tales como los agentes antitrombóticos, activadores de la fibrinolisis; 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;

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

(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 vasodilator;

(xxx) un inhibidor de PDK;

(xxxi) un compuesto fitosterólico;

(xxxii) un inhibidor de 11β HSD-1;

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

(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;

(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, ERRα, β, PPARα, β, γ, δ 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 colesteril éster transferasa);

(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;

l) 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 junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesite dicho tratamiento terapéutico.

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

Para los usos, medicamentos y composiciones mencionados en la presente, la cantidad empleada de compuesto de fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, y la dosis administrada pueden variar dependiendo del compuesto de fórmula I o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables utilizadas, y/o la vía de administración y/o el tratamiento deseados. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando se administra un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del animal. Dichas dosis se pueden administrar 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 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1400 mg, y más particularmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración oral generalmente comprenden, por ejemplo, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 1400 mg de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o mezclas farmacéuticamente aceptables, en combinación con un portador, lubricante y/o diluyente farmacéutico sólido y/o líquido.

El nivel de dosis y la frecuencia de dosis específicos para cualquier sujeto en particular, sin embargo, pueden variar y generalmente dependen de diversos factores, que incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, la biodisponibilidad del o de los compuestos específicos de fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, en la forma administrada; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del o los compuestos específicos de fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables; la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; la vía y el momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; y la gravedad de la afección en particular.

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

El o los compuestos de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier vía, incluidas, sin carácter limitante, por ejemplo, la 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 o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, 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, sin carácter limitante, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

En una composición farmacéutica sólida, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, un sólido, un líquido y mezclas de estos. El portador sólido también 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, sin carácter limitante, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera con un punto de fusión bajo, manteca de cacao y mezclas de estos.

Se puede preparar un polvo, por ejemplo, mezclando un sólido finamente dividido con un compuesto finamente dividido de fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables.

Se puede preparar un comprimido, por ejemplo, mezclando un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables, en proporciones adecuadas con un portador farmacéuticamente aceptable que tenga las propiedades aglutinantes necesarias y se compacte con la forma y el tamaño deseados.

Se puede preparar un supositorio, por ejemplo, mezclando un compuesto de fórmula I, o sus sales o sus mezclas

farmacéuticamente aceptables, con 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. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en los moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar y solidificar. Los ejemplos de excipientes no irritantes incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas líquidas aceptables incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral incluyen, sin carácter limitante, por ejemplo, soluciones estériles acuosas o propilenglicólicas acuosas de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables; y soluciones polietilenglicólicas acuosas de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o sus sales o sus mezclas farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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:

La unión de la hormona concentradora de melanina (MCH) se puede evaluar con un ensayo de unión de radioligandos empleando [^{125}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 [^{125}I]MCH.

[^{125}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 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 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 $MgCl_2$ 3 mM y 0.05% de BSA. Para llevar a cabo un ensayo, se añaden 100 µL del radioligando [^{125}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 PEI al 0.1% 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 $MgCl_2$ 5 mM y NaCl 50 mM) y después se secan al aire durante toda la noche o a 60 ^{o}C. ^{125}I se mide en un contador de centelleo.

Se pueden emplear ensayos de unión de [^{125}I]MCH llevados a cabo en presencia de compuestos de ensayo, 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 intervalo de concentraciones. Para ensayos de un solo punto, se pueden premezclar [^{125}I]MCH y membranas, y a continuación 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, se convierten cpm en dpm, y la concentración de radioligando nM se calcula utilizando la radioactividad específica suministrada por el proveedor.

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

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

donde B es la concentración de ligando unido, $B_{máx}$ es la concentración máxima de ligando unido y K_d es la constante de disociación para el ligando.

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

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

Los valores de CI_{50} 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 proteínas G que interacciona con proteínas G heterotriméricas que contienen una subunidad $G\alpha_{i/o}$. La unión de MCH a MCHR1 produce el intercambio de GDP por GTP en las proteínas $G\alpha_{i/o}$ asociadas con el receptor activado. Esta activación se puede cuantificar midiendo la cantidad de análogo de GTP, $GTP\gamma^{35}S$, unido al receptor asociado a las membranas. El $GTP\gamma^{35}S$ no se hidroliza debido a la actividad GTPasa intrínseca de una proteína G, sino que en lugar de eso forma un complejo estable. Por lo tanto, la activación de receptores MCH1 se puede cuantificar midiendo la cantidad de $GTP\gamma^{35}S$ que se une a las membranas preparadas a partir de células que expresan dichos receptores. Las membranas se pueden aislar mediante filtración o se pueden unir a microesferas para SPA (Amersham). A continuación, el $GTP\gamma^{35}S$ que está unido se puede cuantificar determinando la cantidad de ^{35}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 $GTP\gamma^{35}S$ que se une a las membranas en presencia de dicho ligando competidor.

SPA de la histamina H_3 con el radioligando agonista [^{3}H]-*N*-α-metilhistamina

El ensayo de unión de H3 se utilizó/se puede utilizar para evaluar la capacidad de un compuesto de la invención para inhibir la unión de [^{3}H]-*N*-α-metilhistamina a membranas de CHO-K1 que expresan los receptores de la histamina H3 humana (H3 de longitud total, la isoforma 445 más frecuente en el cerebro). En 96 pocillos de formato para SPA de 200µl, se incubaron/se pueden incubar membranas H3 humanas (12.5µg de proteína/pocillo) y [^{3}H]-*N*-α-metilhistamina 1.4nM con un compuesto de la invención durante 1.5 h, para determinar el porcentaje de efecto con relación al total (1% de DMSO) y la unión no específica (imetit 10µM). La reproducibilidad del ensayo es tal que las curvas de CI_{50} se pueden generar sin replicados. Se puede realizar un ensayo de punción única (SP, por sus siglas en inglés) por triplicado.

Las membranas, preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan de manera estable el receptor de la histamina H3 humana, se pueden adquirir de ACS.

Los compuestos de fórmulas I, IA y/o IB se proporcionaron/se pueden proporcionar como muestras disueltas en DMSO puro. Se realizaron/se pueden realizar diluciones en serie en DMSO.

Las placas eran/pueden ser Unifilter GF/B de 96 pocillos (Perkin Elmer, 6005177). Las placas se analizaron/se pueden analizar en un TopCount de Perkin Elmer. Los datos de CPM se utilizaron/se pueden utilizar para el análisis, a menos que fuera/sea necesario generar los datos de DPM mediante una curva de extinción.

