

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 962 865**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2017** **PCT/EP2017/079666**
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2018** **WO18091687**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2017** **E 17807779 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 3541784**

54 Título: **Nuevos derivados de azetidina útiles como moduladores de la neurotransmisión catecolaminérgica cortical**

30 Prioridad:

18.11.2016 EP 16199545

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2024

73 Titular/es:

**INTEGRATIVE RESEARCH LABORATORIES
SWEDEN AB (100.0%)
Arvid Wallgrens Backe 20
413 46 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**SONESSON, CLAS y
PETTERSSON, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 962 865 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de azetidina útiles como moduladores de la neurotransmisión catecolaminérgica cortical

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a nuevos derivados de 3-fenoxi-azetidina, útiles para modular los niveles de monoaminas, tales como dopamina, noradrenalina y serotonina, en áreas corticales cerebrales del cerebro de mamíferos, y más específicamente para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La presente divulgación también se refiere al uso de estos compuestos en un método de tratamiento y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente divulgación.

Antecedentes

15 La corteza cerebral abarca varias regiones importantes que participan en funciones superiores tales como el pensamiento, los sentimientos, la memoria y la planificación. Las monoaminas, tales como dopamina, noradrenalina y serotonina, son importantes como neurotransmisores para la función cortical de los mamíferos. Las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas ascendentes inervan prácticamente todas las regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral. Las neuronas dopaminérgicas del SNC tienen proyecciones más distintas, incluyendo la vía mesocortical que inerva principalmente la corteza frontal, además de una serie de vías subcorticales específicas. Las disfunciones primarias o secundarias en la actividad de las vías de monoaminas que inervan la corteza cerebral conducen a aberraciones de la actividad de la dopamina cortical, receptores de noradrenalina y serotonina, y posteriormente a manifestaciones de síntomas psiquiátricos y neurológicos.

25 Las monoaminas de la corteza modulan varios aspectos de las funciones corticales que controlan el afecto, la ansiedad, la motivación, la capacidad intelectual, la atención, la excitación y la vigilia. Por tanto, las catecolaminas dopamina y noradrenalina ejercen una fuerte influencia en las áreas corticales frontales, cuya integridad es esencial para las llamadas funciones cognitivas ejecutivas, relacionadas con, p. ej., la atención, la planificación de acciones y el control de impulsos. La noradrenalina es una parte importante del circuito que regula la ansiedad y el miedo y, por tanto, se cree que está mal regulada en los trastornos de ansiedad como los trastornos de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y fobias específicas. En cuanto al estado de ánimo y las funciones afectivas, la utilidad de los compuestos que facilitan particularmente la neurotransmisión de la noradrenalina y serotonina en el tratamiento de la depresión y la ansiedad ha contribuido en gran medida al concepto ampliamente aceptado de que ambos neurotransmisores participan en la regulación de las funciones afectivas.

35 Hamon *et al.* (Prog Neuro-Psychopharm & Bio Psych, 2013, 45, 54-63) divulgan que los compuestos que afectan específicamente la transmisión de monoaminas, más concretamente la noradrenalina, dopamina y serotonina, se utilizan con éxito para aliviar los problemas afectivos, síntomas cognitivos o de atención en pacientes que padecen, p. ej., depresión, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Además, Arnsten (Biol Psych, 40 2011, 69(12); 89-99) divulgan que todos los tratamientos farmacológicos actuales para el TDAH facilitan la transmisión de catecolaminas. Por otro lado, Wang (Front Cell Neurosci, 2015, 9; 1-23) divulgan que la modulación de la transmisión monoaminérgica se ha señalado como un principio prometedor para el tratamiento de los trastornos del espectro autista.

45 Trillo *et al.* (Neurosci & Biobehav Rev, 2013, 37; 1363-79) divulgan que en la enfermedad de Alzheimer, la degeneración progresiva de los sistemas ascendentes de monoaminas se ha relacionado con síntomas cognitivos y no cognitivos, y se han indicado intervenciones farmacológicas que conducen a una mayor transmisión de monoaminas como estrategia para los tratamientos sintomáticos y modificadores de la enfermedad de Alzheimer.

50 Por otro lado, se sabe que los sistemas de monoaminas de la corteza cerebral participan directa o indirectamente en los síntomas centrales de la esquizofrenia. Se ha propuesto que este trastorno surge cuando varias etiologías patológicas convergen en procesos sinápticos corticales que conducen a una desregulación de los microcircuitos corticales, que se manifiesta clínicamente como los síntomas de la esquizofrenia (Harrison *et al.*, Mol Psych, 2005, 10; 40-68). Este microcircuito cortical está regulado por varios neurotransmisores, incluyendo glutamato, GABA y dopamina. Además, se ha propuesto que la mejora farmacológica de la transmisión cortical de dopamina podría restablecer la función de este microcircuito, proporcionando una estrategia útil para mejorar el tratamiento de la esquizofrenia (Abi-Dargham *et al.*, Eur Psych, 2005, 20; 15-27).

60 El documento WO 2004/113297 divulga derivados del anillo aza y su uso como inhibidores de la recaptación de neurotransmisores de monoaminas. El compuesto 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina en forma de sal y forma no salina, respectivamente, es uno de los derivados que se ilustran.

El documento EP 2754653 divulga derivados de azetidina y su uso como inhibidores de la recaptación de neurotransmisores de monoaminas.

65 Los documentos WO 2010/022055 y WO 2011/103196 divulgan ciertos derivados de 3-fenoxiazetidina como productos

intermedios artificiales en la síntesis de inhibidores de canales de sodio dependientes del voltaje. Entre los compuestos divulgados en la solicitud anterior se encuentran 3-(2,3-difluorofenoxi)-azetidina y 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina en su forma neutra y entre los de la última solicitud se encuentran 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina y 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina, también en su forma neutra. Por otro lado, la 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina y la 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina en su forma neutra se encuentran entre los productos intermedios artificiales divulgados en las dos solicitudes mencionadas anteriormente.

El documento WO 2007/148185 divulga 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina como uno de los productos intermedios artificiales utilizados en la síntesis de inhibidores de dipeptidil peptidasa 4.

El documento WO 2010/084438 divulga ciertos derivados de 3-fenoxiazetidina como productos intermedios artificiales en la síntesis de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 9. Entre los compuestos divulgados se encuentra la sal de ácido clorhídrico de 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina.

Claffey *et al.* (J Med Chem, 2012, 55, 9055-9068) divulga ciertos derivados de azetidina como productos intermedios artificiales en la síntesis de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 9. Entre los compuestos divulgados se encuentra la 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina en su forma neutra.

La base de datos SciFinder divulga los compuestos 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina, 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina, 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina y 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en sus formas no salinas, respectivamente, en forma de productos químicos disponibles en el mercado. Asimismo, 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina, 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina y 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina como sus sales de ácido clorhídrico también se proporcionan como productos químicos que están disponibles en el mercado.

El documento WO 2010/058018 divulga derivados de 3-fenil-3-metoxipirrolidina como moduladores de la neurotransmisión catecolaminérgica cortical.

El documento WO 2010/058017 divulga derivados de 3-fenilazetina útiles como moduladores de la neurotransmisión catecolaminérgica cortical.

El documento WO 2016/030310 divulga derivados de azetidina sustituidos como ligandos de TAAR (receptores asociados a pequeñas cantidades de aminas).

Sumario

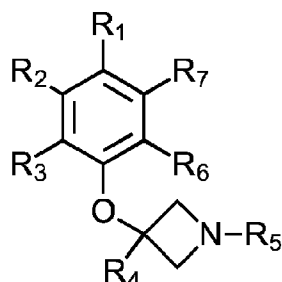
Un objeto de la presente divulgación es proporcionar nuevos compuestos terapéuticamente activos, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Otro objetivo es proporcionar compuestos para la modulación de la neurotransmisión de dopamina y noradrenalina en el cerebro de los mamíferos, incluido el cerebro humano. Otro objeto más es proporcionar nuevos compuestos con un perfil potenciador cortical. Un objeto adicional es proporcionar compuestos con efectos terapéuticos después de la administración oral. Otro objeto más es proporcionar compuestos con propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas más óptimas tales como, por ejemplo, semivida plasmática, biodisponibilidad, solubilidad y eficacia *in vitro* e *in vivo*. Un objeto adicional es proporcionar compuestos que sean superiores a los compuestos conocidos en la actualidad en el tratamiento de varios trastornos relacionados con disfunciones del SNC, en términos de eficacia y/o efectos secundarios.

La presente divulgación se refiere a los compuestos divulgados en el presente documento que muestran ciertos efectos sobre las monoaminas en la corteza cerebral y al uso de estos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos del SNC. De manera inesperada, se ha descubierto que los compuestos de la presente divulgación producen aumentos regionalmente selectivos en los niveles de catecolaminas en la corteza frontal. Debido a los efectos moduladores específicos de las monoaminas sobre las funciones corticales relacionadas con la cognición, atención y afecto, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de trastornos caracterizados por el deterioro de dichas funciones. Por tanto, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden utilizar en el tratamiento de trastornos cognitivos, afectivos y de ansiedad. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar los síntomas de la esquizofrenia, que se caracteriza por disfunciones de la corteza cerebral que se manifiestan en el deterioro cognitivo y la psicosis.

Se sabe que el antagonista del receptor alfa 2 idazoxano aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal mediante el bloqueo del receptor alfa-2 (véase Devoto *et al.*, Molecular Psychiatry (2001), 6(6), 657-664). Si bien no se desea quedar ligados a ninguna teoría específica, se cree que los compuestos de la presente divulgación pueden actuar al menos parcialmente bloqueando el receptor adrenérgico alfa 2.

Asimismo, sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente divulgación no se unen con alta afinidad a los transportadores humanos de serotonina (5-HT), noradrenalina y dopamina (es decir, no inhiben la captación de neurotransmisores monoamínicos).

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa H o F,
 R_4 representa H o CH_3

R_5 representa H o alquilo C_1 - C_4 ,

en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan F,

junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

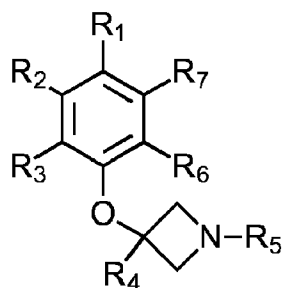
Asimismo, se proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento. El medicamento puede ser un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección, de modo que la enfermedad, trastorno o afección responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección, de modo que la enfermedad, trastorno o afección responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral.

También se proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección, de modo que la enfermedad, trastorno o afección responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral.

También se proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención o alivio de una enfermedad, trastorno y/o afección de un ser humano, de modo que el trastorno, enfermedad o afección responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral, método que comprende la etapa de administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o metabolitos terapéuticamente activos de compuestos como se divulga en el presente documento.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I:



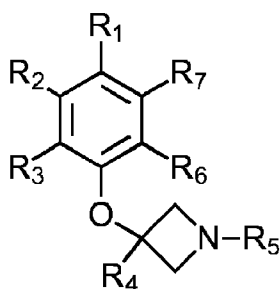
Fórmula I

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa H o F,
 R_4 representa H o CH_3
 R_5 representa H o alquilo C_1-C_4 ,
 en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan F,
 con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea:

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

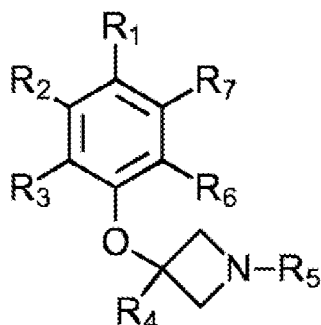
que es un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los siguientes compuestos:

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina,
 con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea sal de ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina.

Otros aspectos de la presente divulgación serán evidentes para el experto en la materia a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos.

Descripción detallada de la divulgación

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa H o F,
 R_4 representa H o CH_3
 R_5 representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan F,
 junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 El compuesto de Fórmula I de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede tener los siguientes valores para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 .

Al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_7 puede representar F, y
 R_6 puede representar F.

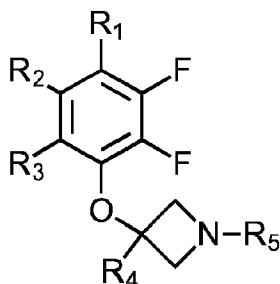
Como alternativa,

al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_6 puede representar F, y
 R_7 puede representar F.

R_4 puede ser H. Como alternativa, R_4 puede ser CH_3 .

R_5 puede ser H. Como alternativa, R_5 puede ser alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 F. Los ejemplos de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y *tert*-butilo.

Se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia.



Fórmula Ia

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 35 cada uno de R_1 , R_2 y R_3 representa independientemente H o F,
 R_4 representa H o CH_3 , y
 R_5 representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Para el compuesto de Fórmula Ia, al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 pueden representar F.

Asimismo, para el compuesto de Fórmula I tal como en el compuesto de Fórmula Ia, R_1 puede ser H. Por ejemplo,

cuando R₁ es H al menos dos de R₂, R₃, R₆ y R₇ pueden ser F. En un ejemplo, R₁ es H, R₆ es F, R₇ es F, R₂ es H o F y R₃ es H o F. En otro ejemplo R₁ es H, R₆ es F, R₇ es H, R₂ es H o F y R₃ es H o F. En otro ejemplo más, R₁ es H, R₆ es H, R₇ es F, R₂ es H o F y R₃ es H o F. Para estos ejemplos, R₄ y R₅ pueden tener los valores descritos en el presente documento.

5 Se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I no es:

- 10 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en forma no salina.

Asimismo, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I no es:

- 15 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma.

20 También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I no es:

- 25 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina, o
3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
30 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina, o
3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina, o
3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
sal del ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, o
35 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina.

También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I no es:

- 40 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
45 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
50 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma.

También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I es al menos uno de los siguientes:

- 55 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
60 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
65 1-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,

- 3-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 5 1-etil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 10 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 15 1-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 20 3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,6-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 25 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 30 1-etil-3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 35 1,3-dimetil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 40 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 45 3-(3,5-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]azetidina,
 50 3-(2,3-difluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](3-²H)azetidina,
 55 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 60 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 65 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,

- 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 5 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 10 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 15 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 20 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 25 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 o un análogo de los mismos marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el
 30 compuesto de Fórmula I es al menos uno de los siguientes:

- 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 35 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
 40 1-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 45 1-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 50 1-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 55 3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 60 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,6-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 65 1,3-dimetil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,

- 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 5 1-etil-3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 10 1,3-dimetil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 15 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
 20 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-($^2\text{H}_3$)metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$)etil]azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)(3- ^2H)azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 25 3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6- $^2\text{H}_2$)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6- $^2\text{H}_2$)fenoxi](3- ^2H)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6- $^2\text{H}_2$)fenoxi](2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6- $^2\text{H}_2$)fenoxi](2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 30 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-($^2\text{H}_3$)metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$)etil]azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(3- ^2H)azetidina;
 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 35 3-[3,5-difluoro(2,4,6- $^2\text{H}_3$)fenoxi]azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6- $^2\text{H}_3$)fenoxi](3- ^2H)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6- $^2\text{H}_3$)fenoxi](2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6- $^2\text{H}_3$)fenoxi](2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 1-($^2\text{H}_3$)metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 40 1-[(1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$)etil]-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(3- ^2H)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4- ^2H)fenoxi]azetidina,
 45 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4- ^2H)fenoxi](3- ^2H)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4- ^2H)fenoxi](2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4- ^2H)fenoxi](2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 1-($^2\text{H}_3$)metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 50 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(3- ^2H)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4- ^2H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4- ^2H)fenoxi](3- ^2H)azetidina,
 55 3-[2,3,6-trifluoro(4- ^2H)fenoxi](2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4- ^2H)fenoxi](2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 1-($^2\text{H}_3$)metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2- $^2\text{H}_5$)etil]-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(3- ^2H)azetidina,
 60 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4- ^2H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4- ^2H)fenoxi](3- ^2H)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4- ^2H)fenoxi](2,2,4,4- $^2\text{H}_4$)azetidina,
 65 3-[2,3,5-trifluoro(4- ^2H)fenoxi](2,2,3,4,4- $^2\text{H}_5$)azetidina,
 o un análogo de los mismos marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I es al menos uno de los siguientes:

- 5 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
- 10 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
- 15 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina,
- 20 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
- 25 sal de ácido oxálico de 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el
compuesto de Fórmula I es al menos uno de los siguientes:
- 30 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
- 35 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
- 40 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
sal de ácido oxálico de 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
- 45 o un análogo de los mismos marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I es al menos uno de los siguientes:

- 50 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
- 55 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina.

También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en donde el compuesto de Fórmula I es al menos uno de los siguientes:

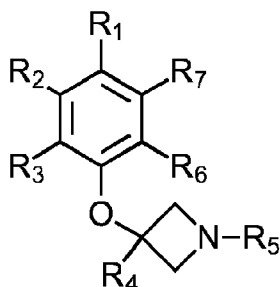
- 60 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina,
o un análogo de los mismos marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65 La presente divulgación también proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un análogo marcado

isotópicamente del compuesto de Fórmula I, tal como el compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento. El análogo marcado isotópicamente puede ser un análogo deuterado. El análogo marcado isotópicamente del compuesto de Fórmula I, tal como el compuesto de Fórmula I, puede formar parte de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

5

La presente divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

10

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa H o F,
 R_4 representa H o CH_3

15

R_5 representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan F,
 con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea:

20

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 25 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 30 sal del ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina.

35

Asimismo, se proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea:

40

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 45 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma, o
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina o una sal de la misma.

50

El compuesto de Fórmula I descrito en el presente documento puede tener los siguientes valores para R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 .

Al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_7 puede representar F, y
 R_6 puede representar F.

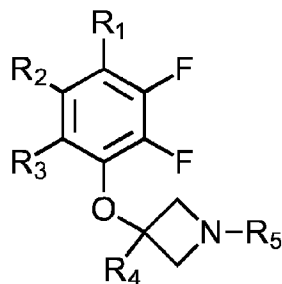
55

Como alternativa, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_6 puede representar F, y
 R_7 puede representar F.

R₄ puede ser H. Como alternativa, R₄ puede ser CH₃.

5 R₅ puede ser H. Como alternativa, R₅ puede ser alquilo C₁-C₄ sustituido con 0, 1, 2, 3 o 4 F. Algunos ejemplos de alquilo C₁-C₄ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

En el compuesto de Fórmula I, ambos R₆ y R₇ pueden ser F proporcionando así un compuesto de Fórmula la que tenga la siguiente estructura química:



10

Fórmula la

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

15

cada R₁, R₂ y R₃ representa independientemente H o F,

R₄ es H o CH₃, y

R₅ es H o alquilo C₁-C₄

con la condición de que el compuesto no sea:

20

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o

3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o

3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en forma no salina.

25 Por tanto, se apreciará que el alcance que define el compuesto de Fórmula la como se describe en el presente documento puede no incluir la forma no salina de los siguientes compuestos: 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina y 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina. Adicionalmente, pueden excluirse la 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina y 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina. No obstante, el alcance que define el compuesto de Fórmula la como se describe en el presente documento puede incluir una sal farmacéuticamente

30

aceptable de los siguientes compuestos: 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina y 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina y opcionalmente 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina y/o 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina.

35

Los compuestos de Fórmula I, tales como el compuesto de Fórmula la como se describe en el presente documento, En un ejemplo adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento, en donde los compuestos 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina, 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina y 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina están excluidos, es decir, estos compuestos están excluidos como tales, es decir, en forma

40

salina y/o no salina. Adicionalmente, 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina y la 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina podrán excluirse como tales, en forma salina y/o no salina. También se proporciona un compuesto de Fórmula la como se describe en el presente documento, o un análogo

45

marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

al menos uno de R₁, R₂ y R₃ representa F. También se proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un análogo

50

marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es H.

Por ejemplo, cuando R₁ es H al menos dos de R₂, R₃, R₆ y R₇ pueden ser F. En un ejemplo, R₁ es H, R₆ es F, R₇ es F, R₂ es H o F y R₃ es H o F. En otro ejemplo R₁ es H, R₆ es F, R₇ es H, R₂ es H o F y R₃ es H o F. En otro ejemplo más, R₁ es H, R₆ es H, R₇ es F, R₂ es H o F y R₃ es H o F. Para estos ejemplos, R₄ y R₅ pueden tener los valores

55

descritos en el presente documento.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es al menos uno de los siguientes:

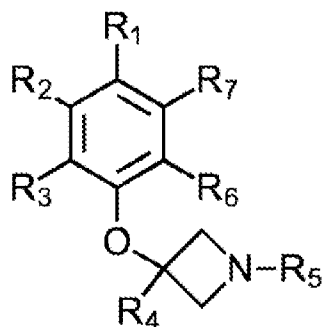
- 5 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
- 10 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
1-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
- 15 1-etil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
3-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-metil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
1-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
- 20 1-etil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
1-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
- 25 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
3-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
1-etil-3-metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
- 30 1-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
- 35 3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
1-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,4,6-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
- 40 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
- 45 1-etil-3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
1-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
1-etil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
1,3-dimetil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
- 50 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
- 55 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
- 60 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi]azetidina,
- 65 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](3-²H)azetidina,
3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,

- 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(3-²H)azetidina;
 5 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 10 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 15 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 20 1-(²H₃)metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 25 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 30 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 35 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es al menos uno de los siguientes:

- 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 45 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 50 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 55 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 sal de ácido oxálico de 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

que es un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los siguientes compuestos:

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina,
 con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea sal de ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina.

En un ejemplo, el compuesto de Fórmula I es un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de HCl. Como alternativa, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal distinta de una sal de HCl, es decir, la sal farmacéuticamente aceptable no incluye una sal de HCl.

En un ejemplo adicional, se proporciona un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea sal de ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina.

En un ejemplo adicional más, el compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento puede ser un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los siguientes compuestos:

3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina.

En un ejemplo adicional más, se proporciona 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina, o un análogo marcado isotópicamente de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento que es una sal farmacéuticamente aceptable de un análogo marcado isotópicamente de dicho compuesto de Fórmula I. El análogo marcado isotópicamente puede ser un análogo deuterado.

También se proporciona un compuesto de Fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento en terapia. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I puede ser al menos uno de los siguientes:

3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,

- 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
 1-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 5 1,3-dimetil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 10 1-etil-3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 15 1,3-dimetil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 20 3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 25 1-etil-3-(2,3,4,6-tetrafluoro-fenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 30 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 35 1-etil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1,3-dimetil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 40 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-3-metilazetidina,
 45 3-(3,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 50 3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 55 3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]azetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)(3-²H)azetidina;
 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 60 3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 65 1-(²H₃)metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,

- 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 5 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 10 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 15 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 1-(²H₃)metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina,
 20 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina,
 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina,
 25 3-[2,3,5-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina,
 o un análogo de los mismos marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En
 un ejemplo adicional, el compuesto de Fórmula I puede ser al menos uno de los siguientes:
- 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 30 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
 3-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina,
 35 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina,
 40 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina,
 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina,
 sal de ácido oxálico de 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina,
 45 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 o un análogo de los mismos marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento, o un
 50 análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el
 tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas
 en la corteza cerebral.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente
 55 aceptable. Por tanto, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I como se
 describe en el presente documento.

En un ejemplo, se proporciona al menos una de los siguientes:

- una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
 60 una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina,
 una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
 una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina,
 una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
 una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina.
 65

La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir una sal de HCl. Como alternativa, la sal farmacéuticamente

aceptable puede ser una sal que no sea una sal de HCl.

En un ejemplo adicional, se proporciona al menos una de las siguientes al menos una de los siguientes:

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina,
una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina,
una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina,
una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina,
con la condición de que la sal farmacéuticamente aceptable no sea una sal de HCl.

10 En un ejemplo adicional, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de ácido clorhídrico.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de Fórmula I que se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 clorhidrato de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina,
clorhidrato de 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina,
sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina,
clorhidrato de 3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina,
20 sal del ácido clorhídrico de 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
sal del ácido clorhídrico de 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina,
sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina,
sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina,
sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina y
25 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina.

Se entenderá que, como se utilizan en el presente documento, todas las referencias a compuestos de la presente divulgación pretenden incluir todas las posibles sales farmacéuticamente aceptables, cocristales, solvatos, hidratos, polimorfos y estereoisómeros de los mismos.

30 Además, los compuestos como se describen en el presente documento pueden administrarse en forma de un profármaco. Un profármaco es un compuesto que puede tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismo, pero cuando dicho compuesto se administra dentro o sobre el cuerpo de un paciente, se convierte en un compuesto de Fórmula I que tiene la actividad deseada. Se conocen diversos profármacos en la técnica (por ejemplo, Rautio *et al.*, Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(3); 255-70).

También se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación los metabolitos de compuestos como se describen en el presente documento, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración de compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento.

40 Se cree que los compuestos de la presente divulgación poseen un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como el perfil toxicológico, metabolismo y propiedades farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad, en particular para proporcionar una biodisponibilidad satisfactoria tras la administración oral de los mismos.

45 Los compuestos de la presente divulgación pueden tener propiedades ventajosas en comparación con los compuestos de la técnica anterior, tales como potencia mejorada y/o selectividad mejorada. Tales ventajas pueden proporcionar propiedades útiles correspondientes en la práctica. Por ejemplo, cuando se utilizan como medicamento, los compuestos de la presente divulgación pueden tener una dosis clínica diaria más baja, mayor duración de la acción y/o un perfil de efectos secundarios mejorado en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

Sales farmacéuticamente aceptables

55 Los compuestos de la presente divulgación se pueden proporcionar en cualquier forma adecuada para la administración prevista. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables de un compuesto como se divulga en el presente documento (Paulekuhn G. S. *et al.*, J Med Chem, 2007, 50; 6665-72 y Berge S. M. *et al.*, J Pharm Sci, 1977, 66; 1-19). Como se usa en el presente documento "sal farmacéuticamente aceptable", cuando dichas sales sean posibles, incluye sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, es decir, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

60 Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos tales como clorhidrato, bromhidrato, borato, nitrato, perclorato, fosfato, sulfato, formiato, acetato, acónato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, cinamato, citrato, embonato, enantato, fumarato, glutamato, glicolato, lactato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ftalato, propionato, salicilato, sorbato, estearato, succinato, tartrato, tolueno-p-sulfonato y similares. También se pueden formar hemisales de ácidos, por ejemplo, hemisulfato. Dichas sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la

técnica. En un ejemplo adicional, las sales farmacéuticamente aceptables no incluyen sales de clorhidrato, es decir, no incluyen sales de ácido clorhídrico.

- 5 Otros ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, que puede no considerarse farmacéuticamente aceptable, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener un compuesto de la presente divulgación y su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Cocristales

- 10 En una sal, puede producirse una transferencia de protones entre el principio farmacéutico activo y el contraión de la sal. No obstante, en algunos casos, no hay transferencia de protones o solo es parcial y, por lo tanto, el sólido no es una verdadera sal. Se acepta que la transferencia de protones es de hecho un continuo y puede cambiar con la temperatura y, por lo tanto, el punto en el que una sal se describe mejor como "cocristal" puede ser subjetivo. El término "cocristal", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema multicomponente en el que existen una molécula o moléculas hospedadoras (principio farmacéutico activo) y una molécula o moléculas invitadas (o coformadoras). La molécula invitada o coformadora se define como un sólido a temperatura ambiente para distinguir el cocristal de los solvatos. No obstante, un cocristal puede formar solvatos. En un cocristal generalmente predomina la interacción a través de fuerzas no iónicas, tales como enlaces de hidrógeno.

20 Solvatos

- También debe entenderse que ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas solvatadas, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto, así como en formas no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la presente divulgación y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Por tanto, las formas solvatadas pueden incluir formas hidratadas tales como monohidrato, dihidrato, hemihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares.

Polimorfos

- 30 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. Por tanto, debe entenderse que todos los polimorfos, como mezclas de diferentes polimorfos, están incluidos dentro del alcance de los compuestos reivindicados.

35 Compuestos marcados

- Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en su forma marcada o no marcada. En el contexto de esta presente divulgación, el compuesto marcado tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. El marcaje permitirá una fácil detección cuantitativa de dicho compuesto.

- Los compuestos marcados de la presente divulgación pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, radiotrazadores o agentes de control en diversos métodos de diagnóstico, y para la obtención de imágenes del receptor *in vivo*.

- 45 Los compuestos marcados de la presente divulgación pueden contener al menos un radionúclido como marcador. Todos los radionúclidos de emisión de positrones son candidatos para la utilización. En el contexto de esta presente divulgación, el radionúclido se puede seleccionar entre isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor y oxígeno, tal como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{19}F y ^{18}F . Se sabe que la sustitución con isótopos más pesados, tal como la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con deuterio (^2H), podría proporcionar ventajas farmacológicas en algunos casos, por ejemplo, una estabilidad metabólica aumentada.

- El método físico para detectar un compuesto marcado de la presente divulgación se puede seleccionar entre tomografía de emisión positrónica (PET), tomografía de emisión monofotónica (SPECT), espectroscopia de resonancia magnética (MRS), resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía computarizada axial de rayos X (CAT), o combinaciones de las mismas.

Métodos de preparación

- 60 Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante métodos convencionales de síntesis química, por ejemplo, los descritos en el apartado de ejemplos. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o pueden prepararse fácilmente mediante métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el mercado.

- 65 También, un compuesto de la presente divulgación se puede convertir en otro compuesto de la presente divulgación mediante métodos convencionales tales como, por ejemplo, convertir un compuesto de la presente divulgación en su

derivado N-alquilado utilizando técnicas de alquilación que son bien conocidas en la técnica.

Los productos finales de las reacciones descritas en el presente documento pueden aislarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, por extracción, cristalización, destilación, cromatografía o similares.

Los expertos en la materia reconocerán que, para obtener compuestos de la presente divulgación en una alternativa - y en algunas ocasiones, de una manera más conveniente: las etapas de proceso individuales mencionadas anteriormente en el presente documento se pueden realizar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una etapa diferente en la vía general (es decir, las transformaciones químicas se pueden realizar sobre productos intermedios diferentes a los asociados anteriormente con un reacción particular).

Descripción de los modelos animales utilizados

El cambio en el recambio de dopamina en las áreas terminales de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes del cerebro de los mamíferos puede ilustrarse midiendo los cambios en los índices bioquímicos cerebrales, por ejemplo, cambios en las concentraciones de metabolitos de la dopamina tales como el ácido 3,4-dihidroxifenil-acético (DOPAC) en el cuerpo estriado y la corteza frontal.

La medición del contenido tisular de DOPAC está bien establecida en el campo de la investigación desde los años 60. En resumen, se administra el compuesto de ensayo a ratas Sprague-Dawley macho 60 minutos antes de la decapitación. El cerebro se extrae y disecciona rápidamente. El cuerpo estriado se congela rápidamente y posteriormente se analiza cuantitativamente respecto a su contenido en DOPAC mediante HPLC y detección electroquímica. El número de animales utilizados para cada compuesto de ensayo/vehículo es 5/grupo.

La técnica de microdiálisis es una técnica bien establecida para medir los niveles extracelulares de neurotransmisores (Ungerstedt, J Int Med, 1991, 230; 365-73). Se utilizó la técnica de microdiálisis para medir el efecto de los compuestos divulgados en el presente documento sobre la salida de transmisores de monoaminas (NA, DA y 5-HT) en el cuerpo estriado y la corteza frontal en ratas conscientes con libertad de movimiento.

Sesack *et al.* (Anatom Substr Glut-Dopamine Inter. Annals of NY AcadSci, 2003, 1003; 36-52) divulgan que los sistemas dopaminérgicos del cerebro interactúan fuertemente con la neurotransmisión central de glutamato. Para investigar los posibles efectos de los compuestos divulgados en el presente documento sobre la señalización sináptica relacionada con el receptor de glutamato de tipo NMDA cortical y estriatal, se evaluó la inducción de ARNm de Arc tras la administración aguda. Arc (proteína asociada al citoesqueleto regulada por actividad/gen 3.1 regulado por actividad Arc/Arg3.1; (Link W *et al.*, Proc Natl Acad Sci, EE. UU., 1995, 92; 5734-8 y Lyford G. L. *et al.*, Neuron, 1995, 14; 433-45), es un gen temprano inmediato (IEG), inducido por la actividad sináptica, cuya expresión y ubicación en sitios sinápticos se desencadena específicamente por la activación del receptor NMDA y está fuertemente relacionada con la plasticidad neuronal (Steward y Worley, Neuron, 2001, 30; 227-40, Kawashima *et al.*, PNAS, 2009, 106(1); 316-21 y Bramham *et al.*, Exp Brain Res, 2010, 200; 125-40).

También se investigó el efecto de los compuestos de la presente divulgación sobre la actividad locomotora en ratas que no habían recibido tratamiento previo. Los animales se colocaron en los medidores de motilidad inmediatamente después de la administración del fármaco y se registró la actividad locomotora durante 60 minutos (recuentos/60 min \pm ETM). Los resultados se presentan como porcentaje de control.