Trabajo preparatorio

1. Se añadió/se puede añadir 1 mg/mL de BSA al tampón de ensayo (AB) el día del ensayo.

2. Las cantidades necesarias de la fuente de microesferas/membrana en AB se calcularon/se pueden calcular de la siguiente manera: “P”– 17.1 mL necesarios/placa de ensayo + 10 mL de exceso para PlateMate. El volumen del tampón se dividió/se puede dividir entre las microesferas y las membranas para permitir la homogeneización de las membranas antes de añadir las microesferas.

    a. Microesferas PVT-WGA para SPA: las microesferas (P x 9.83 mg/mL) se volvieron a suspender/se pueden volver a suspender para obtener un total de 1750µg/pocillo. Se dejó pasar/se puede dejar pasar un mínimo de 15 minutos antes de añadir las membranas (remítase a la sección b. a continuación).

    b. Membranas (membranas hH3 de células CHO que contienen receptores H3 humanos recombinantes, 11.7 mg/mL): las membranas se retiraron/se pueden retirar de -80°C y se descongelaron/se pueden

descongelar en un baño de agua a temperatura ambiente. Se volvieron a suspender/se pueden volver a suspender (0.0702 mg/mL x P) mg de membranas en el volumen remanente que no se haya utilizado con las microesferas anteriores para obtener un total de 12.5 µg/pocillo y se homogeneizaron/se pueden homogeneizar rápidamente con una velocidad del Polytron de 5.0. La mezcla de membrana homogeneizada se combinó/se puede combinar con las microesferas y se esperó/se puede esperar un mínimo de 30 minutos antes de dispensarlas en la placa.

3. Compuestos de fórmulas I, IA y/o IB: Para la punción única, se dispensaron/se pueden dispensar 2µl de un compuesto 1 mM de acuerdo con la fórmula I, IA y/o IB en placas Optiplate (placas para triplicados) para obtener una concentración final de 10µM (CMA que se dispensa: 2.2µl de 0.909 mM). Para CI_{50}, se colocaron/se pueden colocar 6µl de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA y/o IB en DMSO en la columna 1 de una placa con fondo en forma de U de polipropileno de 96 pocillos de 500µl para obtener una concentración final de 10µM. Se utilizó/se puede utilizar Imetit (remítase a la siguiente sección) como control.

4. Imetit (para NSB y control): se preparó/se puede preparar una solución 100µM en DMSO para obtener una concentración de ensayo final de 1µM (NSB) o 100nM (CI_{50}).

5. [^{3}H]- *N*-α-metilhistamina ([^{3}H]-NAMH): Se preparó/se puede preparar una solución 14 nM en AB, 10x concentración final de 1.4 nM. Se calcularon/se pueden calcular muestras de 5µl por cuadruplicado en el lector β. Cuando la concentración fue/fuera de 12-14.5nM, no se necesitó/se necesitaría ningún ajuste. (Para los valores de CI_{50}, utilice la concentración final en la pestaña de cálculo de la plantilla ABase).

Ensayo

1. Para los valores de CI_{50}: se diluyó/se puede diluir un compuesto de acuerdo con las fórmulas I, IA y/o IB con un factor de dilución 1:10 en DMSO (se añadieron/se pueden añadir 6µl + 54µl de DMSO utilizando PlateMate), y se prepararon/se pueden preparar series de diluciones 1:3 (30µl + 60µl) en DMSO para obtener una dilución final máxima de 1:1000 a partir de la concentración de la solución madre.

2. Se mezclaron/se pueden mezclar 2µl de la dilución del compuesto de fórmula I, IA y/o IB y a continuación transferirlos a las placas de ensayo. Se eliminó/se puede eliminar el DMSO y se añadieron/se pueden añadir 2µl de Imetit 100µM a los pocillos.

3. Se dispensaron/se pueden dispensar 178µl de la mezcla de microesferas/membrana en la placa de ensayo.

4. Se añadieron/se pueden añadir 20µl de [^{3}H]-NAMH con Rapid Plate. La placa del ensayo se selló/se puede sellar y se incubó/se puede incubar durante 1.5 h en un agitador a temperatura ambiente con una velocidad de ~ 6.5.

5. A continuación, la placa del ensayo se centrifugó/se puede centrifugar a 1000 rpm durante 10 minutos.

6. El recuento se llevó a cabo/se puede llevar a cabo en un TopCount utilizando uno de los programas 3H SPA H3 Quench.

Los datos de DPM se analizaron/se pueden analizar cuando el tSIS fue/es menor que el asociado con un 70% de la escala total de la curva de extinción (tSIS < 25%). De lo contrario, se utilizaron/se utilizan los datos de CPM. Un intervalo habitual fue/es de 800-1200 CPM total, 45-70 CPM NSB (Z' 0.70-0.90).

Los datos se pueden analizar calculando el porcentaje de efecto {promedio de [1-(análisis singular menos placa NSB)/(placa total menos placa NSB)] x100%}, CI_{50} y Ki, utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff a continuación y una plantilla ActivityBase o XL*f*it.

$$Ki = \frac{CI_{50}}{1+([ligando]/Kd)}$$

donde Kd es el valor para el [^{3}H] ligando (0.67 nM)

En este ensayo, el ligando se ajustó para obtener una concentración de 1.4 nM, que se corresponde con ~ 2 x la Kd media (0.67 nM).

Se pueden determinar los valores de CI_{50} y nH ajustando los datos con un modelo 205 en XL*f*it:

y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)).

Ensayo de unión de 5'-*O*-(3-[^{35}S]tio)trifosfato de guanosina [GTPγS]

Se puede emplear un ensayo de unión de GTPγS para investigar las propiedades antagonistas de los compuestos en células CHO (células ováricas de hámster chino) transfectadas con el receptor de la histamina H3 humana (hH3R). Las membranas de las células CHO que expresan hH3R (10 µg/pocillo) se diluyen en el tampón de ensayo

GTPγS (Hepes 20 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4) y se preincuban con saponina (3 μg/mL), GDP (10 μM) y microesferas PVT-WGA para SPA (125 μg/pocillo) (Amersham) durante 30 minutos. Para determinar la actividad antagonista, se añade (*R*)-α-metilhistamina (30 nM) en una placa para SPA de 96 pocillos con [^{35}S]GTPγS (0.2 nM) y diferentes concentraciones de antagonistas H3R. El ensayo de unión de GTPγS se inicia con la adición de la mezcla de membrana/saponina/GDP y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de [^{35}S]GTPγS que se une se determina utilizando un contador MicroBeta Trilux (PerkinElmer). El porcentaje de [^{35}S]GTPγS que se une en cada muestra se calcula como un porcentaje de la muestra de control de unión incubada en ausencia de antagonista H3. Para cada concentración, se obtienen determinaciones por duplicado y los datos se analizan utilizando ExcelFit4 para obtener la CI_{50}.

Valores de CI_{50}

Los valores de CI_{50} para los compuestos de los ejemplos se exponen a continuación en la presente en la Tabla 1.