Actividad biológica

Un inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina (SNDRI), también conocido como inhibidor de la recaptación triple (TRI), es un tipo de fármaco que actúa como un inhibidor combinado de la recaptación de los neurotransmisores monoamina serotonina, norepinefrina y dopamina. Lo hace inhibiendo concomitantemente el transportador de serotonina (SERT), transportador de noradrenalina (NET) y transportador de dopamina (DAT), respectivamente. La inhibición de la recaptación de estos neurotransmisores aumenta sus concentraciones extracelulares y, por lo tanto, produce un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica, adrenérgica y dopaminérgica en el cerebro. No obstante, el uso de inhibidores triples de la recaptación (especialmente la inhibición de DAT) en seres humanos es un posible motivo de preocupación debido a la posibilidad de abuso. La cocaína es el inhibidor de la recaptación triple más conocido y es considerado una droga. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente divulgación no se unen con alta afinidad a los transportadores humanos de serotonina (5-HT), noradrenalina y dopamina (es decir, no inhiben la captación del neurotransmisor de monoamina). En el presente documento, por alta afinidad a SERT, NET y/o DAT se entiende que la afinidad es igual o superior a aproximadamente el 75 %, como aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 %, utilizando los ensayos descritos en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Un ensayo para medir la afinidad de dichos compuestos descritos en el presente documento puede ser el porcentaje de inhibición del ensayo de unión de radioligando usando células que expresan transportadores y receptores humanos (Tabla 5), en donde la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Como alternativa, se pueden usar otros ensayos conocidos por el experto para medir la afinidad de dichos compuestos, en donde la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Por tanto, los compuestos de la

presente divulgación se unen con una afinidad inferior a aproximadamente el 75 % a SERT, NET y/o DAT, cuando se prueban según un ensayo como se divulga en el presente documento y la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Además, los compuestos de la presente divulgación se unen con una afinidad inferior a aproximadamente el 60 % a SERT, NET y/o DAT, cuando se prueban según el ensayo como se divulga en el presente documento y la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Algunos compuestos de la presente divulgación se unen con una afinidad inferior a aproximadamente el 50 % a SERT, NET y/o DAT, cuando se prueban según el ensayo como se divulga en el presente documento y la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Algunos compuestos de la presente divulgación se unen con una afinidad inferior a aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 25 % o aproximadamente el 20 % a SERT, NET y/o DAT, cuando se prueban según el ensayo como se divulga en el presente documento y la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Algunos compuestos de la presente divulgación se unen con una afinidad inferior a aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 10 % o aproximadamente el 5 % a SERT, NET y/o DAT, cuando se prueban según un ensayo como se divulga en el presente documento y la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M. Algunos compuestos de la presente divulgación se unen con una afinidad inferior a aproximadamente el 5 % o inferior a aproximadamente el 0 % a SERT, NET y/o DAT, cuando se prueban según el ensayo como se divulga en el presente documento y la concentración de cada compuesto probado en dicho ensayo es 10 μ M.

La actividad locomotora se puede probar mediante el seguimiento de la actividad conductual como se describe en el presente documento o mediante medios correspondientes al ensayo descrito en el presente documento, en donde la actividad conductual se controla antes y después del tratamiento con cualquier compuesto que se vaya a evaluar. Sorprendentemente, se ha descubierto que algunos compuestos divulgados en el presente documento no aumentan la actividad locomotora de una manera dependiente de la dosis en comparación con un grupo de control tratado con solución salina. Sorprendentemente, se ha descubierto que algunos compuestos divulgados en el presente documento no aumentan la actividad locomotora de una manera dependiente de la dosis en comparación con un grupo de control tratado con solución salina o con compuestos de referencia conocidos en la técnica. Sorprendentemente, se ha demostrado que algunos compuestos divulgados en el presente documento reducen la actividad locomotora de una manera dependiente de la dosis en relación con los medios de control (es decir, solución salina). Sorprendentemente, se ha demostrado que algunos compuestos divulgados en el presente documento reducen la actividad locomotora de una manera dependiente de la dosis en relación con los medios de control (es decir, solución salina) y también en relación con los compuestos de referencia conocidos en la técnica. Algunos compuestos divulgados en el presente documento disminuyen la actividad locomotora a aproximadamente el 60-70 % de la actividad locomotora de los controles tratados con solución salina. Algunos compuestos divulgados en el presente documento disminuyen la actividad locomotora a aproximadamente el 60-70 % o menos de la actividad locomotora de los controles tratados con solución salina. Algunos compuestos divulgados en el presente documento disminuyen la actividad locomotora a aproximadamente el 20-25 % o menos de la actividad locomotora de los controles tratados con solución salina. Algunos de los compuestos tienen una baja afinidad hacia DAT y muestran una actividad locomotora significativamente reducida.

Asimismo, los compuestos divulgados en el presente documento poseen efectos moduladores sobre las monoaminas en la corteza cerebral y tanto ellos como sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de numerosos trastornos del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos. En particular, los compuestos divulgados en el presente documento y sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC en los que los sistemas monoaminérgicos corticales son disfuncionales debido a causas directas o indirectas. Los compuestos de acuerdo con la presente divulgación se pueden usar para tratar trastornos afectivos y trastornos cognitivos tales como trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo. También, se pueden utilizar compuestos con efectos moduladores sobre los sistemas dopaminérgicos para mejorar las funciones motoras en pacientes que padecen discinesias.

Los compuestos con efectos moduladores de las monoaminas de la corteza cerebral pueden usarse para mejorar las funciones motoras y cognitivas y en el tratamiento de trastornos emocionales seniles, trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, deterioro cognitivo senil y demencia vascular) y trastornos del desarrollo (como trastornos del espectro autista, TDAH, parálisis cerebral infantil, síndrome de Gilles de la Tourette), así como después de una lesión cerebral. Esta lesión cerebral puede ser inducida por causas traumáticas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas, o por reacciones tóxicas a sustancias químicas exógenas, en donde los productos químicos exógenos se seleccionan del grupo que consiste en drogas, compuestos farmacéuticos, compuestos medioambientales y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación también pueden usarse en trastornos del comportamiento normalmente diagnosticados por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia, así como en trastornos del control de impulsos.

Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, la depresión y la enfermedad obsesivo-compulsiva también pueden tratarse con compuestos y composiciones de acuerdo con la presente divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar para tratar trastornos por abuso de sustancias así como trastornos caracterizados por el mal uso de alimentos. Los compuestos de la presente divulgación son además útiles para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos del sueño, trastornos sexuales,

trastornos de la conducta alimentaria, obesidad y cefaleas y otros dolores en afecciones caracterizadas por un aumento del tono muscular.

Las indicaciones neurológicas incluyen el uso de compuestos divulgados en el presente documento y sus composiciones farmacéuticas para mejorar la función mental y motora en la enfermedad de Parkinson y en síndromes parkinsonianos relacionados, discinesias (tales como discinesias inducidas por L-DOPA) y distonías. Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden usar para mejorar los tics y temblores de diferentes orígenes. Por otra parte, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden usar para aliviar el dolor en afecciones caracterizadas por un aumento del tono muscular.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otras discinesias, así como discinesias inducidos por fármacos. El síndrome de las piernas inquietas y los trastornos relacionados, así como la narcolepsia, también pueden tratarse con compuestos de acuerdo con la presente divulgación.

Los compuestos divulgados en el presente documento se consideran útiles para el tratamiento y/o la prevención de todas las formas de psicosis, tales como esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes y bipolares, así como trastornos psicóticos farmacógenos. También se pueden tratar psicosis y alucinosis iatrogénicas y no iatrogénicas.

Composiciones farmacéuticas

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto divulgado en el presente documento que es suficiente para inducir el efecto terapéutico deseado en un paciente al que se administra el compuesto.

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y su uso en el tratamiento de trastornos del SNC. Pueden emplearse tanto ácidos orgánicos como inorgánicos para formar sales de adición ácida no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de compuestos de acuerdo con la presente divulgación. Las sales de adición de ácido adecuadas de los compuestos de la presente divulgación incluyen aquellas formadas con sales farmacéuticamente aceptables tales como las mencionadas anteriormente. La composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente divulgación también puede comprender excipientes usados para facilitar la producción de la preparación farmacéutica o la administración de las preparaciones. Dichos excipientes son bien conocidos por los expertos en la materia, y pueden ser, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, vehículos y conservantes farmacéuticamente aceptables.

En la práctica clínica, los compuestos de acuerdo con la presente divulgación normalmente se administrarán por vía oral, por vía rectal, por vía nasal o por inyección, en forma de una preparación farmacéutica que comprende el principio activo como una base libre o como una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable, tales como sales de adición de ácidos, p. ej., sales clorhidrato, lactato, sal de acetato o sulfamato, en asociación con un transportador farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente. El portador, excipiente o diluyente puede ser una preparación sólida, semisólida o líquida. Habitualmente la sustancia activa constituirá entre el 0,1 y el 99 % en peso del preparado, más concretamente entre el 0,5 y el 20 % en peso para los preparados destinados a la inyección y entre el 0,2 y el 50 % en peso para los preparados aptos para la administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en forma de unidades de dosificación para aplicación oral, el compuesto seleccionado se puede mezclar con un excipiente sólido, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones tales como almidón de patata, almidón de patata o amilopectina, derivados de celulosa, un aglutinante tal como gelatina o polivinilpirrolidina, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, ceras, parafina y similares y después prensarse en comprimidos. En caso de que se necesiten comprimidos recubiertos, los núcleos (preparados como se ha descrito anteriormente) pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Como alternativa, el comprimido puede estar recubierto con un polímero conocido por el experto en la materia, disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil o en una mezcla de disolventes orgánicos. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir fácilmente entre comprimidos que contienen diferentes sustancias activas o diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas blandas de gelatina, el compuesto se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del principio activo utilizando los excipientes mencionados para comprimidos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. También se pueden introducir líquidos o semisólidos del fármaco en cápsulas de gelatina dura.

A continuación, se dan ejemplos de formulaciones de comprimidos y cápsulas de liberación inmediata adecuadas para la administración oral:

Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto	100
Lactosa Ph.Eur	182,75
Croscarmelosa sódica	2,0
Pasta de almidón de maíz (5 % p/v de pasta)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto	50
Lactosa Ph.Eur	223,75
Croscarmelosa sódica	6,0
Almidón de maíz	15,0
Polivinilpirrolidona (5 % p/v de pasta)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

Comprimido III	mg/comprimido
Compuesto	1,0
Lactosa Ph.Eur	93,25
Croscarmelosa sódica	4,0
Pasta de almidón de maíz (5 % p/v de pasta)	0,75
Estearato de magnesio	1,0

Cápsula	mg/cápsula
Compuesto	10
Lactosa Ph.Eur	488,5
Magnesio	1,5

- Las unidades de dosificación para la aplicación rectal pueden ser soluciones o suspensiones, o pueden prepararse en forma de supositorios que comprenden el principio activo en una mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden el principio activo mezclado con aceite vegetal o aceite de parafina. Las preparaciones líquidas para la aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 20 % en peso de la sustancia activa descrita en el presente documento, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, aromatizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por el experto en la materia.

- Las soluciones para las aplicaciones parenterales mediante inyección se pueden preparar en una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de la sustancia activa, preferentemente en una concentración del 0,5 % a aproximadamente el 10 % en peso. Estas soluciones también pueden contener agentes estabilizantes y/o agentes de amortiguación, y pueden proporcionarse convenientemente en varias ampollas de dosificación unitaria. El uso y la administración a un paciente que se vaya a tratar serían fácilmente evidentes para un experto habitual en la materia.

- Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de solución, polvo seco o suspensión. La administración puede tener lugar a través de un recipiente pulverizador con bomba que el paciente aprieta o bombea o mediante una presentación en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante un inhalador de polvo seco, ya sea como un polvo finamente dividido junto con una sustancia portadora (por ejemplo, un sacárido) o como microesferas. El inhalador, pulverizador con bomba o pulverizador en aerosol pueden ser monodosis o multidosis. La dosificación puede controlarse a través de una válvula que suministra una cantidad medida de compuesto activo.

- Los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar en una formulación de liberación controlada. Luego, el compuesto se libera a la velocidad requerida para mantener una actividad farmacológica constante durante un período de tiempo deseable. Tales formas farmacéuticas proporcionan un suministro de un fármaco al cuerpo durante un período de tiempo predeterminado y, por lo tanto, mantienen los niveles del fármaco en el intervalo terapéutico durante períodos de tiempo más largos que las formulaciones convencionales no controladas. Los compuestos también pueden formularse en formulaciones de liberación controlada en las que se busca la liberación del compuesto activo. Por ejemplo, la liberación del compuesto puede limitarse a una región específica del sistema digestivo a través de la sensibilidad al pH de la formulación. Tales formulaciones son bien conocidas por los expertos en la materia.

Dependiendo del trastorno y del paciente que se vaya a tratar y de la vía de administración, las composiciones se

pueden administrar en dosis variables. La dosificación también dependerá de la relación entre la potencia y la absorbibilidad, y la frecuencia y vía de administración. Tales dosis pueden administrarse una vez, dos, tres o más veces al día. Los compuestos de esta invención se pueden administrar a sujetos en dosis que varían de 0,01 mg a 500 mg por kg de peso corporal por día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso, sexo y estado del sujeto que se esté tratando, la patología que se está tratando, y de la vía de administración concreta escogida. No obstante, un nivel posológico que está en el intervalo de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal por día, lo más deseable es emplear una dosis única o dividida en seres humanos para el tratamiento de enfermedades. Como alternativa, el nivel posológico es tal que se obtiene una concentración sérica de entre 0,1 nM y 10 μ M del compuesto.

La presente divulgación también proporciona un compuesto divulgado en el presente documento para uso como medicamento.

Asimismo, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento y/o los compuestos específicos ilustrados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral. Como alternativa o adicionalmente, la enfermedad, trastorno y/o afección puede ser como se describe en otra parte del presente documento.

También se proporciona el uso de un compuesto divulgado en el presente documento y/o los compuestos específicos ilustrados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral. Como alternativa o adicionalmente, la enfermedad, trastorno y/o afección puede ser como se describe en otra parte del presente documento.

También se proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral, cuyo método comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento y/o los compuestos específicos ilustrados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un paciente que lo necesita. Como alternativa o adicionalmente, la enfermedad, trastorno y/o afección puede ser como se describe en otra parte del presente documento.

Por ejemplo, la enfermedad, trastorno y/o afección puede seleccionarse del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil, deterioro cognitivo asociado con trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas, trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), trastornos afectivos, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y discinesias. Algunos ejemplos de demencia incluyen la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. Algunos ejemplos de trastornos del espectro autista incluyen el autismo y el síndrome de Asperger. Algunos ejemplos de trastornos afectivos incluyen el trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar y depresión. Algunos ejemplos de trastornos de ansiedad incluyen el trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y fobia social. Algunos ejemplos de discinesias incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Como alternativa o adicionalmente, la enfermedad, trastorno y/o afección puede ser como se describe en otra parte del presente documento.

En un ejemplo adicional, la enfermedad, trastorno y/o afección puede seleccionarse del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil, deterioro cognitivo asociado con trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas, trastornos del espectro autista, trastornos afectivos, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y discinesias. En un ejemplo adicional más, la enfermedad, trastorno y/o afección puede seleccionarse del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil y esquizofrenia.

En el presente documento, tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección puede implicar el alivio de los síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno y/o afección. Por ejemplo, el alivio de los síntomas puede ser la reducción de los síntomas o hacer que los síntomas sean menos difíciles.

Combiterapia

Uno o más compuestos descritos en el presente documento se pueden combinar con al menos otro agente terapéuticamente activo, siendo dicho agente terapéuticamente activo útil en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o una afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral. Por ejemplo, la enfermedad, trastorno o afección puede seleccionarse del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil, trastornos y/o enfermedades cognitivas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y trastorno de pánico. Como alternativa o adicionalmente, la enfermedad, trastorno y/o afección puede ser como se describe en otra parte del presente documento.

La combinación de uno o más compuestos divulgados en el presente documento con al menos otro agente terapéuticamente activo se puede proporcionar como una composición única. Como alternativa, la combinación puede

proporcionarse como un kit de piezas.

Por tanto, se proporciona un kit de piezas que comprende o consiste en:

- 5 (i) un compuesto divulgado en el presente documento y
(ii) un agente terapéuticamente activo, siendo dicho agente terapéuticamente activo útil en el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o un trastorno o una afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral.

- 10 El compuesto del componente (i) del kit de piezas puede proporcionarse junto con un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. Asimismo, el agente terapéuticamente activo del componente (ii) del kit de piezas puede proporcionarse junto con un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 El kit de piezas puede comprender además instrucciones de uso, tales como instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada del compuesto del componente (i) y del agente terapéuticamente activo del componente (ii) del kit de piezas.

- 20 También se proporciona una combinación tal como una composición única o un kit de piezas divulgado en el presente documento para usar como un medicamento.

- Asimismo, se proporciona una combinación tal como una composición única o un kit de piezas divulgado en el presente documento para usar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral.

- 25 Asimismo, se proporciona una combinación tal como una composición única o un kit de piezas divulgado en el presente documento para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral.