Al menos un compuesto de la presente invención posee un valor de CI_{50} inferior a aproximadamente 100 μM. En otra realización, al menos un compuesto de la presente invención posee una actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100μM. En otra realización más, al menos un compuesto de la presente invención posee una actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} de entre aproximadamente 2 nM y aproximadamente 100 nM. En otra realización más, al menos un compuesto de la presente invención posee una actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} de entre aproximadamente 2 nM y 50 nM. En una realización, al menos un compuesto de la presente invención posee una actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} inferior a aproximadamente 100 nM. En otra realización, al menos un compuesto de la presente invención posee una actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} inferior a aproximadamente 50 nM. En otra realización más, al menos un compuesto de la presente invención posee una actividad en al menos uno de los ensayos mencionados anteriormente con un valor de CI_{50} inferior a aproximadamente 20 nM.

En la Tabla 1 a continuación en la presente, se exponen los valores de CI_{50} generados de acuerdo con el ensayo de SPA de la histamina H_3, según se ha descrito esencialmente más arriba en la presente, y/o el ensayo de unión de GTPγS, según se ha descrito esencialmente más arriba en la presente.

Tabla 1

Ejemplo N.º	MCHr1 CI_{50} (nM)	H3 CI_{50} (μM)
1	17	0.41
2	10	0.62
3	23	0.80
4	27	0.50
5	17	
6	24	
7	12	
8	24	
9	27	
10	30	

EJEMPLOS

La invención se define con más detalle en los siguientes Ejemplos. Se sobreentenderá que los Ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo. En vista de la descripción anterior y los Ejemplos, un experto en la materia podrá determinar las características esenciales de la invención y, sin apartarse del alcance de esta, podrá realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diferentes usos y afecciones. Por consiguiente, 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.

En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los conocimientos generales de un experto en la materia y/o utilizando los métodos expuestos en las secciones de los Ejemplos y/o los Intermedios que se formulan a continuación. Un experto en la materia 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 materia. Se pueden emplear técnicas combinatorias para preparar los compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

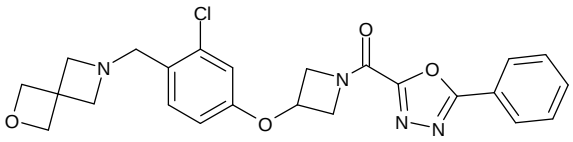
Se emplearon las siguientes abreviaturas en la presente: APCI: ionización química a presión atmosférica; ac.: acuoso/a; BOC: *N,N*-dimetilacetamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; DMF: *N*,*N*-dimetilformamida; h: hora(s); RP HPLC: cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa; K_2CO_3: carbonato de potasio; LC: cromatografía líquida; $MgSO_4$: sulfato de magnesio; min: minutos; MS: espectro de masas; NaCl: cloruro de sodio; $NaHCO_3$: bicarbonato de sodio; Na_2SO_4: sulfato de sodio; Cs_2CO_3: carbonato de cesio; NH_3: amoniaco; NMR: resonancia magnética nuclear; d: doblete; dd: doble doblete; t: triplete; MHz: megahercios; sat.: saturado/a; TFA: ácido trifluoroacético.

Método de LC/MS HPLC: Waters Acquity UPLC columna Acquity UPLC BEH C18, 1.7 µm, 2.1 x 100 mm. Gradiente de 5 - 95% de acetonitrilo en tampón de carbonato de amonio a pH 10 (NH_3 40 mM + H_2CO_3 6.5 mM) en 5.8 minutos a 60 ºC. Flujo de 0.8 mL/min.

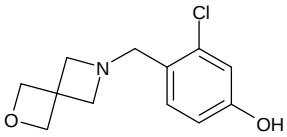
Los nombres químicos de la IUPAC se generaron con un programa informático suministrado por CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA 02140, EE. UU.

Ejemplo 1

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-3-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

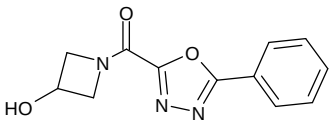


1A. 4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-3-clorofenol



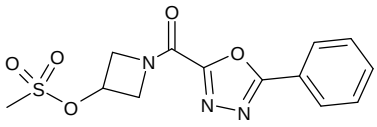
A una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0.50 g, 3.19 mmol) en diclorometano (35 mL), se añadió hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (para consultar su preparación, remítase a, p. ej., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 4512-4515 (2008)) (0.55 g, 3.83 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.01 g, 4.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se transfirió a un embudo de separación. Se añadió agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se saturó con K_2CO_3 y a continuación se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. Se obtuvieron 0.65 g (85%) de **1A** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.51 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), MS (APCI+) *m/z* 240 $[M+H]^+$.

1B. (3-Hidroxiazetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



A una solución transparente de 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.40 g, 1.83 mmol) en metanol anhidro (5 mL), se añadió cianuro de sodio (18 mg, 0.37 mmol). Se añadió una solución de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (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 **1B** como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 $[M+H]^+$.

1C. Metanosulfonato de 1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-ilo



Se enfrió una suspensión de **1B** (2.00 g, 8.16 mmol) en diclorometano (200 mL) en un baño de hielo. Se añadió

trietilamina (1.58 mL, 11.42 mmol) y a continuación cloruro de metanosulfonilo (0.85 mL, 11.01 mmol). Tras la adición, se eliminó el baño de refrigeración. La mezcla se agitó durante toda la noche y después se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó con agua y a continuación con $NaHCO_3$ acuoso. La solución orgánica se secó (separador de fases) y se evaporó. Se obtuvieron 2.58 g (98%) de **1C** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $[M+H]^+$.

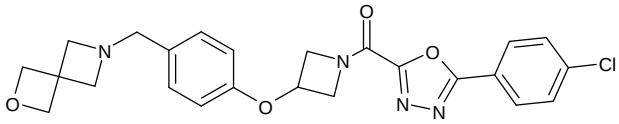
1. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-3-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Se disolvió **1A** (0.30 g, 1.25 mmol) en DMF anhidra (10 mL) y se añadió **1C** (0.61 g, 1.88 mmol) y a continuación Cs_2CO_3 (0.82 g, 2.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se filtró y se evaporó aproximadamente la mitad del volumen del disolvente. El producto se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente: 15-55% de acetonitrilo en 30 min, tampón de amoniaco al 0.2%). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. Se añadió diclorometano y la solución se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 0.26 g (44.5%) de **1** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.57 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.77 (s, 4H), 5.06 (m, 1H), 5.14 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 467 $[M+H]^+$. Pureza por LC: 96%.

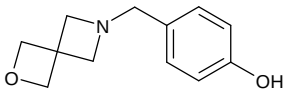
Se llevó a cabo un experimento de suspensión pesando 2.5 mg del Ejemplo 1 en un vial y añadiendo etanol (100 µL). La suspensión se agitó durante 7 días a temperatura ambiente y a continuación se separaron los cristales utilizando una espátula pequeña. Los cristales se secaron en una vitrina durante una hora y a continuación se analizaron utilizando CDB (calorimetría diferencial de barrido). Se pesó una muestra en una cápsula de aluminio con una tapa perforada y se calentó de 0 °C a 300 °C utilizando una rampa de 5 °C/min modulada con una amplitud de ± 0.6 °C cada 45 segundos. El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/minuto; punto de fusión: 119 ± 5 °C.