- 30 Asimismo, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de tal como una composición única o los componentes de un kit de piezas como se divulga en el presente documento a un paciente que lo necesita.

- 35 Se apreciará que el compuesto del componente (i) y el agente terapéutico del componente (ii) del kit de piezas divulgado en el presente documento se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado.

- 40 Asimismo, se apreciará, en el contexto de la combinación tal como la composición única o el kit de piezas divulgados en el presente documento, que la enfermedad, trastorno y/o afección puede seleccionarse del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil, trastornos y/o enfermedades cognitivas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y trastorno de pánico. Como alternativa o adicionalmente, la enfermedad, trastorno o afección puede ser como se describe en otras partes del presente documento.

45 Ejemplos

La invención se ilustra con más detalle en los ejemplos siguientes y como se describe a continuación, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la invención.

- 50 Se utilizaron los siguientes procedimientos experimentales generales:

- (i) Se registraron espectros de masas de baja resolución en un instrumento HP 5970A que funciona a un potencial de ionización de 70 eV. El detector de masas se interconectó con un cromatógrafo de gases HP5700 equipado con una columna GC HP-5MS UI (15 m, 0,25 mm, 0,25 μ m) con un flujo de gas He de 40 cm/s.
- 55 (ii) Los espectros de masas por cromatografía líquida (LC-MS) se adquirieron usando un sistema HP-Agilent 1100 MSD usando una solución acuosa de ácido acético como fase móvil (ácido acético al 0,03 %).
- (iii) Los experimentos de RMN se realizaron en un imán Oxford 800, espectrómetro Bruker Avance III HD de 4 canales, sonda fría TXO de 5 mm y ASTM 13C S/N 3300 o, utilizando un espectrómetro Varian Mercury de 400 MHz.
- 60 (iv) Los puntos de fusión se determinaron mediante un Buchi B-545 y no están corregidos.
- (v) Para la cromatografía ultrarrápida, Biotage Isolera Vers 1.2 con cartucho SNAP KP-Sil, se usaron mezclas en gradiente de fase móvil de isooctano/acetato de etilo/metanol.
- (vi) La evaporación de los disolventes se realizó utilizando un Laborota 4000 conectado a una bomba de vacío Vario PC2001.
- 65

La denominación de los compuestos divulgados en el presente documento se realizó utilizando el paquete de *software*

J Chem para Excel, ver. 16.10.1700,3473. En el presente documento, si el nombre químico y la estructura química no coinciden, la estructura química debe considerarse correcta.

Abreviaturas

5

En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas:

NA	noradrenalina (norepinefrina)
NM	normetanefrina
DA	dopamina
DOPAC	ácido 3,4-dihidroxifenilacético
3-MT	3-metoxitiramina
5-HT	serotonina (5-hidroxitriptamina)
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
GC MS	Cromatografía de gases-espectrometría de masas
pb	pico base
HCl	cloruro de hidrógeno
LC MS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
MeOH	metanol
p.f.	punto de fusión
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
TFA	ácido trifluoroacético
SERT	transportador de serotonina
NET	transportador de noradrenalina (transportador de norepinefrina)
DAT	transportador de dopamina
SNDR1	inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina-dopamina
TRI	inhibidores de triple recaptación
CF	corteza frontal
Stri	cuerpo estriado
M	molar
nM	nanomolar

General

10

Ejemplos predictivos

Los compuestos de los ejemplos predictivos forman parte de la presente divulgación y pueden prepararse en analogía con los procedimientos descritos para los Ejemplos 1-4 usando materiales de partida y reactivos apropiados. Todos los ejemplos predictivos están indicados con el adjetivo predictivo antes del número de ejemplo.

15

N-alquilación

También, se puede realizar una reacción de N-alquilación opcional usando técnicas de alquilación que son bien conocidas por el experto. Por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en donde R₅ es H, puede alquilarse en un disolvente, tal como, THF, añadiendo una base, tal como trietilamina, seguida de un agente alquilante, tal como, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de etilo. Como alternativa, la reacción de alquilación puede ser una reacción de alquilación reductiva. Por tanto, un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en donde R₅ es H, puede alquilarse en un disolvente, tal como MCD, añadiendo un aldehído apropiado, tal como formaldehído o acetaldehído, seguido de un agente reductor, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico. Opcionalmente, tal reacción de alquilación reductora se puede realizar en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético.

20

25

Compuestos marcados isotópicamente

Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar usando materiales de partida marcados isotópicamente disponibles en el mercado o mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden introducir uno, dos o tres átomos de deuterio en la posición 2, 4 y/o 6 del anillo aromático de los compuestos de la invención tratando el material de partida de fenol apropiado con un ácido fuerte que comprende átomos de deuterio ácidos (véase, por ejemplo, Perrin *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4490-4497). Tal procedimiento proporciona un material de partida que comprende uno, dos o tres átomos de deuterio en las posiciones

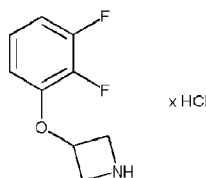
30

35

orto y/o para del fenol. Como alternativa o adicionalmente, se puede introducir un átomo de deuterio en el anillo de azetidina de los compuestos de la invención tratando el 3-oxoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo disponible en el mercado con un agente reductor que comprende deuterio, tal como, por ejemplo, borodeuteruro de sodio (NaBD_4) en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, un alcohol inferior, por ejemplo, etanol deuterado. Tal procedimiento proporciona 3-hidroxi-3-(^2H)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. Por otro lado, se pueden introducir cinco átomos de deuterio en el anillo de azetidina de los compuestos de la invención mediante un procedimiento que utiliza epíclorhidrina deuterada disponible en el mercado (véase, por ejemplo, la página 76 del documento WO 2012/168817). Tal procedimiento proporciona metanosulfonato de 1-(difenílmétil)($^2\text{H}_5$)azetidín-3-ilo como material de partida. Dicho derivado de sulfonato se puede usar luego en una reacción de alquilación en la que el material de partida de fenol apropiado se O-alquila de una manera similar a la que se describe más adelante en la Preparación 2 y la Preparación 3. La desprotección del grupo difenílmétilo se puede realizar mediante un procedimiento como se describe en el Ejemplo 4. Por otro lado, se pueden introducir cuatro átomos de deuterio en el anillo de azetidina de los compuestos de la invención mediante el uso de procedimientos divulgados en el documento WO 2017/045648. Tales procedimientos proporcionarían compuestos de la invención que tendrían cuatro átomos de deuterio en las posiciones 2 y 4 del anillo de azetidina. Finalmente, se pueden introducir átomos de deuterio en el grupo alquilo opcional R_5 de Fórmula I alquilando el átomo de nitrógeno del anillo de azetidina con un agente alquilante deuterado disponible en el mercado.

Ejemplo 1A

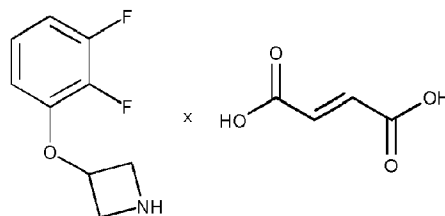
Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina



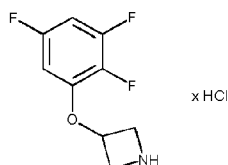
A una solución de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 1) (3,00 g, 10,5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (5,00 ml, 67,0 mmol). La solución se agitó durante 24 h y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y la fase acuosa se alcalinizó con una solución acuosa de NaOH (0,1 M). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y MeOH como eluyente (gradiente, 0 %-100 % de MeOH). Se obtuvieron 1,43 g (73 %) de la forma no salina de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina. A continuación, parte del material (0,80 g, 4,32 mmol) se disolvió en MeOH y a la solución se añadió HCl (1,25 M en EtOH). La mezcla se concentró y luego se evaporó repetidamente con EtOH. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se añadió una mezcla de Et_2O y éter diisopropílico (9:1) hasta que la solución se enturbió. La mezcla se colocó en un refrigerador y después de algún tiempo precipitó un material sólido. El sólido se aisló por filtración, la torta filtrante se lavó con Et_2O y, a continuación, se secó a 60-75 °C. Se obtuvieron 0,70 g (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 134,5 °C. RMN de ^1H (400 Mz, metanol- d_4): δ 4,25 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,14 (m, 1H).

Ejemplo 1B

Sal del ácido fumárico de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina



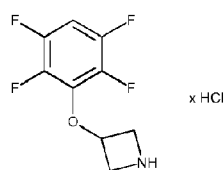
La forma no salina de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina (234 mg, 1,26 mmol) que se había obtenido a partir de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 1) de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1A se disolvió en EtOH (5 ml). A la solución resultante se le añadió ácido fumárico (145 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que casi todo el ácido se disolvió cuando el producto deseado empezó a precipitar. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el sólido se aisló mediante filtración. Los cristales se secaron al vacío a temperatura ambiente durante una hora y luego en una estufa a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 250 mg (65 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 138,8 °C. RMN de ^1H (800 Mz, metanol- d_4): δ 4,22 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,12 (m, 1H). LC MS m/z 115 $[\text{M}-\text{H}]^-$ y 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2**Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina**

5

A una solución de 3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 2) (0,80 g, 2,64 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota TFA (1,00 ml, 13,4 mmol). La solución se agitó durante 48 h. El disolvente se evaporó y luego se evaporó repetidamente con MeOH. El residuo se secó al vacío durante 2 h y luego se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución se añadió una solución acuosa concentrada de NaOH (0,12 g, 3 mmol) y el producto se purificó en una columna SPE Biotage Isolute SCX-3, lavando con MeOH, luego eluyendo con amoníaco/MeOH (1,8 M). Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se volvió a disolver en EtOH. Se añadió HCl (1,25 M en EtOH, 2 ml) y la solución se concentró hasta que se eliminó la mayor parte del disolvente. Se añadió Et₂O gota a gota hasta que la solución se enturbió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras la filtración, el sólido se secó a presión reducida durante una hora y después a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,37 g (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 153,7 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-d₆): δ 4,04 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 9,60 (s, 2H). LC MS m/z 204 [M+H]⁺.

20

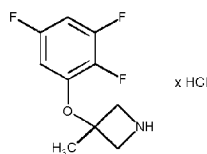
Ejemplo 3**Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina**

A una solución de 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 3) (0,60 g, 1,87 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota TFA (1,00 ml, 13,4 mmol). La solución se agitó durante 20 h. El disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se evaporó repetidamente con MeOH, se secó al vacío durante 2 h y luego se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución, se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 1 ml) y el producto se purificó en una columna Biotage Isolute SCX-3 SPE lavando con MeOH y luego eluyendo con amoníaco/MeOH (1,8 M). El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo (0,25 g) se disolvió en EtOH. Se añadió gota a gota HCl (1,25 M en EtOH, 2 ml) y la solución se concentró hasta que se eliminó la mayor parte del disolvente. Se añadió Et₂O gota a gota hasta que la solución se enturbió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la decantación, el sólido se secó a presión reducida durante una hora y después a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,25 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 152,7 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-d₆): δ 4,14 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,54 (s, 2H). LC MS m/z 222 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 4**Sal del ácido clorhídrico de 3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina**

40



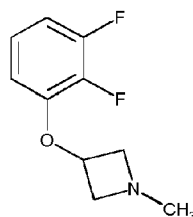
Mientras se enfriaba con un baño de hielo, se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,50 ml, 4,60 mmol) gota a gota a una solución de 1-(difenilmetil)-3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina (Preparación 4) (1,30 g, 3,40 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora, a temperatura ambiente durante 16 h y luego se eliminaron las sustancias volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se repartió entre DCM y solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y MeOH (1:1) dio un aceite (0,45 g) que se disolvió en EtOH (20 ml). Se añadió gota a gota HCl (1,25 M en EtOH, 1,5 ml) y la solución se concentró hasta que se eliminó la mayor parte del disolvente. Se añadió Et₂O gota a gota hasta que la solución se

50

volvió turbia y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras recoger el precipitado formado por filtración, la torta de filtración se lavó con Et₂O y el sólido se secó a presión reducida durante una hora y luego se secó adicionalmente a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,32 g (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 164,7 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-d₆): δ 1,67 (s, 3H), 4,17 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 9,46 (s, 2H). LC MS m/z 218 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

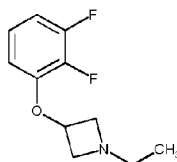
3-(2,3-Difluorofenoxi)-1-metilazetidina



La forma no salina de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina (0,35 g, 1,89 mmol) que se había obtenido de la Preparación 1 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1A se disolvió en DCM seco (10 ml) junto con ácido acético (0,21 ml, 3,78 mmol). A la solución se añadió una solución acuosa de formaldehído (37 %, 0,42 ml, 5,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g, 5,67 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %) y la mezcla se extrajo con DCM. La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y luego se eliminaron las sustancias volátiles por evaporación. El residuo (0,34 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-20 % de MeOH) para proporcionar 240 mg (63 %) de la forma no salina de 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-metilazetidina. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 199 (6), 157 (9), 156 (pb), 155 (15), 138 (2), 137 (19), 136 (18), 131 (5), 130 (72), 128 (14), 127 (75), 113 (4), 110 (3), 109 (7), 108 (12), 102 (4), 101 (12), 82 (10), 81 (4), 75 (6), 70 (20), 69 (2), 68 (6), 63 (9), 58 (4), 57 (8), 51 (3).

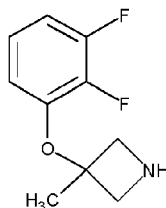
Ejemplo predictivo 6

3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etilazetidina



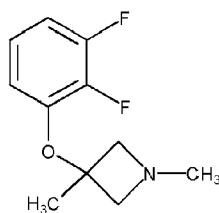
Ejemplo predictivo 7

3-(2,3-Difluorofenoxi)-3-metilazetidina



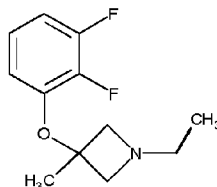
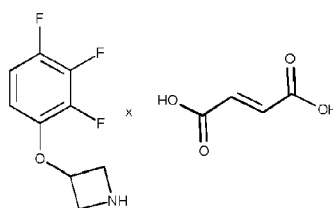
Ejemplo predictivo 8

3-(2,3-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina



Ejemplo predictivo 9**3-(2,3-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina**

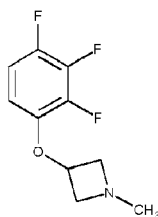
5

**Ejemplo 10****10 Sal del ácido fumárico de 3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina**

15 A una solución de 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 5) (0,66 g, 2,20 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (1,5 ml, 20 mmol). La solución se agitó durante 24 h. La evaporación eliminó las sustancias volátiles y el residuo resultante se evaporó junto con DCM y luego se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se concentró a presión reducida para dar 390 mg de la forma no salina de 3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina en forma de un aceite.

20 Una parte de esa preparación (300 mg, 1,5 mmol) se disolvió en EtOH y a la solución se le añadió ácido fumárico (170 mg, 1,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 15 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la filtración, el sólido se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,21 g (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 153,0 °C. RMN de H¹ (800 Mz, DMSO-d₆): δ 3,96 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,26 (m, 1H). LC MS m/z 204 [M+H]⁺.