Ejemplo 2

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

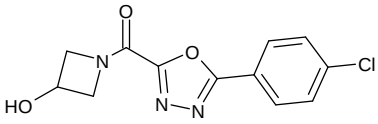


2A. 4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenol



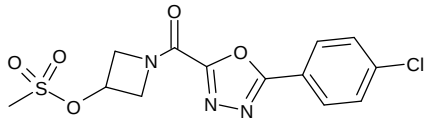
Se mezclaron el hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (para consultar su preparación, remítase a, p. ej., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 4512-4515 (2008)) (2.0 g, 13.9 mmol) y 4-hidroxibenzaldehído (1.7 g, 13.9 mmol) con diclorometano. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.8 g, 18.0 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se diluyó con diclorometano y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se extrajo con agua y se añadió K_2CO_3 en porciones pequeñas a la fase acuosa hasta saturarla. La solución se extrajo varias veces con diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y a continuación se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se obtuvieron 2.2 g (77%) de **2A** como un aceite. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.41 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 6.64 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 206 $[M+H]^+$.

2B. (5-(4-Clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona



A una suspensión de 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (para consultar su preparación, remítase a, p. ej., WO 97/05131) (0.53 g, 2.10 mmol) en metanol anhidro (10 mL), se añadió cianuro de sodio (20 mg, 0.42 mmol). Se añadió una solución de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (0.38 g, 2.78 mmol) y trietilamina (0.39 mL, 2.78 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2.5 h. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron para obtener un sólido blanco, el cual se trató con tolueno (5 mL) y a continuación se filtró. El producto se lavó con tolueno (5 mL) y después se secó al vacío. Se obtuvieron 0.52 g (90%) de **2B** como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4.00 (dd, 1H), 4.46 (dd, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.93 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 280 $[M+H]^+$.

2C. Metanosulfonato de 1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-ilo



Se enfrió en un baño de hielo una suspensión de **2B** - que contenía aproximadamente un 50% de 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo como impureza - (1.38 g, 2.47 mmol) en diclorometano (50 mL). Se añadió trietilamina (0.51 mL, 3.70 mmol) y a continuación cloruro de metanosulfonilo (0.27 mL, 3.45 mmol). Tras la adición, se retiró el baño de refrigeración. La mezcla se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua y después con $NaHCO_3$ acuoso. 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 separó mediante filtración. El sólido se lavó dos veces con éter dietílico y después se secó al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía flash en columna, eluyendo en primer lugar con diclorometano y a continuación con una mezcla de diclorometano y metanol que contenía NH_3 2 M (20:1). Se obtuvieron 0.66 g (75%) de **2C** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.13 (s, 3H), 4.43 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.12 (dd, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 358 $[M+H]^+$.

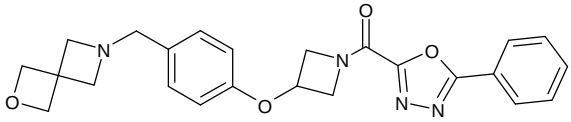
2. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

El compuesto del título se preparó utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **1**, empleando **2A** y **2C** como materiales de partida. Se obtuvieron 70 mg (12%) de **2** como un aceite. El aceite solidificó gradualmente al mantenerlo en reposo a temperatura ambiente. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.41 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.74 (s, 5H), 5.09 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 467 $[M+H]^+$, pureza por LC: 92%.

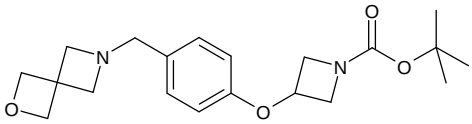
Se llevó a cabo un experimento de suspensión pesando 10.5 mg del Ejemplo 2 en un vial y añadiendo etanol (168 µL). La suspensión se agitó durante 7 días a temperatura ambiente y a continuación se separaron los cristales utilizando una espátula pequeña. Los cristales se secaron en una vitrina durante una hora y a continuación se analizaron utilizando CDB (calorimetría diferencial de barrido). Se pesó una muestra en una cápsula de aluminio con una tapa perforada y se calentó de 0 °C a 300 °C utilizando una rampa de 5 °C/min modulada con una amplitud de ± 0.6 °C cada 45 segundos. El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/minuto; puntos de fusión: 128 ± 5 °C y 138 ± 5 °C.

Ejemplo 3

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

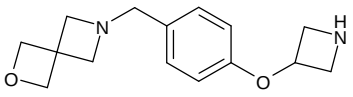


3A. 3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvió **2A** (0.77 g, 3.75 mmol) en DMF andhidra (20 mL) y se añadió Cs_2CO_3 (2.44 g, 7.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatua ambiente durante 10 min y a continuación se añadió 3-(metilsulfoniloxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.88 g, 7.50 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DMSO (6 mL) y se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente: 15-55% de acetonitrilo en 30 min, tampón de amoniaco al 0.2%). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. Se añadió diclorometano y la solución se secó (separador de fases) y se concentró. Se obtuvo 1.00 g (74%) de **3A** como un aceite, el cual solidificó al mantenerlo en reposo a temperatura ambiente. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H), 3.34 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.99 (dd, 2H), 4.28 (dd, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.84 (m, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 361 $[M+H]^+$.

3B. 6-(4-(Azetidin-3-iloxi)bencil)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



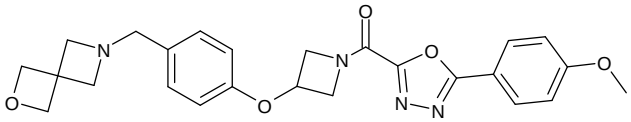
Se disolvió **3A** (0.19 g, 0.52 mmol) en diclorometano (20 mL) y se añadió TFA (1.95 mL, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió K_2CO_3 (5 g) en porciones y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió una solución saturada de K_2CO_3 (ac.) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente varias veces con diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se evaporaron. Se obtuvieron 128 mg (94%) de **3B** como un aceite. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.34 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.98 (m, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 261 $[M+H]^+$.

3. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

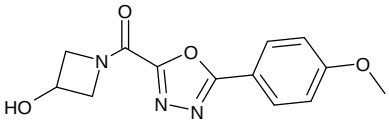
Se mezcló **3B** (0.30 g, 1.15 mmol) con 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0.30 g, 1.38 mmol) en un vial para microondas y se selló. La mezcla sólida se fundió en un baño de aceite calentado previamente y se agitó a 120 °C durnate 4 h. Se añadió DMSO (2 mL), la mezcla se filtró y a continuación se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente: 15-55% de acetonitrilo en 25 min, tampón de amoniaco al 0.2%). Las fracciones puras se combinaron y a continuación se evaporaron. Se añadió diclorometano y la solución se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 0.30 g (61%) de **3** como un aceite incoloro. El aceite solidificó gradualmente al mantenerlo en reposo a temperatura ambiente. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.38 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.73 (s, 5H), 5.06 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.47-7.63 (m, 3H), 8.14 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 433 $[M+H]^+$, pureza por LC: 97%.

Ejemplo 4

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

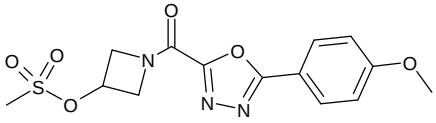


4A. (3-Hidroxiazetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



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 anhidro (10 mL), se añadió cianuro de sodio (20 mg, 0.40 mmol). Se añadió una solución de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (0.26 g, 2.42 mmol) en metanol (2 mL) y a continuación trietilamina (0.34 mL, 2.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. 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 $MgSO_4$ y la solución se evaporó. En total, se obtuvieron 0.43 g (77%) de **4A** como un sólido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 $[M+H]^+$.

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



Se enfrió en un baño de hielo una suspensión de **4A** (5.45 g, 19. 8 mmol) en diclorometano (100 mL). Se añadió trietilamina (4.4 mL, 31.7 mmol) y a continuación cloruro de metanosulfonilo (2.3 mL, 29.7 mmol). Tras la adición, se retiró el baño de refrigeración. La mezcla se agitó durante 7 h. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua y después con $NaHCO_3$ 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 **4B** como un sólido. ^{1}H

RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 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 $[M+H]^+$.

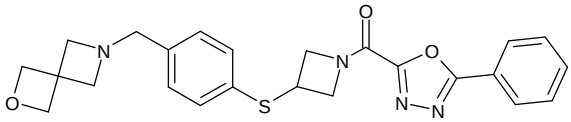
4. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Se disolvió **2A** (0.41 g, 2.00 mmol) en DMF anhidra (10 mL) y se añadió **4B** (0.92 g, 2.60 mmol) y a continuación Cs_2CO_3 (1.30 g, 4.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se evaporó casi a sequedad y se añadió sulfóxido de dimetilo (10 mL). La mezcla se filtró y se purificó mediante RP HPLC preparativa (gradiente: 15-55% de acetonitrilo en 30 min, tampón de amoniaco al 0.2%). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. Se añadió diclorometano y la solución se secó (separador de fases) y se concentró al vacío, para obtener 0.26 g de un sólido de color amarillo claro. El producto se purificó adicionalmente utilizando cromatografía flash, empezando con EtOAc y a continuación eluyendo el producto con diclorometano / metanol que contenía NH_3 2 M (20:1). Se obtuvieron 0.20 g (22%) del producto deseado como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.35 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (d, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.72 (s, 5H), 5.04 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 463 $[M+H]^+$, pureza por LC: 95%.

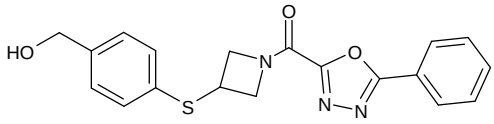
Se llevó a cabo un experimento de suspensión pesando 15 mg del Ejemplo 4 en un vial y añadiendo etanol (2400 µL). La suspensión se agitó durante 7 días a temperatura ambiente y a continuación se separaron los cristales utilizando una espátula pequeña. Los cristales se secaron en una vitrina durante una hora y a continuación se analizaron utilizando CDB (calorimetría diferencial de barrido). Se pesó una muestra en una cápsula de aluminio con una tapa perforada y se calentó de 0 °C a 300 °C utilizando una rampa de 5 °C/min modulada con una amplitud de ± 0.6 °C cada 45 segundos. El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/minuto; punto de fusión: 152 ± 5 °C.

Ejemplo 5

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)feniltio)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

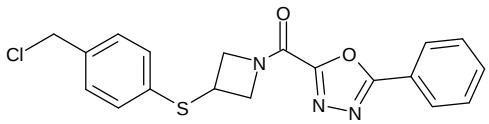


5A. (3-(4-(Hidroximetil)feniltio)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



Se mezclaron (4-mercaptofenil)metanol (2.38 g, 17.0 mmol) y **1C** (5.00 g, 15.5 mmol) en DMF (80 mL). Se añadió Cs_2CO_3 (6.05 g, 18.56 mmol). La mezcla se agitó hasta 90 °C durante toda la noche y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo / heptano (20:80, 40:60 y después 60:40). Se obtuvieron 3.5 g (61%) de **5A** como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 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 $[M-H]^+$.

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



Se disolvió **5A** (3.48 g, 9.47 mmol) 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 refrigeración se retiró 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 **5B** como un sólido. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 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 $[M+H]^+$.

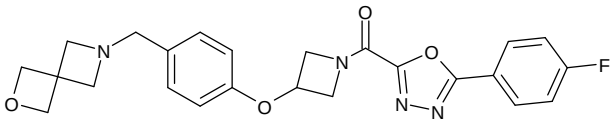
5. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)feniltio)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Se mezclaron el hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (para consultar su preparación, remítase a, p. ej.,

Angew. Chem. Int. Ed., 47, 4512-4515 (2008)) (0. 18 g, 1.24 mmol) y **5B** (0.24 g, 0.62 mmol) en DMF (5 mL). Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.36 mL, 2.05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y a continuación se añadió metanol (5 mL). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante RP HPLC preparativa utilizando un gradiente de 20-95% de acetonitrilo en un tampón (95/5/0.2) de agua/acetonitrilo/amoniaco en 25 minutos. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna eluyendo con amoniaco en metanol (2 M) / diclorometano (0.5-2%). Se obtuvieron 59 mg (21%) del producto deseado como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.36 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.72 (s, 4H), 5.08 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 8.13 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 449 $[M+H]^+$, pureza por LC: 93%.

Ejemplo 6

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

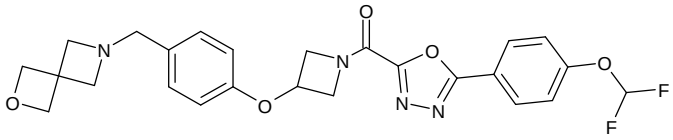


A una solución de 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (55 mg, 0.23 mmol) en MeOH (3 mL), se añadió una solución de **3B** (55 mg, 0.21 mmol) en MeOH (3 mL). Se añadió cianuro de sodio (4 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3, se secó (separador de fases) y a continuación se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna, eluyendo en primer lugar con acetato de etilo y a continuación con una mezcla de DCM y MeOH, que contenía NH_3 2 M (20:1). Se obtuvieron 75 mg (79%) de **6** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.37 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.75 (s, 5H), 5.06 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.22 (m, 4H), 8.17 (m, 2H), MS (APCI+) *m/z* 451 $[M+H]^+$. Pureza por LC: 92%.