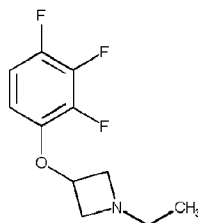
25

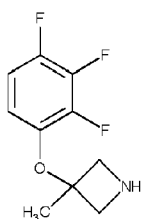
Ejemplo predictivo 11**1-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina**

30

Ejemplo predictivo 12**1-etil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina**

35

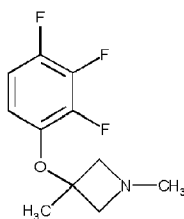
**Ejemplo predictivo 13****40 3-metil-3-(2,3,4-trifluoro-fenoxi)azetidina**



Ejemplo predictivo 14

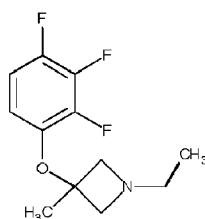
5

1,3-dimetil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina



Ejemplo predictivo 15

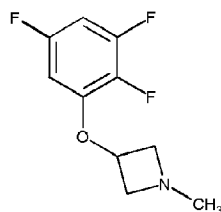
1-etil-3-metil-3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina



15

Ejemplo predictivo 16

1-metil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina

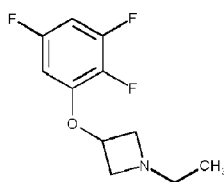


20

Ejemplo predictivo 17

1-etil-3-(2,3,5-trifluoro-fenoxi)azetidina

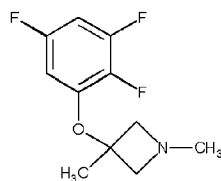
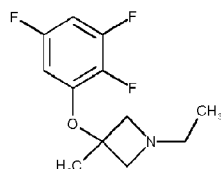
25



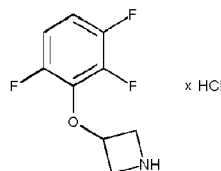
Ejemplo predictivo 18

1,3-dimetil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina

30

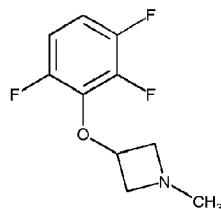
**Ejemplo predictivo 19****5 1-etil-3-metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina****Ejemplo 20**

10

Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina

15 A una solución de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 6) (1,40 g, 4,61 mmol) en DCM (25 ml), se añadió TFA (3,0 ml, 39 mmol). La solución se agitó durante 24 h. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se evaporó junto con DCM y luego se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na_2CO_3 (10 %). La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se concentró a presión reducida para dar la forma no salina de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina (0,78 g). El residuo se disolvió en EtOH (25 ml) junto con HCl (1,25 M en EtOH, 4 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió gota a gota éter diisopropílico (15 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante una hora y luego el sólido se aisló mediante filtración. La torta de filtración se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,63 g (56 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 113,9 °C. RMN de ^1H (800 Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,12 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 9,44 (s, 2H). LC MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

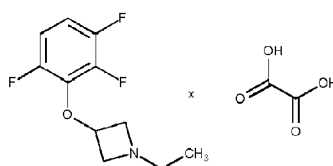
25

Ejemplo predictivo 21**1-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina**

30

Ejemplo 22**Sal del ácido oxálico de 1-etil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina**

35

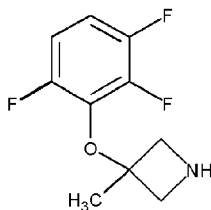


La forma no salina de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina (0,500 g, 2,46 mmol) que se había obtenido a partir de 3-(2,3,6-

trifluorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 6) de manera similar a la descrita en el Ejemplo 20 se disolvió en THF seco (10 ml). A la solución resultante se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,38 mmol) y yodoetano (0,25 ml, 3,2 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h y luego las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre MTBE (20 ml) y una solución acuosa de HCl (10 %, 20 ml). Se separaron las fases y se ajustó el pH de la solución acuosa a un pH superior a 10 mediante la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-20 % de MeOH), proporcionando la forma no salina del compuesto del título en forma de un aceite (0,31 g). El residuo se disolvió en etanol y a la solución resultante se le añadió una solución en etanol de dihidrato de ácido oxálico (169 mg, 1,34 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol caliente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió gota a gota éter dietílico hasta que la mezcla se volvió turbia. Al dejar reposar durante la noche se formó un precipitado que se aisló por filtración. Los cristales se secaron al aire en campana y luego en estufa a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,31 g (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 154,1 °C. RMN de ¹H (800 Mz, metanol-d₄): δ 1,28 (t, 3H), 3,37 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,09 (m, 2H). LC MS m/z 232 [M+H]⁺.

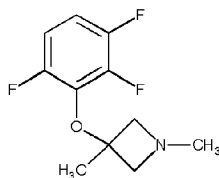
Ejemplo predictivo 23

3-metil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina



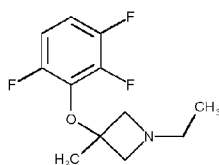
Ejemplo predictivo 24

1,3-dimetil-3-(2,3,6-trifluoro-fenoxi)azetidina



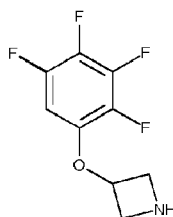
Ejemplo predictivo 25

1-etil-3-metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina



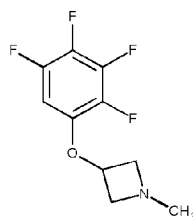
Ejemplo predictivo 26

3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina



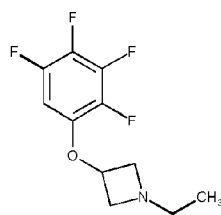
Ejemplo predictivo 27

1-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina



5 Ejemplo predictivo 28

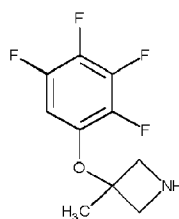
1-etil-3-(2,3,4,5-tetrafluoro-fenoxi)azetidina



10

Ejemplo predictivo 29

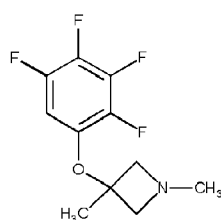
3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina



15

Ejemplo predictivo 30

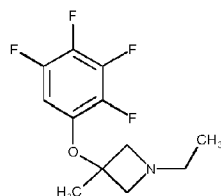
1,3-dimetil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina



20

Ejemplo predictivo 31

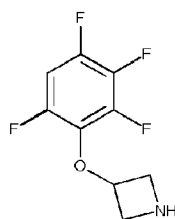
25 1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenoxi)azetidina



Ejemplo predictivo 32

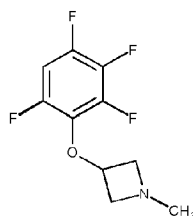
30

3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina



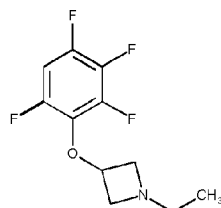
Ejemplo predictivo 33

5 **1-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**



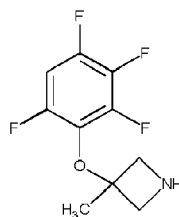
Ejemplo predictivo 34

10 **1-etil-3-(2,3,4,6-tetrafluoro-fenoxi)azetidina**



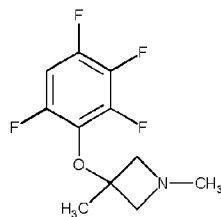
Ejemplo predictivo 35

15 **3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**



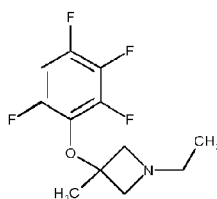
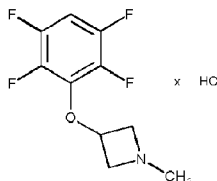
Ejemplo predictivo 36

20 **1,3-dimetil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**

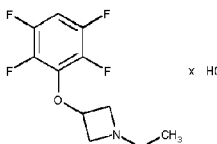


Ejemplo predictivo 37

25 **1-etil-3-metil-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**

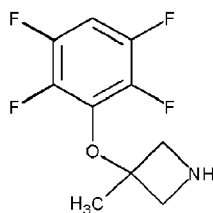
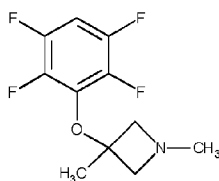
**Ejemplo 38****5 Sal del ácido clorhídrico de 1-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**

- 10 A una solución de 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina (Preparación 7) (0,34 g, 1,52 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió yodometano (0,1 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y luego las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre MTBE (10 ml) y una solución acuosa de HCl (10 %, 10 ml). Se separaron las fases y se ajustó el pH de la solución acuosa a un pH de 10-11 mediante la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases, después se concentraron a presión reducida. El residuo
- 15 resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-10 % de MeOH), proporcionando un aceite (100 mg) que se disolvió en etanol (10 ml). A la solución resultante se le añadió HCl (1,25 M en EtOH, 0,7 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 min y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota éter dietílico y después de una hora, el sólido formado se aisló por decantación. El sólido se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron
- 20 97 mg (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 120,3 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-d₆): δ 2,89 (s, 3H), 4,26 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 11,01 (s, 1H). LC MS m/z 236 [M+H]⁺.

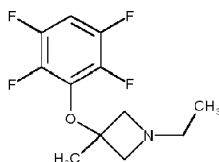
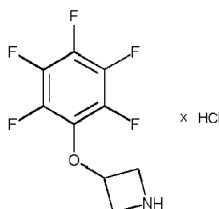
Ejemplo 39**25 Sal del ácido clorhídrico de 1-etil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**

- 30 A una solución de 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina (Preparación 7) (0,49 g, 2,21 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió yodoetano (0,25 ml, 3,1 mmol). La mezcla se agitó durante tres días y luego las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre MTBE (20 ml) y una solución acuosa de HCl (10 %, 20 ml). Se separaron las fases y se ajustó el pH de la solución acuosa a un pH superior a 10 mediante la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml), las soluciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y luego se concentraron a presión reducida. El residuo
- 35 resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-8 % de MeOH), proporcionando un aceite (0,33 g) que se disolvió en etanol (10 ml). A la solución resultante se le añadió HCl (1,25 M en EtOH, 2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 min y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota éter dietílico y después de una hora se aisló por filtración el sólido formado. La torta de filtración se lavó con éter dietílico y luego se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C
- 40 durante 2 h. Se obtuvieron 203 mg (32 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 135,3 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-d₆): δ 1,14 (t, 3H), 3,24 (c, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 11,20 (s, 1H). LC MS m/z 250 [M+H]⁺.

Ejemplo predictivo 20**45 3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**

**Ejemplo predictivo 41****5 1,3-dimetil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina****Ejemplo predictivo 42**

10

1-etil-3-metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**15 Ejemplo 43****Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina**

20

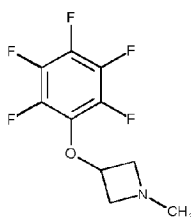
A una solución de 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 8) (1,60 g, 4,72 mmol) en DCM (25 ml) se añadió TFA (4,0 ml, 52 mmol). La solución se agitó durante 24 h. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se evaporó junto con DCM y después se dividió entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante (1,0 g) se evaporó junto con etanol y después se disolvió en EtOH (20 ml) junto con HCl (1,25 M en EtOH, 4 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió gota a gota diisopropiléter (15 ml) al residuo. La suspensión formada se agitó a 0 °C durante una hora y luego el sólido se aisló mediante filtración. La torta de filtración se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,63 g (48 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con un p.f. de 135,5 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-d₆): δ 4,12 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 9,49 (s, 2H). LC MS m/z 240 [M+H]⁺.

25

30

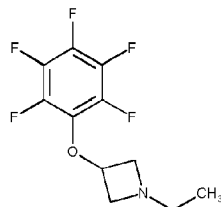
Ejemplo predictivo 44**1-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina**

35

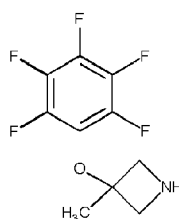


Ejemplo predictivo 45**1-etil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina**

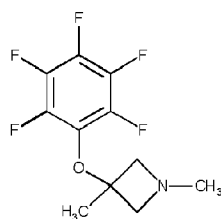
5

**Ejemplo predictivo 46****3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina**

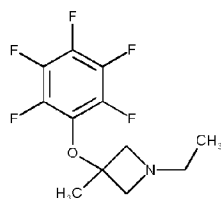
10

**Ejemplo predictivo 47****1,3-dimetil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina**

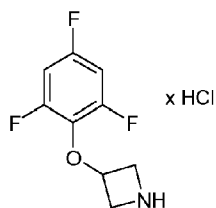
15

**Ejemplo predictivo 48****1-etil-3-metil-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina**

20

**Ejemplo 49****Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina****Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina**

25



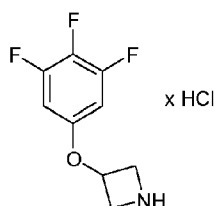
30

A una solución de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 9) (1,50 g, 4,95 mmol) en DCM (25 ml), se añadió TFA (3,0 ml, 39 mmol). La solución se agitó durante 24 h. Las sustancias volátiles se

eliminaron por evaporación. El residuo se evaporó junto con DCM y luego se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na_2CO_3 (10 %). La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante, es decir, la forma no salina de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina, (800 mg) se disolvió en EtOH (20 ml) junto con HCl (1,25 M en EtOH, 4 ml). La mezcla se agitó durante 20 min y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota éter dietílico (20 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después el sólido se aisló mediante filtración. La torta de filtración se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,55 g (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido gris pálido con un p.f. de 131,5 °C. RMN de ^1H (800 Mz, DMSO-d_6): δ 4,08 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 9,50 (s, 2H). LC MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 50

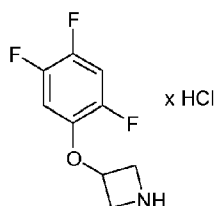
Sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidina



A una solución de 3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 10) (0,55 g, 1,81 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (1,5 ml, 20 mmol). La solución se agitó durante 24 h. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se evaporó junto con DCM y luego se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na_2CO_3 (10 %). La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se concentró a presión reducida. El residuo (330 mg) se disolvió en EtOH (10 ml) junto con HCl (1,25 M en EtOH, 2 ml). La mezcla se agitó durante 20 min y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota éter dietílico (10 ml) y después de una hora las sustancias volátiles se eliminaron de nuevo por evaporación. Se añadió gota a gota éter dietílico y el sólido resultante se aisló por filtración. La torta de filtración se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,22 g (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 161,9 °C. RMN de ^1H (800 Mz, DMSO-d_6): δ 3,96 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 9,44 (d, 2H). LC MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51

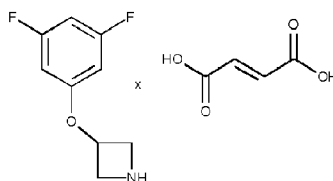
Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina



A una solución de 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 11) (0,53 g, 1,75 mmol) en DCM (15 ml), se añadió TFA (1,5 ml, 20 mmol). La solución se agitó durante 24 h. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se evaporó junto con DCM y luego se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na_2CO_3 (10 %). La solución orgánica se filtró a través de un separador de fases y luego se concentró a presión reducida. El residuo (248 mg) se disolvió en EtOH (10 ml) junto con HCl (1,25 M en EtOH, 1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota éter dietílico (10 ml) y después de una hora a 0 °C el sólido resultante se aisló mediante filtración. La torta de filtración se secó al vacío durante una hora y luego a presión normal a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 0,18 g (42 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 141,8 °C. RMN de ^1H (800 Mz, DMSO-d_6): δ 4,01 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,69 (dt, 1H), 9,61 (s, 2H). LC MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52 A

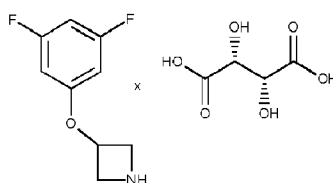
Sal del ácido fumárico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina



A una solución de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 12) (2,38 g, 8,34 mmol) en DCM (40 ml) se añadió TFA (4 ml, 52 mmol). La solución se agitó durante la noche y las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). La solución acuosa se extrajo de nuevo con DCM y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo (1,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-50 % MeOH), proporcionando 0,72 g de la forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina. Una parte del residuo (0,37 g, 1,98 mmol) se disolvió en MeOH junto con ácido fumárico (230 mg, 1,98 mmol). El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se volvió a disolver en MeOH calentando. El procedimiento de evaporación y redisolución se repitió una vez y luego se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota éter dietílico y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó en campana. El material se secó adicionalmente en una estufa a 70 °C durante una hora. Se obtuvieron 0,40 g (31 %) del compuesto del título con un p.f. de 154 °C. RMN de H¹ (800 Mz, metanol-d₄): δ 4,16 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,71 (s, 2H). LC MS m/z 115 [M-H]⁻ y 186 [M+H]⁺.

Ejemplo 52B

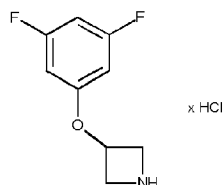
20 Sal del ácido (+)-tartárico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina



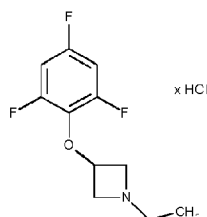
La forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina (0,35 g, 1,90 mmol) que se había obtenido a partir de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 12) de forma similar a como se describe en el Ejemplo 52, se disolvió en MeOH junto con ácido (+)-tartárico (286 mg, 1,90 mmol). El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se volvió a disolver en MeOH calentando. El procedimiento de evaporación y redisolución se repitió una vez y luego se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota éter dietílico y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y después se secó en campana. El material se secó adicionalmente en una estufa a 70 °C durante una hora. Se obtuvieron 200 mg (30 %) del compuesto del título con un p.f. de 153,8 °C. RMN de H¹ (800 Mz, DMSO-d₆): δ 3,79 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,85 (s, 1H). LC-MS 186 [M+H]⁺.