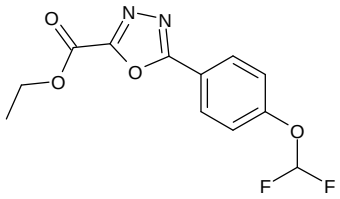
Se llevó a cabo un experimento de suspensión pesando 2.7 mg del Ejemplo 6 en un vial y añadiendo etanol (43 µL). La suspensión se agitó durante 7 días a temperatura ambiente y a continuación se separaron los cristales utilizando una espátula pequeña. Los cristales se secaron en una vitrina durante una hora y a continuación se analizaron utilizando CDB (calorimetría diferencial de barrido). Se pesó una muestra en una cápsula de aluminio con una tapa perforada y se calentó de 0 °C a 300 °C utilizando una rampa de 5 °C/min modulada con una amplitud de ± 0.6 °C cada 45 segundos. El instrumento se purgó con nitrógeno a 50 mL/minuto; punto de fusión: 117 ± 5 °C.

Ejemplo 7

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



7A. 5-(4-(Difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo



La hidrazida del ácido 4-difluorometoxibenzoico (2.0 g, 9.9 mmol) se mezcló con DCM (40 mL) y trietilamina (1.80 g, 17.8 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió cloruro de etiloxalilo (1.42 g, 10.4 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durane 2 h y a continuación se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La solución orgánica se secó (separador de fases) y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (40 mL) y a continuación se añadió piridina (0.96 g, 12.1 mmol). Se añadió cloruro de tionilo (3.6 g, 30.2 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en DCM (60 mL). La solución se lavó dos veces con $NaHCO_3$ acuoso y a continuación con agua. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó por evaporación. Se obtuvieron 2.50 g (73%) de **7A** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.48 (t, 3H), 4.56 (m,

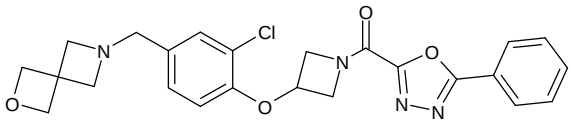
2H), 6.64 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 8.19 (d, 2H).

7. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

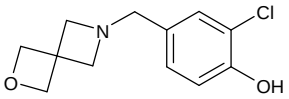
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **6**, pero empleando **7A** (60 mg, 0.21 mmol) y **3B** (50 mg, 0.19 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 65 mg (68%) de **7** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.0-4.2 (m, 6H), 4.34 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.76 (m, 5H), 5.10 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 8.18 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 499 $[M+H]^+$, pureza por LC: 96%.

Ejemplo 8

(3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-2-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

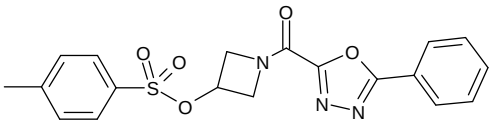


8A. 4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-2-clorofenol



Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **2A**, pero empleando el hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (150 mg, 0.79 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (160 mg, 1.02 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 160 mg (84%) de **8A** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 3.43 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.22 (s, 1H).

8B. 4-Metilbencenosulfonato de 1-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-ilo



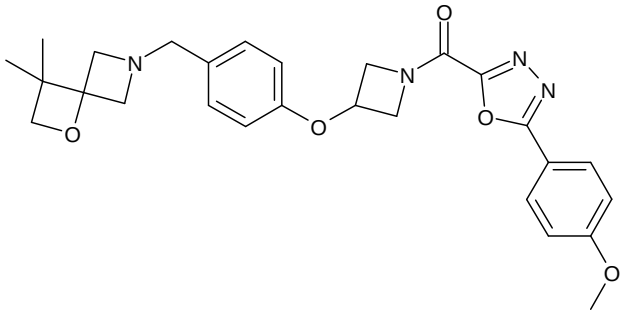
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **2C**, pero empleando **1B** (250 mg, 1.02 mmol) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (250 mg, 1.31 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 365 mg (90%) de **8B** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.49 (s, 3H), 4.24 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.98 (dd, 1H), 5.22 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.14 (d, 2H).

8. (3-(4-(2-Oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-2-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

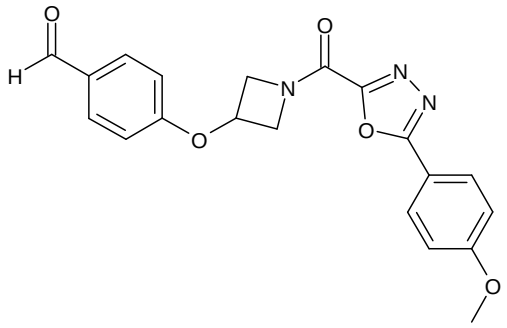
Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **2**, pero empleando **8A** (130 mg, 0.54 mmol) y **8B** (220 mg, 0.55 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 130 mg (51%) de **8** como una goma. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 3.38 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.25 (dd, 1H), 4.6-4.8 (m, 6H), 5.15 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 8.09 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 467 $[M+H]^+$, pureza por LC: 91%.

Ejemplo 9

(3-(4-((3,3-Dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



9A. 4-(1-(5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-iloxi)benzaldehído



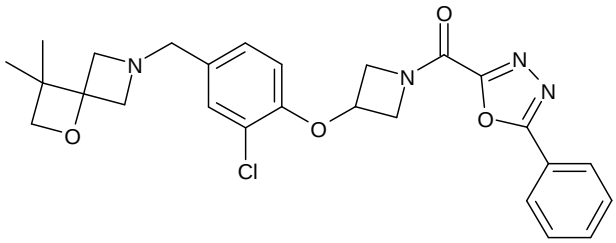
Se mezclaron 4-hidroxibenzaldehído (1.10 g, 9.17 mmol), carbonato de cesio (3.49 g, 10.70 mmol) y **4B** (2.70 g, 7.64 mmol) con DMF (80 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 18 h y después se enfrió hasta TA. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó. El residuo se trató con metanol y el sólido formado se separó mediante filtración. Tras secar al vacío, se obtuvieron 1.8 g (62%) de **9A** como un sólido beis. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): 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 $[M+H]^+$.

9. (3-(4-((3,3-Dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

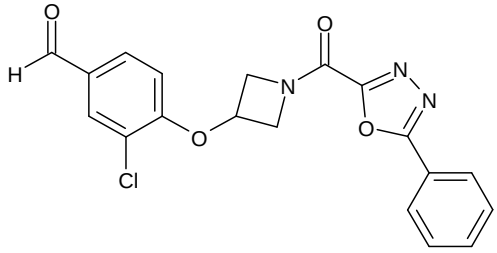
A una solución de **9A** (217 mg, 0.57 mmol) en DCM (10 mL), se añadieron 2,2,2-trifluoroacetato 3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (179 mg, 0.74 mmol) y trietilamina (0.20 mL, 1.44 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0.66 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se lavó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y a continuación se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Kromasil C8, utilizando una mezcla de acetonitrilo y una solución acuosa de ácido acético (0.2%) como fase móvil. Las fracciones con producto se combinaron y se eliminó la mayor parte del acetonitrilo mediante evaporación. El residuo acuoso se liofilizó. Se obtuvieron 165 mg (59%) de **9** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 5.06-5.12 (m, 2H), 6.73 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 491 $[M+H]^+$. Pureza por LC: 95%.

Ejemplo 10

(3-(2-Cloro-4-((3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



10A. 3-Cloro-4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-iloxi)benzaldehído



Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **9A**, pero empleando **1C** (500 mg, 1.55 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (250 mg, 1.60 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 205 mg (34%) de **10A** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 4.33 (m, 1H), 4.6-4.9 (m, 2H), 5.23 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.5-7.7

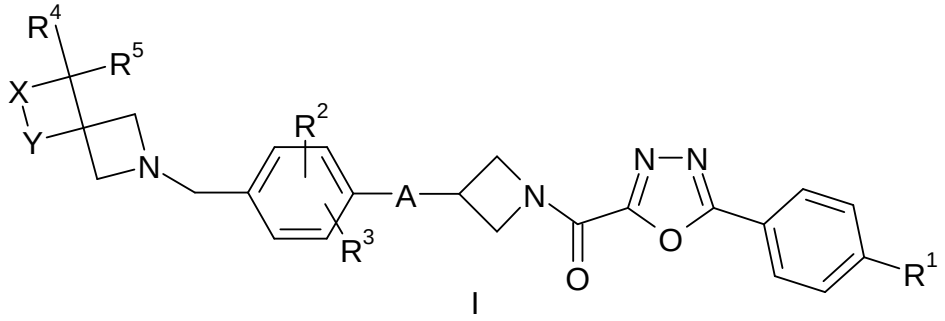
(m, 3H), 7.8-9.0 (m, 4H), 9.86 (s, 1H).

10. (3-(2-Cloro-4-((3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

Utilizando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo **9**, pero empleando 2,2,2-trifluoroacetato de 3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (125 mg, 0.52 mmol) y **10A** (100 mg, 0.26 mmol) como materiales de partida, se obtuvieron 95 mg (74%) de **10** como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 6H), 3.11 (d, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.1-5.2 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.4-7.7 (m, 3H), 8.15 (d, 2H), MS (APCI+) *m/z* 495 $[M+H]^+$, pureza por LC: 97%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

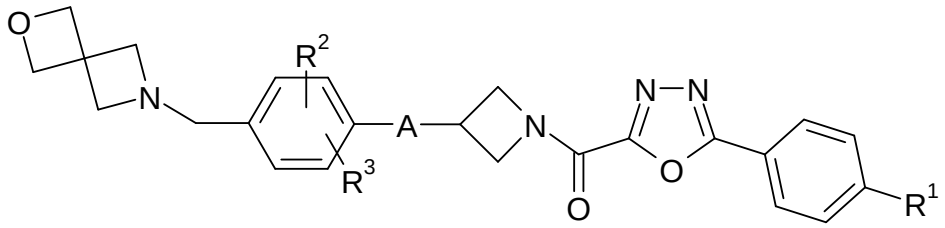
A representa O o S;

R^2 y R^3 representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; siempre que R^2 y R^3 no estén en posición *meta* el uno respecto del otro;

R^4 y R^5 representan independientemente H o un grupo alquilo C_{1-4}; y

X e Y representan independientemente O o CH_2, siempre que X e Y sean diferentes.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de fórmula IA



IA

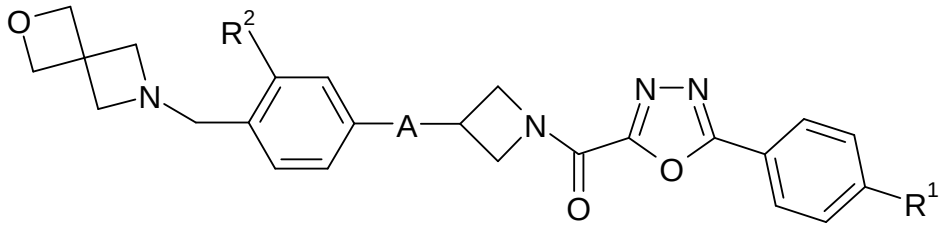
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, fluoro, cloro, bromo, ciano, un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

A representa O o S; y

R^2 y R^3 representan independientemente H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; siempre que R^2 y R^3 no estén en posición *meta* el uno respecto del otro.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de fórmula IB



IB

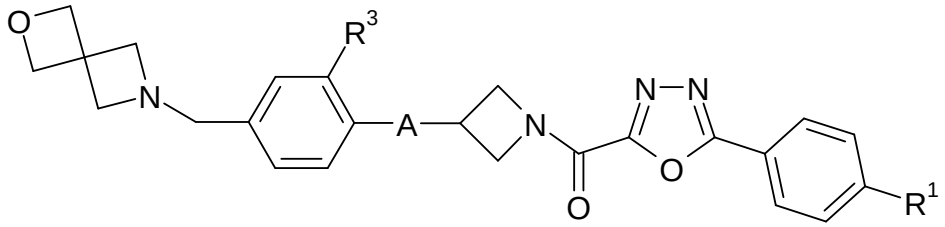
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, cloro o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

A representa O o S; y

R^2 representa H o cloro.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de fórmula IC



IC

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 representa H, cloro o un grupo alcoxi C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

A representa O o S; y

R^3 representa H o cloro.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación previa, donde A representa O.

6. Uno o más de los siguientes compuestos:

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-3-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)feniltio)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

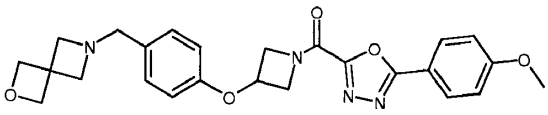
(3-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-2-clorofenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

(3-(4-((3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona; y

(3-(2-cloro-4-((3,3-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

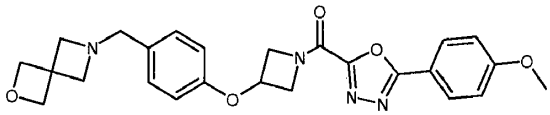
7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 6, que es (3-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenoxi)azetidin-1-il)(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona;



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 7, que es (3-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-

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



9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición de acuerdo con cualiquiera de la reivindicaciones 1-8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que es beneficioso modular el receptor MCH1.

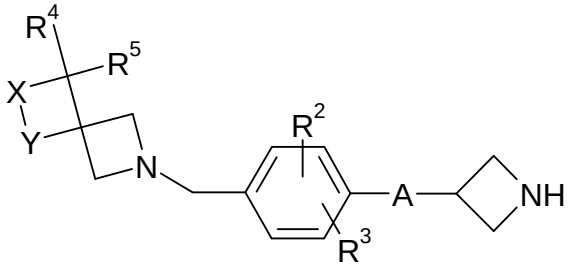
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre ansiedad, obesidad y depresión.

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicha enfermedad o afección es la obesidad.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección se selecciona entre deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el dolor y la enfermedad de Alzheimer.