Ejemplo 52C

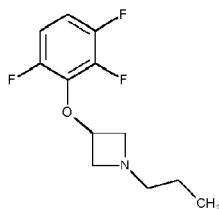
35 Sal del ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina



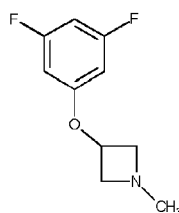
La forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina (1,15 g, 6,18 mmol) que se había obtenido de la Preparación 12 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 52A se disolvió en una solución EtOH de HCl (1,25 M, 10 ml, 12,5 mmol). Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se evaporó junto con EtOH. El residuo se volvió a disolver en EtOH caliente y se dejó que la solución resultante alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió Et₂O gota a gota hasta que la solución se enturbió y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto se aisló por filtración y la torta filtrante se lavó con Et₂O. Después de secar en campana durante la noche y luego en estufa a 70 °C durante una hora, se obtuvieron 0,93 g (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 161,6 °C. LC-EM m/z 186 [M+H]⁺.

Ejemplo 53**Sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)-1-etilazetidina**

5 La forma no salina de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina (160 mg, 0,79 mmol) que se había obtenido a partir de 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 9) de forma similar a la descrita en el Ejemplo 49 se disolvió en THF seco (2 ml). A la solución se le añadió trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) y yodoetano (0,10 ml, 1,25 mmol). La mezcla se agitó durante tres días y luego las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre MTBE (20 ml) y una solución acuosa de HCl (10 %, 20 ml). Se separaron las fases y se ajustó el pH de la solución acuosa a un pH superior a 10 mediante la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y luego se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-15 % de MeOH), proporcionando la forma no salina del compuesto del título en forma de un aceite (40 mg). El residuo se disolvió en etanol (2 ml) y a la solución resultante se le añadió una solución en etanol de HCl (1,2 M, 0,3 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se concentró. Se añadió éter dietílico (2 ml) al residuo y, tras enfriar con un baño de hielo durante una hora, se aisló el producto por decantación. Los cristales se secaron al vacío durante 30 min y luego en una estufa a 70 °C durante 2 h. Se obtuvieron 39 mg (18 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 134,1 °C. RMN de H¹ (800 Mz, DMSO-d₆): δ 1,13 (t, 3H), 3,25 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 11,10 (s, 1H). LC MS m/z 232 [M+H]⁺.

Ejemplo 54**3-(2,3,6-Trifluorofenoxi)-1-propilazetidina**

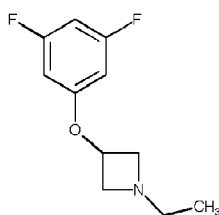
25 La forma no salina de 3-(2,3,6-difluorofenoxi)azetidina (0,20 g, 0,98 mmol) que se había obtenido a partir de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 6) de forma similar a la descrita en el Ejemplo 20 se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml) junto con ácido acético (0,11 ml, 2,0 mmol) y propionaldehído (0,21 ml, 2,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (625 mg, 2,95 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). Después de extraer con DCM, la solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo (0,31 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-50 % de MeOH), proporcionando 27 mg (11 %) de una preparación contaminada de la forma no salina de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)-1-propilazetidina. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 246 (2), 245 (9), 244 (3), 217 (12), 216 (pb), 175 (5), 174 (44), 161 (3), 155 (3), 154 (7), 149 (4), 148 (52), 147 (8), 146 (8), 145 (31), 131 (3), 128 (3), 127 (3), 126 (4), 119 (18), 108 (6), 101 (2), 100 (16), 99 (10), 98 (50), 96 (2), 93 (2), 85 (14), 84 (13), 81 (7), 75 (3), 71 (4), 70 (44), 69 (10), 68 (13), 57 (3), 56 (8), 55 (4), 54 (4), 50 (2).

Ejemplo 55**3-(3,5-Difluorofenoxi)-1-metilazetidina**

La forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina (0,30 g, 1,62 mmol) que se había obtenido de la Preparación 12 de manera similar a la descrita en el Ejemplo 52 A se disolvió en DCM seco (10 ml) junto con ácido acético (0,19 ml, 3,24 mmol). A la solución se añadió una solución acuosa de formaldehído (37 %, 0,36 ml, 4,86 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,0 g, 4,86 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %) y la mezcla se extrajo con DCM. La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y luego se eliminaron las sustancias volátiles por evaporación. El residuo (0,29 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-50 % de MeOH) para proporcionar 126 mg (39 %) de la forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-metilazetidina. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 200 (2), 199 (15), 157 (9), 156 (95), 155 (11), 137 (3), 136 (4), 131 (2), 130 (32), 128 (20), 127 (pb), 115 (2), 114 (4), 113 (6), 109 (4), 108 (3), 102 (9), 101 (10), 99 (1), 94 (1), 93 (1), 82 (3), 81 (3), 75 (3), 70 (7), 68 (5), 63 (7), 58 (3), 57 (4), 52 (1), 51 (2).

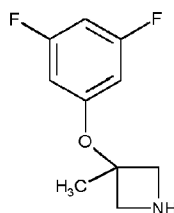
Ejemplo predictivo 56

3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etilazetidina



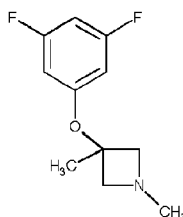
Ejemplo predictivo 57

3-(3,5-Difluorofenoxi)-3-metilazetidina



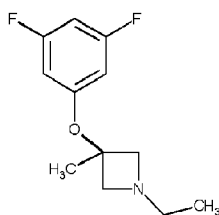
Ejemplo predictivo 58

3-(3,5-difluorofenoxi)-1,3-dimetilazetidina



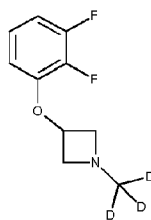
Ejemplo predictivo 59

3-(3,5-difluorofenoxi)-1-etil-3-metilazetidina



Ejemplo 60

3-(2,3-Difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina

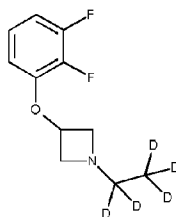


5 La forma no salina de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina (0,35 g, 1,89 mmol) que se había obtenido de la Preparación 1 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1A, se disolvió en THF seco (10 ml). A la solución resultante se le añadió trietilamina (0,8 ml, 5,75 mmol) y yodometano- d_3 (0,12 ml, 2,00 mmol) en el orden indicado. La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc y luego se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 (10 %). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4) y las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se purificó mediante

10 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-35 % de MeOH), proporcionando 159 mg de una preparación contaminada de la forma no salina de 3-(2,3-difluorofenoxi)-1-(2H_3)metilazetidina. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 202 (6), 157 (8), 156 (pb), 155 (14), 138 (2), 137 (18), 136 (20), 131 (5), 130 (75), 128 (15), 127 (80), 113 (6), 110 (3), 109 (6), 108 (13), 102 (4), 101 (15), 82 (11), 81 (4), 75 (7), 73 (21), 71 (5), 63 (10), 60 (6), 57 (3), 51 (3).

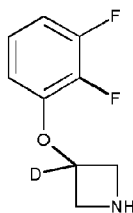
15 Ejemplo predictivo 61

3-(2,3-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2- H_5)etil]azetidina



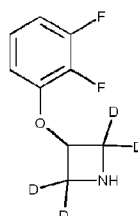
20 Ejemplo predictivo 62

3-(2,3-difluorofenoxi)(3- 2H)azetidina



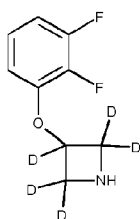
25 Ejemplo predictivo 63

3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,4,4- 2H_4)azetidina



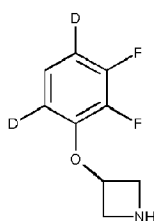
30 Ejemplo predictivo 64

3-(2,3-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4- 2H_5)azetidina



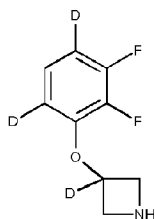
Ejemplo predictivo 65

5 **3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi]azetidina**



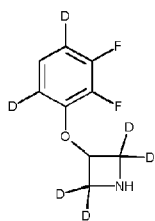
Ejemplo predictivo 66

10 **3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](3-²H)azetidina**



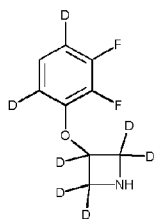
Ejemplo predictivo 67

15 **3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina**



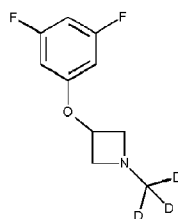
Ejemplo predictivo 68

20 **3-[2,3-difluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina**



Ejemplo 69

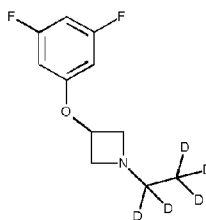
25 **3-(3,5-Difluorofenoxi)-1-(²H₃)metilazetidina**



La forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina (0,30 g, 1,62 mmol) que se había obtenido a partir de la Preparación 12 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 52A, se disolvió en THF seco (10 ml). A la solución resultante se le añadió trietilamina (0,67 ml, 4,86 mmol) y yodometano- d_3 (0,11 ml, 1,78 mmol) en el orden indicado. La mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 (10 %), se secó (Na_2SO_4) y luego las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo (0,31 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-50 % de MeOH) para proporcionar 60 mg de una preparación contaminada de la forma no salina de 3-(3,5-difluorofenoxi)-1-(2H_3)metilazetidina. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 203 (2), 202 (14), 157 (8), 156 (87), 155 (9), 137 (3), 136 (4), 131 (2), 130 (32), 127 (pb), 115 (2), 114 (4), 113 (7), 109 (4), 108 (3), 102 (9), 101 (11), 82 (2), 81 (3), 75 (3), 73 (7), 71 (4), 63 (8), 61 (4), 60 (2), 57 (3), 51 (2).

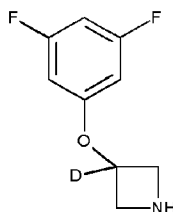
Ejemplo predictivo 70

3-(3,5-difluorofenoxi)-1-[(1,1,2,2,2- 2H_5)etil]azetidina



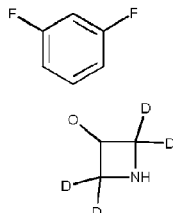
Ejemplo predictivo 71

3-(3,5-difluorofenoxi)(3- 2H)azetidina



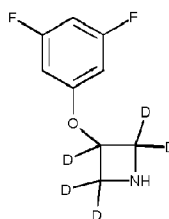
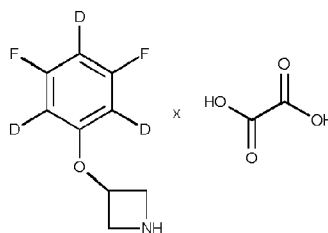
Ejemplo predictivo 72

3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,4,4- 2H_4)azetidina



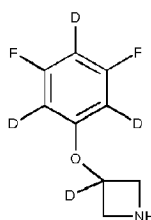
Ejemplo predictivo 73

3-(3,5-difluorofenoxi)(2,2,3,4,4- 2H_5)azetidina

**Ejemplo 74****5 Sal de ácido oxálico de 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina**

10 A una solución de 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 13) (30 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,6 mmol). La solución se agitó durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). La solución acuosa se extrajo con DCM y las soluciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases. La evaporación proporcionó el compuesto del título en forma no salina (10 mg). El residuo se mezcló con etanol (1 ml) y dihidrato de ácido oxálico (7 mg, 0,055 mmol). Después de un par de minutos, se formó un precipitado y a la suspensión se le añadió lentamente éter dietílico (1 ml). La mezcla se agitó enfriando durante una hora y luego el sólido se aisló por decantación. Después de secar al vacío en estufa a 70 °C, se obtuvieron 11 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 177,2 °C. RMN de ¹H (800 Mz, DMSO-*d*₆): δ 3,16 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), así como cantidades mínimas a 6,70 (d) y 6,89 (t). LC MS m/z 188 [M+H]⁺ y 189 [M+H]⁺ en la proporción de 4:10.

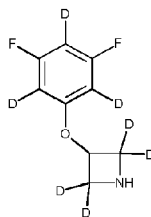
20

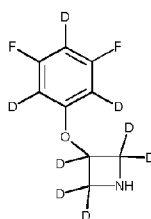
Ejemplo predictivo 75**3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](3-²H)azetidina**

25

Ejemplo predictivo 76**3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina**

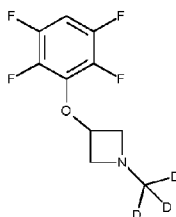
30

**Ejemplo predictivo 77****35 3-[3,5-difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina**



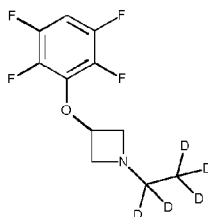
Ejemplo predictivo 78

5 **1-(²H₃)metil-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**



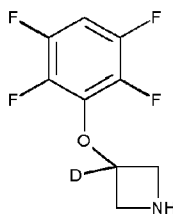
Ejemplo predictivo 79

10 **1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina**



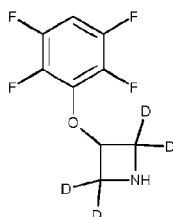
15 **Ejemplo predictivo 80**

3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(3-²H)azetidina



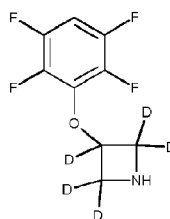
20 **Ejemplo predictivo 81**

3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina



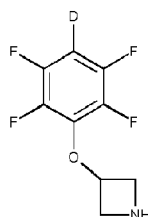
25 **Ejemplo predictivo 82**

3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina



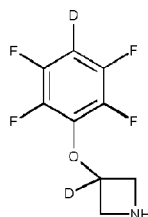
Ejemplo predictivo 83

5 **3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi]azetidina**



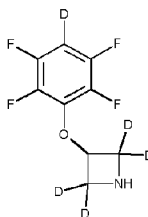
Ejemplo predictivo 84

10 **3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina**



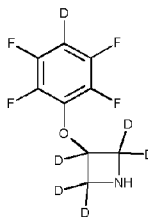
Ejemplo predictivo 85

15 **3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina**



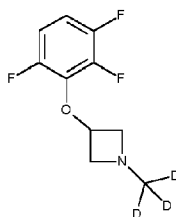
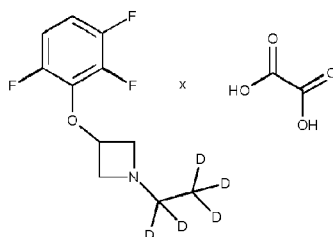
Ejemplo predictivo 86

20 **3-[2,3,5,6-tetrafluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina**

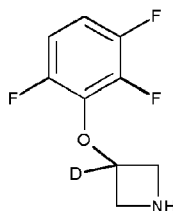


Ejemplo predictivo 87

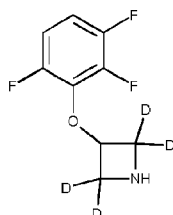
25 **1-(²H₃)metil-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina**

**Ejemplo 88****5 Sal del ácido oxálico de 1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina**

- La forma no salina de 3-(2,3,6-trifluorofenoxi)azetidina (0,500 g, 2,46 mmol) que se había obtenido de la Preparación 6 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20 se disolvió en THF seco (10 ml). A la solución resultante se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,38 mmol) y yodoetano-²D₅ (0,25 ml, 3,2 mmol). La mezcla se agitó durante 22 h y luego las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se repartió entre MTBE (20 ml) y una solución acuosa de HCl (10 %, 20 ml). Se separaron las fases y se ajustó el pH de la solución acuosa a un pH superior a 10 mediante la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc (0-20 % de MeOH), proporcionando la forma no salina del compuesto del título en forma de un aceite (0,31 g). El residuo se disolvió en etanol y a la solución resultante se le añadió dihidrato de ácido oxálico disuelto en EtOH (165 mg, 1,31 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol caliente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió gota a gota éter dietílico hasta que la mezcla se volvió turbia. Al dejar reposar durante la noche se formó un precipitado que se aisló por filtración. Los cristales se lavaron con éter, se secaron al aire en campana y luego en estufa a 70 °C durante una hora. Se obtuvieron 0,28 g (35 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un p.f. de 155,2 °C. RMN de ¹H (800 Mz, metanol-²D₄): δ 4,37 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,09 (m, 2H). LC MS m/z 237 [M+H]⁺.

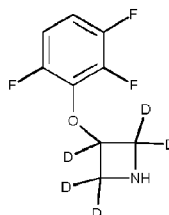
25 Ejemplo predictivo 89**3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina**

30

Ejemplo predictivo 90**3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina**

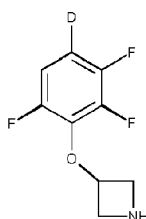
Ejemplo predictivo 91

3-(2,3,6-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina



5 Ejemplo predictivo 92

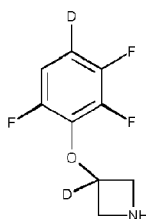
3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi]azetidina



10

Ejemplo predictivo 93

3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](3-²H)azetidina

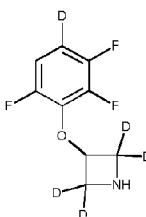


15

Ejemplo predictivo 94

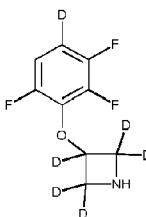
3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina

20



Ejemplo predictivo 95

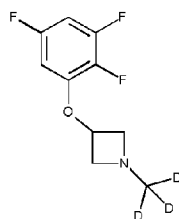
25 3-[2,3,6-trifluoro(4-²H)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina



Ejemplo predictivo 96

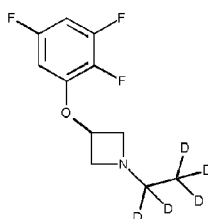
30

1-(²H₃)metil-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina



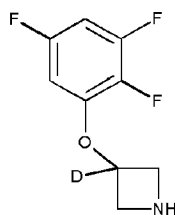
Ejemplo predictivo 97

5 **1-[(1,1,2,2,2-²H₅)etil]-3-(2,3,5-trifluorofenoxi)azetidina**



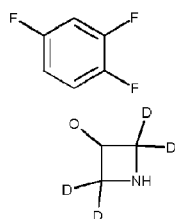
Ejemplo predictivo 98

10 **3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(3-²H)azetidina**



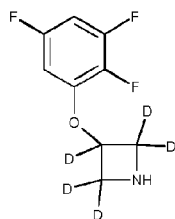
Ejemplo predictivo 99

3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,4,4-²H₄)azetidina



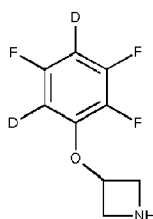
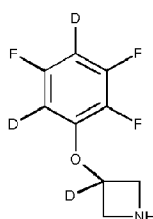
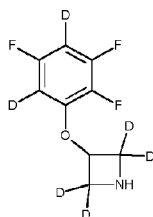
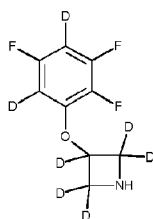
Ejemplo predictivo 100

3-(2,3,5-trifluorofenoxi)(2,2,3,4,4-²H₅)azetidina



Ejemplo predictivo 101

3-[2,3,5-trifluoro(4,6-²H₂)fenoxi]azetidina

**Ejemplo predictivo 102****5 3-[2,3,5-trifluoro(4,6-²H₂)fenoxi](3-²H)azetidina****Ejemplo predictivo 103****10 3-[2,3,5-trifluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,4,4-²H₄)azetidina****15 Ejemplo predictivo 104****3-[2,3,5-trifluoro(4,6-²H₂)fenoxi](2,2,3,4,4-²H₅)azetidina****20 Preparación 1****3-(2,3-DIFLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-CARBOXILATO DE *TERC*-BUTILO (producto intermedio del Ejemplo 1A y del Ejemplo 1B)**

Se disolvió trifetilfosfina (7,11 g, 27,1 mmol) en THF seco (100 ml) y la solución se enjuagó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió DEAD (10,8 g, 24,9 mmol) gota a gota (5 min) y, a continuación, se añadieron 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,99 g, 22,6 mmol) y 2,3-difluorofenol (3,00 g, 22,6 mmol) en pequeñas porciones en el orden indicado. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h y luego se repartió entre agua y MTBE. La solución acuosa se extrajo con otra porción de MTBE y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con KOH acuoso (10 %), agua y con salmuera. Después del secado (Na₂SO₄) y la filtración, las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de isooctano y EtOAc (gradiente, 30-100 % de EtOAc) proporcionó 5,9 g (91 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 Mz, metanol-d₄): δ 1,49 (s, 9H), 3,99 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,09 (m, 1H).

35 Preparación 2**3-(2,3,5-TRIFLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-CARBOXILATO DE *TERC*-BUTILO (producto intermedio del Ejemplo 2)**

Una mezcla de 3-(metanosulfonilo)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,98 mmol), 2,3,5-trifluorofenol (0,60 g, 4,00 mmol) y Cs_2CO_3 (1,55 g, 4,78 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 110 °C durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y la solución se lavó con agua (3 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de isooctano y EtOAc (gradiente, 0-17 % de EtOAc) proporcionó 0,80 g (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 354 (5), 281 (6), 247 (22), 230 (6), 207 (24), 203 (6), 175 (5), 174 (46), 161 (9), 154 (6), 148 (20), 145 (11), 126 (7), 119 (7), 100 (6), 82 (11), 81 (6), 73 (7), 58 (6), 57 (pb), 56 (16), 55 (7), 54 (5).

Preparación 3

3-(2,3,5,6-TETRAFLUOROFENOXI)AZETIDIN-1-CARBOXILATO DE *TERC*-BUTILO (producto intermedio del Ejemplo 3)

Una mezcla de 3-(metanosulfonilo)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,98 mmol), 2,3,5,6-tetrafluorofenol (0,65 g, 3,91 mmol) y Cs_2CO_3 (1,55 g, 4,78 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 110 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente del filtrado se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc (75 ml) y la solución se lavó con agua (3 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de isooctano y EtOAc (gradiente, 0-17 % de EtOAc) proporcionó 0,60 g (47 %) del compuesto del título en forma de un aceite. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 266 (5), 265 (13), 248 (16), 221 (6), 207 (15), 192 (28), 179 (8), 172 (5), 166 (21), 163 (7), 149 (5), 118 (9), 99 (8), 82 (8), 58 (7), 57 (pb), 56 (28), 55 (12), 54 (9).

Preparación 4

1-(DIFENILMETIL)-3-METIL-3-(2,3,5-TRIFLUOROFENOXI)AZETIDINA (producto intermedio del Ejemplo 4)

Se calentó a 95 °C una mezcla de 2,3,5-trifluorofenol (0,65 g, 4,39 mmol) y trifenilfosfina (1,30 g, 5,00 mmol) en tolueno (16 ml). Una solución de 1-(difenilmetil)-3-metilazetidina-3-ol -para su preparación, véase el documento US 2006/0160786- (1,00 g, 3,94 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,00 ml, 5,08 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota a 95 °C durante un período de 15 min. La mezcla se agitó a 95 °C durante 4 h y luego a 80 °C durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de isooctano y EtOAc como eluyente (gradiente, 0-50 % de EtOAc). Se obtuvieron 1,30 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite. LC MS m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 236 (6), 208 (4), 207 (10), 168 (15), 167 (pb), 166 (12), 165 (27), 152 (13), 148 (9), 119 (5), 91 (6), 77 (4), 69 (4).

Preparación 5 (producto intermedio del Ejemplo 10)

3-(2,3,4-Trifluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 2,3,4-trifluorofenol (0,68 g, 4,6 mmol) en DCM (20 ml) junto con 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,8 mmol) y trifenilfosfina (1,6 g, 6,1 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml, 6,1 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora y después a TA durante 20 h. Tras diluir con DCM, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-18 % de EtOAc), proporcionando 0,66 g (48 %) del compuesto del título en forma de un aceite. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 355 (5), 354 (6), 352 (4), 281 (11), 247 (19), 230 (15), 207 (33), 175 (9), 174 (pb), 148 (70), 147 (15), 145 (36), 119 (13), 100 (30), 99 (9), 81 (15), 57 (68), 56 (28), 55 (11), 54 (11).

Preparación 6 (producto intermedio del Ejemplo 20)

3-(2,3,6-Trifluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 2,3,6-trifluorofenol (0,95 g, 6,4 mmol) en DCM (25 ml) junto con 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,45 g, 8,4 mmol) y trifenilfosfina (2,2 g, 8,4 mmol). Después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,7 ml, 8,6 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó enfriando durante una hora y luego a temperatura ambiente durante tres días. Después de la dilución con DCM, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-17 % de EtOAc), proporcionando 1,40 g (72 %) del compuesto del título en forma de un aceite. RMN de ^1H (800 Mz, CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 4,12 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,85 (m, 2H).

Preparación 7 (producto intermedio del Ejemplo 38 y Ejemplo 39 usando una síntesis análoga a la descrita

para el Ejemplo 3)

3-(2,3,5,6-Tetrafluorofenoxi)azetidina

- 5 A una solución de 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 4,36 mmol) en DCM (25 ml) se añadió TFA (4 ml, 20 mmol). La solución se agitó durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación. El residuo se evaporó junto con DCM y luego se repartió entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃ (10 %). La solución acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fases y se evaporaron. Se obtuvieron 0,85 g (88 %) del compuesto del título en forma de un aceite que
10 cristalizó gradualmente. LC MS m/z 222 [M+H]⁺.

Preparación 8 (producto intermedio del Ejemplo 43)

3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Se disolvió 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (1,38 g, 7,5 mmol) en DCM (30 ml) junto con 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,68 g, 9,7 mmol) y trifenilfosfina (2,6 g, 9,7 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 ml, 9,7 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora y después a TA durante 20 h. Tras diluir con DCM, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se
20 concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-16 % de EtOAc) para proporcionar 2,16 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó gradualmente. RMN de ¹H (800 Mz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 4,11 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,93 (m, 1H).

25 Preparación 9 (producto intermedio del Ejemplo 49)

3-(2,4,6-Trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 Se disolvió 2,4,6-trifluorofenol (0,91 g, 6,1 mmol) en DCM (20 ml) junto con 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 8,1 mmol) y trifenilfosfina (2,1 g, 8,0 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,6 ml, 7,9 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora y después a TA durante 20 h. Tras diluir con DCM, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-18 % de EtOAc), proporcionando 1,5 g (80 %) del compuesto del título en
35 forma de un aceite. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 354 (9), 281 (11), 247 (19), 230 (15), 207 (33), 175 (9), 174 (pb), 148 (70), 147 (15), 145 (36), 119 (13), 100 (30), 99 (9), 81 (15), 57 (68), 56 (28), 55 (11), 54 (11).

Preparación 10 (producto intermedio del Ejemplo 50)

40 3-(3,4,5-Trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se disolvió 3,4,5-trifluorofenol (0,85 g, 5,7 mmol) en DCM (20 ml) junto con 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 7,5 mmol) y trifenilfosfina (2,0 g, 7,6 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 ml, 7,6 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora y
45 después a TA durante 20 h. Tras diluir con DCM, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-22 % de EtOAc), proporcionando 0,55 g (32 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 354 (7), 352 (7), 247 (5), 207 (24), 186 (9), 175 (11), 174 (pb), 161 (5), 154 (8), 148 (65), 145 (46), 141 (5), 139 (5), 131 (11), 128 (7), 127 (7), 126 (6), 125 (5),
50 120 (20), 119 (28), 110 (6), 102 (5), 101 (7), 99 (8), 98 (5), 94 (6), 91 (9), 82 (8), 81 (14), 79 (5) 78 (7), 77 (7), 76 (6), 75 (16), 74 (8), 71 (6), 70 (8), 69 (6), 68 (7), 65 (7), 63 (8), 57 (44), 56 (13), 55 (8), 54 (9), 51 (13).

Preparación 11 (producto intermedio del Ejemplo 51)

55 3-(2,4,5-Trifluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se disolvió 2,4,5-trifluorofenol (0,53 g, 3,6 mmol) en DCM (20 ml) junto con 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 g, 4,6 mmol) y trifenilfosfina (1,25 g, 4,8 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 ml, 4,6 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora y
60 después a TA durante 20 h. Tras diluir con DCM, la solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-18 % de EtOAc), proporcionando 0,53 g (49 %) del compuesto del título en forma de un aceite.

- 65 GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 354 (3), 352 (5), 281 (5), 278 (3), 269 (3), 255 (3), 253 (5), 253 (5), 247 (9), 230 (8), 209 (3), 207 (20), 191 (4), 175 (11), 174 (pb), 167 (4), 161 (6), 156 (6), 155 (3), 154 (3), 149 (7), 148 (69), 146

(5), 145 (29), 130 (3), 128 (7), 127 (3), 126 (8), 120 (6), 119 (13), 115 (3), 111 (4), 101 (5), 100 (18), 99 (8), 98 (3), 91 (3), 88 (3), 83 (3), 82 (6), 81 (10), 80 (3), 78 (3), 77 (5), 74 (3), 73 (3), 70 (6), 69 (4), 68 (3), 63 (3), 61 (5), 59 (3), 58 (4), 57 (60), 56 (15), 55 (6), 54 (8), 52 (4), 51 (5), 50 (5).

5 Preparación 12 (producto intermedio del Ejemplo 52A y Ejemplo 52B)

3-(3,5-difluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 3,5-difluorofenol (4,00 g, 30,7 mmol) en DCM (100 ml) junto con 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,92 g, 40,0 mmol) y trifenilfosfina (10,4 g, 39,7 mmol). A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (7,8 ml, 39,7 mmol) a la solución resultante a 0 °C. La mezcla se agitó con enfriamiento durante una hora y después a TA durante 17 h. Tras diluir con DCM, la solución se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃, salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó en tres porciones mediante cromatografía en columna usando 100 g de gel de sílice cada vez con un gradiente de isooctano/EtOAc (0-8 % de EtOAc), proporcionando 2,38 g (27 %) del compuesto del título en forma de un aceite que estaba ligeramente contaminado con el fenol de partida. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 230 (9), 229 (64), 212 (10), 185 (2), 169 (2), 167 (2), 157 (10), 156 (pb), 144 (2), 143 (23), 141 (3), 130 (13), 128 (7), 127 (36), 115 (3), 114 (2), 113 (4), 102 (5), 101 (9), 82 (14), 75 (2), 63 (4), 58 (6), 57 (98), 56 (13), 55 (5), 54 (5).

20 Preparación 13 (producto intermedio del Ejemplo 74)

3-[3,5-Difluoro(2,4,6-²H₃)fenoxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se colocó 3,5-difluorofenol (0,134 g, 1,03 mmol) en un vial junto con TFA deuterado (5 g, 43 mmol) y el vial se calentó a 80-85 °C durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron por evaporación y el residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa de bicarbonato. La solución orgánica se eliminó por evaporación y el residuo sólido (33 mg) se disolvió en DCM (1 ml) junto con 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,35 mmol) y trifenilfosfina (90 mg, 0,34 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,07 ml, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de isooctano/EtOAc (0-18 % de EtOAc), proporcionando 30 mg (10 %) del compuesto del título. GC MS m/z (intensidad relativa, 70 eV). 233 (5), 232 (40), 231 (12), 215 (8), 160 (6), 159 (69), 158 (23), 157 (6), 146 (13), 145 (6), 133 (11), 130 (21), 129 (14), 104 (6), 82 (13), 58 (6), 57 (pb), 56 (13), 55 (6), 54 (6).

Se utilizaron las siguientes pruebas para la evaluación de compuestos divulgados en el presente documento.

35 Prueba *in vivo*: Comportamiento

La actividad conductual se midió utilizando ocho monitores de actividad Digiscan (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, EE. UU.), conectados a un analizador Omnitech Digiscan y a un ordenador Apple Macintosh equipado con una placa de interfaz digital (NB DIO-24, National Instruments, EE. UU.). Cada monitor de actividad consistía en un marco metálico cuadrático (anchura x longitud = 40 cm x 40 cm) equipado con sensores de haz fotográfico. Durante las mediciones de la actividad conductual, se colocó una rata en una jaula de material acrílico transparente (anchura x longitud x altura, 40 x 40 x 30 cm) que, a su vez, se colocó en el monitor de actividad. Cada monitor de actividad estaba equipado con tres filas de sensores de haz fotográfico infrarrojo, cada fila consistía en 16 sensores. Se colocaron dos filas a lo largo del frente y el costado del suelo de la jaula, en un ángulo de 90° y la tercera fila se colocó a 10 cm del suelo para medir la actividad vertical. Los sensores de haz fotográfico estaban espaciados a 2,5 cm. Cada monitor de actividad estaba instalado en una caja atenuadora de luz y sonido idéntica que contenía una luz débil y un ventilador.

El *software* informático fue creado utilizando programación orientada a objetos (LabVIEW™, National instruments, Austin, TX, EE. UU.).

Los datos conductuales de cada monitor de actividad, que representan la posición (centro de gravedad horizontal y actividad vertical) del animal en cada momento, se registraron a una frecuencia de muestreo de 25 Hz y se recopilaron utilizando una aplicación LABView™ personalizada. Se almacenaron y analizaron los datos de cada sesión de grabación con respecto a la distancia recorrida. Cada sesión de registro conductual tuvo una duración de 60 min, comenzando aproximadamente 5 minutos después de la inyección del compuesto de prueba.

Se han divulgado los efectos de los compuestos descritos en el presente documento sobre la actividad locomotora espontánea en ratas Sprague-Dawley no tratadas previamente (basándose en la distancia acumulada recorrida 0-60 minutos después de la dosificación) y con dosis de hasta 100 µmol/kg (s.c.).