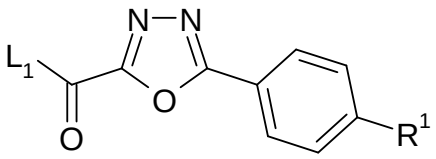
15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

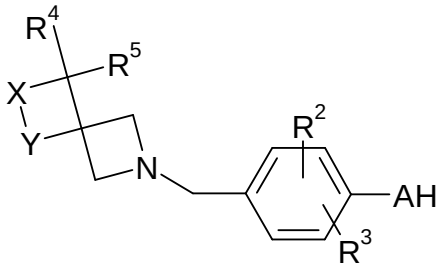
donde A, X, Y, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III



III

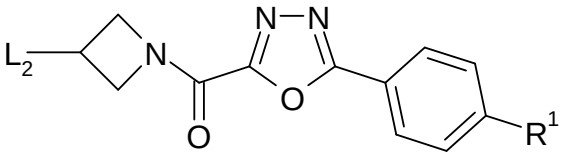
donde R^1 es como se ha definido previamente en la reivindicación 1 y L_1 representa un grupo saliente, opcionalmente en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



IV

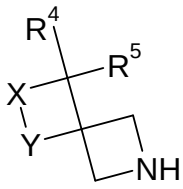
donde A, X, Y, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V



V

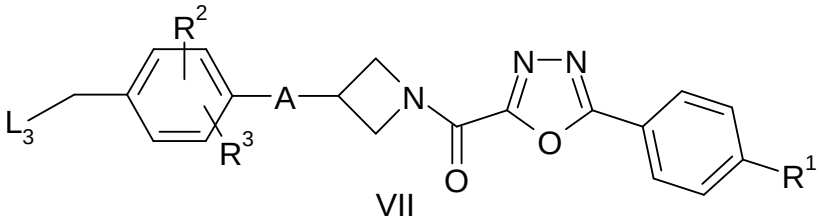
donde R^1 es como se ha definido previamente en la reivindicación 1 y L_2 representa un grupo saliente, en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

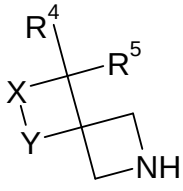
donde X, Y, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VII



VII

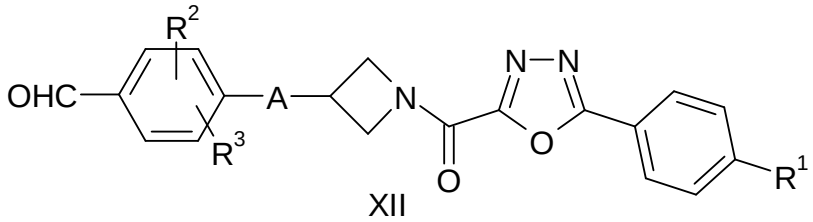
donde R^1, R^2, R^3 y A son como se han definido previamente en la reivindicación 1 y L_3 representa un grupo saliente, opcionalmente en presencia de un disolvente y opcionalmente en presencia de una base a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 150 °C; o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

donde X, Y, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula XII

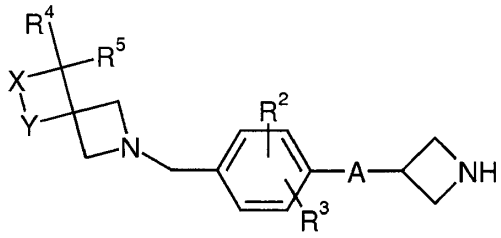


XII

donde R^1, R^2, R^3 y A son como se han definido previamente en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor en un disolvente adecuado.

16. Un compuesto intermedio de

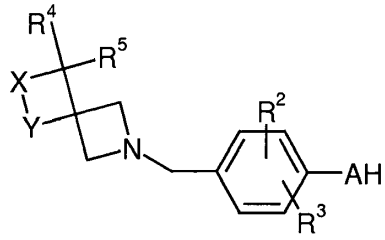
a) fórmula II



II

donde A, X, Y, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en la reivindicación 1

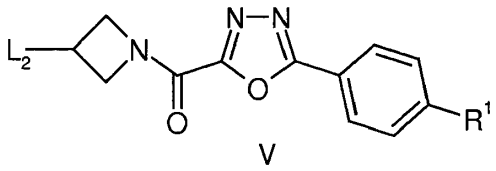
o b) fórmula IV



IV

donde A, X, Y, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se han definido previamente en la reivindicación 1

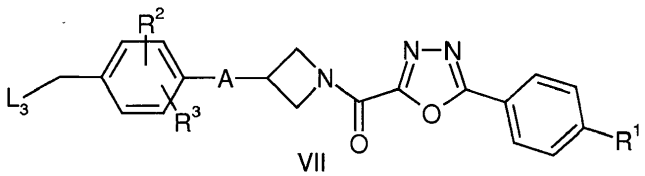
o c) fórmula V



V

donde R^1 es como se ha definido previamente en la reivindicación 1 y L_2 representa un grupo saliente seleccionado entre mesiloxi o tosiloxi

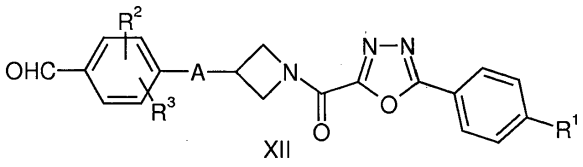
o d) fórmula VII



VII

donde R^1, R^2, R^3 y A son como se han definido previamente en la reivindicación 1 y L_3 representa un grupo halo

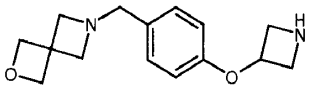
o e) fórmula XII



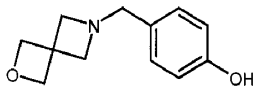
XII

donde R^1, R^2, R^3 y A son como se han definido previamente en la reivindicación 1.

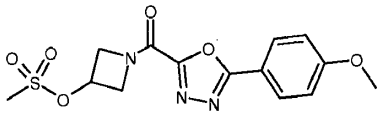
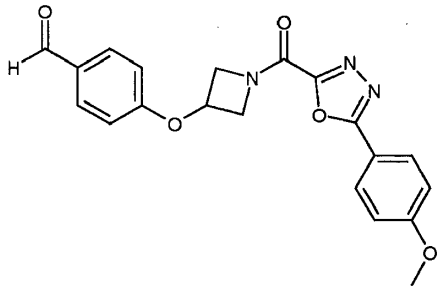
17. Un compuesto intermedio de fórmula II, como se reivindica en la reivindicación 16, que es 6-(4-(azetidin-3-iloxi)bencil)2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano



18. Un compuesto intermedio de fórmula IV como se reivindica en la reivindicación 16, que es 4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano-6-ilmetil)fenol



19. Un compuesto intermedio de fórmula V como se reivindica en la reivindicación 16, que es 1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-ilmetanosulfonato



20. Un compuesto intermedio de fórmula XII como se reivindica en la reivindicación 16, que es 4-(1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)azetidin-3-iloxi)benzaldehído