No se observó ningún aumento en la actividad locomotora en un amplio intervalo de dosis de los compuestos divulgados en el presente documento, en todo caso hubo una reducción significativa para algunos de ellos, tal como el compuesto del ejemplo 2 en todas las dosis probadas y el compuesto del ejemplo 3 en las dos dosis más altas y el compuesto del ejemplo 39 en la dosis más alta probada. Para el compuesto de referencia se observó un aumento

significativo en la actividad locomotora con la dosis más alta.

Algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre la actividad locomotora, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. Algunas realizaciones de esta divulgación reducen la actividad locomotora, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. Algunas realizaciones de esta divulgación reducen la actividad locomotora de una manera dependiente de la dosis cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis bajas, tales como aproximadamente 11 $\mu\text{mol/kg}$, algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre la actividad locomotora, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis bajas, tales como aproximadamente 11 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 95 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis bajas, tales como aproximadamente 11 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 70 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina.

En dosis medias, tales como aproximadamente 33 $\mu\text{mol/kg}$, algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre la actividad locomotora, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis medias, tales como aproximadamente 33 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 75 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis medias, tales como aproximadamente 33 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 60 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis medias, tales como aproximadamente 33 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 35 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina.

En dosis altas, tales como aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$, algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre la actividad locomotora, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis altas, tales como aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$, algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre la actividad locomotora, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina, sin embargo, muestran una actividad locomotora reducida en comparación con el compuesto de referencia ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina. En dosis altas, tales como aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 80-90 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis altas, tales como aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 70 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis altas, tales como aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 55 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina. En dosis altas, tales como aproximadamente 100 $\mu\text{mol/kg}$, algunos compuestos de acuerdo con esta divulgación reducen la actividad locomotora a aproximadamente el 26 % o menos, cuando la actividad locomotora se mide en un ensayo descrito en el presente documento y la actividad locomotora se expresa como el % del medio de control y el medio de control es solución salina.

El término "aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, significa una proximidad razonable al valor numérico indicado, tal como más o menos el 10 %.

El aumento de la actividad locomotora es una característica distintiva de los psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína, y puede utilizarse como predictor de una posible probabilidad de abuso. La afinidad significativa del compuesto de referencia por DAT se correlaciona bien con el aumento observado en la actividad locomotora. (Tabla 1).

Tabla 1: Efectos de los compuestos divulgados en el presente documento sobre la actividad locomotora en ratas que no han recibido tratamiento previo.

Ejemplo	11 $\mu\text{mol/kg}$ (% del medio de control ^a)	33 $\mu\text{mol/kg}$ (% del medio de control ^a)	100 $\mu\text{mol/kg}$ (% del medio de control ^a)
Compuesto de referencia*	132 \pm 10	108 \pm 23	323 \pm 50**
Ejemplo 1A	135 \pm 17	163 \pm 17*	121 \pm 23
Ejemplo 2	66 \pm 8**	57 \pm 5***	21 \pm 5***
Ejemplo 3	114 \pm 18	71 \pm 26	44 \pm 8*
Ejemplo 39	132 \pm 14	103 \pm 18	78 \pm 19
Ejemplo 52B	93 \pm 15	30 \pm 5*	46 \pm 8
Ejemplo 52C	128 \pm 25	74 \pm 24	73 \pm 15

^a Grupo control tratado con solución salina,
 *Compuesto de referencia: ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina.

Los animales se colocaron en los medidores de motilidad inmediatamente después de la administración del fármaco y se registró la actividad locomotora durante 60 minutos (recuentos/60 min). Los resultados se presentan como el porcentaje del medio de control. La significación estadística se evaluó mediante la prueba de la *t* de Student (bilateral) frente a los controles. * indica $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 5$.

Prueba *in vivo*: Neuroquímica

Después de las sesiones de actividad conductual, las ratas fueron decapitadas, y rápidamente les extrajeron el cerebro y lo colocaron en una placa de Petri helada. Los cerebros se diseccionaron en una parte derecha y una izquierda, de las cuales la parte derecha se analizó en busca de sustancias neuroactivas con HPLC y la parte izquierda se analizó en busca de expresión genética. Se diseccionaron y congelaron el prosencéfalo límbico, el cuerpo estriado, la corteza frontal, el hipocampo y las partes hemisféricas restantes de cada rata. Posteriormente se analizó cada parte del cerebro con respecto a su contenido de monoaminas y sus metabolitos.

Las sustancias transmisoras de monoaminas (NA (noradrenalina), DA (dopamina), 5-HT (serotonina)), así como un ácido correspondiente, (DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético), se cuantificaron en homogeneizados de tejido cerebral mediante separaciones por HPLC y detección electroquímica.

El método analítico se basa en dos separaciones cromatográficas específicas de aminas o ácidos. Dos sistemas cromatográficos comparten un autoinyector común con una válvula de 10 tomas y dos bucles de muestra para inyección simultánea en los dos sistemas. Ambos sistemas están equipados con una columna de fase inversa (Luna C18 (2), dp 3 μm , 50*2 mm d.i., Phenomenex) y la detección electroquímica se logra en dos potenciales en electrodos de carbón vítreo (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). El efluente de la columna se conduce a través de una conexión en T a la celda de detección o a una salida de residuos. Esto se logra mediante dos válvulas solenoides, que bloquean la salida de residuos o del detector. Al evitar que el frente cromatográfico llegue al detector, se logran mejores condiciones de detección. La fase móvil acuosa (0,4 ml/min) para el sistema ácido contiene ácido cítrico 14 mM, citrato de sodio 10 mM, 15 % (v/v) de metanol y EDTA 0,1 mM. Los potenciales de detección relativos a la referencia Ag/AgCl son 0,45 y 0,60 V. La fase móvil acuosa de apareamiento iónico (0,5 ml/min) para el sistema de aminas contiene ácido cítrico 5 mM, citrato de sodio 10 mM, 9 % (v/v) de metanol, 10,5 % (v/v) de MeCN, ácido decanosulfónico 0,45 mM y EDTA 0,1 mM. Los potenciales de detección relativos a la referencia Ag/AgCl son 0,45 y 0,65 V.

Se ha demostrado que los compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles de DOPAC con una preferencia regional por la corteza (Tabla 2).

Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en la corteza hasta aproximadamente el 120 % del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el medio de control es el tratamiento con solución salina. Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en la corteza hasta aproximadamente el 200 % del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el medio de control es el tratamiento con solución salina. Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en la corteza hasta aproximadamente el 230 % del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el medio de control es el tratamiento con solución salina. Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en la corteza hasta aproximadamente el 300 % del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el

medio de control es el tratamiento con solución salina. Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en el cuerpo estriado hasta aproximadamente el 200 % o aproximadamente el 300 % del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el medio de control es el tratamiento con solución salina. Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en la corteza hasta aproximadamente el 300 % del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el medio de control es el tratamiento con solución salina. Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en la corteza hasta aproximadamente el 300 % o más del medio de control, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$ y en donde el medio de control es el tratamiento con solución salina.

Algunos de los compuestos de esta divulgación aumentan los niveles de DOPAC en el cuerpo estriado y la corteza, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$. Algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre los niveles de DOPAC en el cuerpo estriado o la corteza, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$. Algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre los niveles de DOPAC en el cuerpo estriado y la corteza, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$. Algunos de los compuestos de esta divulgación no tienen efecto sobre los niveles de DOPAC en el cuerpo estriado y/o la corteza, sin embargo, aumentan los niveles de DOPAC en el cuerpo estriado y/o la corteza en comparación con el compuesto de referencia ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina, cuando se mide en un ensayo divulgado en el presente documento, en donde la concentración de cada compuesto probado es 100 $\mu\text{mol/kg}$.

Tabla 2: Efectos sobre los niveles tisulares de DOPAC en dos regiones cerebrales diferentes después de la administración subcutánea a ratas (100 $\mu\text{mol/kg}$)

Compuesto	DOPAC en cuerpo estriado \pm ETM (% del medio de control ^a)	DOPAC en corteza \pm ETM (% del medio de control ^a)
Compuesto de referencia*	89 \pm 2,5	86 \pm 5,6
Ejemplo 1A	53 \pm 2***	300 \pm 26***
Ejemplo 2	96 \pm 4	121 \pm 5,6
Ejemplo 3	158 \pm 3,4***	201 \pm 11 ***
Ejemplo 39	247 \pm 13***	191 \pm 18**
Ejemplo 52B	72 \pm 1,7***	229 \pm 4,6***
^a Grupo control tratado con solución salina.		
*Compuesto de referencia: ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina.		

Cada compuesto o solución salina (control) indicado en la tabla anterior se administró por vía subcutánea (s.c.) 65 min antes de sacrificar los animales. Los resultados de DOPAC se presentan como porcentaje del medio de control \pm ETM (error típico de la media). La significación estadística se evaluó mediante la prueba de la *t* de Student (bilateral) frente a los controles. * indica $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, $n = 5$.

Prueba *in vivo*: Biodisponibilidad oral

Los experimentos se realizan 48 horas después de la implantación de catéteres arteriales y venosos. El compuesto de prueba se administra por vía oral a 12,5 $\mu\text{mol/kg}$ o por vía intravenosa a 5 $\mu\text{mol/kg}$ usando catéteres venosos, $n = 3$ por grupo. Luego se toman muestras de sangre arterial durante seis horas a los 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 y, 360 minutos después de la administración del compuesto de prueba. La biodisponibilidad oral se calculó como la proporción del ABC (área bajo la curva) obtenida después de la administración oral con respecto al ABC obtenida después de la administración intravenosa para cada rata. El parámetro ABC se calculó de la siguiente manera:

ABC: el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el punto temporal cero hasta la última concentración medida ($C_{\text{última}}$), que se calcula mediante el método trapezoidal logarítmico/lineal.

Los niveles del compuesto de prueba se miden mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) (Hewlett-Packard 1100MSD Series). El módulo de LC-MS incluye un sistema de bomba cuaternaria, desgasificador de vacío, muestreador automático con termostato, compartimento de columna termostregulada, detector de matriz de diodos y cámara de pulverización API-ES. El tratamiento de datos se realizó con un sistema HP ChemStation rev.A.06.03. Configuración del instrumento: Modo MSD: Polaridad MSD de monitoreo de iones seleccionados (SIM): Temperatura positiva del gas: gas de secado a 350 °C: 13,0 l/min de gas nebulizador: 446,062 kPa (50 psig) de voltaje capilar: Voltage del fragmentador de 5000 V: 70 V

Columna analítica: ACE EXCEL 3 C18-PFP (3,0*100 mm, 3,0 µm) a 20 °C. La fase móvil fue ácido acético (0,03 %) (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). El caudal de la fase móvil fue de 0,5 ml/min. La elución se inició con un 5 % de disolvente B, luego aumentando la linealidad hasta el 70 % durante 7 min.

5

Procedimiento de extracciones:

se mezclan 100 µl de muestras de plasma con 400 µl de ACN que contienen patrón interno. Después de mezclar, las muestras se centrifugan 10 min, 4 °C, 14000 rpm. Los sobrenadantes se transfieren a otros tubos y se evaporan bajo una corriente de nitrógeno. Luego se disolvió el residuo en 150 µl de HAc al 0,1 %, se centrifugó y se transfirió a viales de vidrio de 100 µl para análisis LC-MS (se inyectaron 10 µl). Se controló el ion selectivo (MH⁺). Se prepara una curva patrón en el intervalo de 1 a 500 pmol añadiendo cantidades apropiadas de compuestos de prueba a muestras de plasma en blanco.

10

15 Ensayo *in vitro*: Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos de rata

Los microsomas hepáticos de rata macho (RLM) combinados (20 mg/ml) se compraron de BD Bioscience (n.º 452501). Se compraron microsomas hepáticos de perro macho (DLM) combinados (20 mg/ml) de BD Bioscience (n.º 452601).

20

Los microsomas hepáticos humanos (HLM) combinados (20 mg/ml) se compraron de BD Bioscience (n.º 452161). Se mezclaron 1 µl de sustancia de ensayo 0,2 o 1 mM diluida en agua, y 10 µl de 20 mg/ml de microsomas hepáticos de rata con 149 µl de tampón 1 a 37 °C y se inició la reacción añadiendo 40 µl de 4,1 mg/ml de NADPH. Después de 15 o 60 minutos de incubación a 37 °C en un bloque calefactor (LAB-LINE, calentador MULTI-BLOK o lab4you, agitador térmico TS-100 a 700 rpm) la reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de acetonitrilo puro. Luego se eliminó la precipitación de proteínas rechazando el sedimento después de centrifugación a 10.000 g durante 10 minutos (Heraeus, Biofuge fresco) a 4 °C. El compuesto de prueba se analizó usando HPLC-MS (Hewlett-Packard 1100MSD Series) con una columna Zorbax SB-C18 (2,1 x 150 mm, 5 µm) usando ácido fórmico al 0,03 % y acetonitrilo como fase móvil (gradiente) o un ACE EXCEL 3 C18-PFP (3,0*100 mm, 3,0 µm) usando ácido acético al 0,03 % y acetonitrilo como fase móvil (gradiente). El recambio de 15 minutos se calculó como la fracción del compuesto de prueba eliminado después de 15 minutos, expresado en porcentaje de niveles de 0 min, es decir, 100*[compuesto de prueba conc. a 0 min - concentración a 15 min]/conc. a los 0 min. Los protocolos de incubación con microsomas hepáticos están referidos en Crespi CL y Stresser DM, J Pharm Tox Meth, 2000, 44; 325-31 y Renwick AB *et al.*, Xenobiotica, 2001, 31(4); 187-204.

25

30

35 Microdiálisis

A lo largo de los experimentos se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 280 y 320 g. Antes del experimento los animales fueron alojados en grupos, máximo cinco animales en cada jaula, con libre acceso a agua y alimentos. Los animales se alojaron al menos una semana antes de la cirugía y su uso en los experimentos.

40

Una versión modificada (Waters *et al.*, J Neural Transm Gen Sect, 1994, 98(1); 39-55) de la sonda en forma de I (Santiago y Westerink, N-S Arch Pharmacol, 1990, 342; 407-14) con el copolímero de poliacrilonitrilo/metilsulfonato de sodio AN69 (HOSPAL; o.d.i.d. 310/220 µm: membrana de diálisis (Gambro, Lund, Suecia) se utilizó en los experimentos de microdiálisis. En el cuerpo estriado dorsal, se utilizaron sondas con una longitud expuesta de 3 mm de membrana de diálisis y en la corteza prefrontal la longitud correspondiente fue de 2,5 mm. Las ratas fueron operadas bajo anestesia por inhalación de isoflurano mientras estaban montadas en un instrumento estereotáxico Kopf. Las coordenadas se calcularon en relación con bregma; cuerpo estriado dorsal AP + 1,0, ML ± 2,6, DV 6,2; corteza PF, AP + 3,2, ML ± 1,2, DV -4,0 8°, de acuerdo con Paxinos y Watson (Nueva York, Academic Press, 1986; Figura 8 y Figura 14). La sonda de diálisis se colocó en un orificio de trépano bajo guía estereotáxica y se cementó con cemento dental de fosfatina (DAB Dental).

45

50

Las ratas se alojaron individualmente en jaulas durante 48 h antes de los experimentos de diálisis, permitiéndoles recuperarse de la cirugía y minimizando el riesgo de interacciones farmacológicas con los anestésicos durante los siguientes experimentos. Durante este período las ratas tuvieron libre acceso a comida y agua. El día del experimento, las ratas se conectaron a una bomba de microperfusión mediante un conector giratorio y se las volvió a colocar en la jaula, donde podían moverse libremente dentro de sus confinamientos. El medio de perfusión era una solución de Ringer que contenía (en mmol/l): NaCl; 140, CaCl₂; 1,2, KCl; 3,0, MgCl₂; 1,0 (Moghaddam y Bunney. Neurochem., 1989, 53; 652-4). La bomba se ajustó a una velocidad de perfusión de 2 µl/min y se recogieron 40 µl de volumen de muestra cada 20 minutos.

55

60

Las ratas fueron perfundidas durante al menos 40 minutos antes de que comenzara el muestreo. Se recolectaron cinco fracciones de cada 20 min y las tres últimas se utilizaron para el establecimiento del valor basal. Después de la recolección de fracciones basales, comenzó la exposición farmacológica al experimento de diálisis. Los compuestos de prueba se administraron mediante inyección (s.c.) en un volumen de 5 ml/kg, con 0,9 % de NaCl (solución salina) como vehículo.

65

El método analítico se basó en dos separaciones cromatográficas específicas de aminas o ácidos. Dos sistemas cromatográficos compartían un autoinyector común con una válvula de 10 tomas y dos bucles de muestra para inyección simultánea en los dos sistemas.

Los ácidos se separaron mediante cromatografía de fase inversa mientras que las aminas se separaron mediante cromatografía de apareamiento iónico de fase inversa precedida por una separación de fase inversa en una configuración de cambio de columna. Se utilizaron tres columnas de separación (Luna C18 (2), dp 3 µm, 2 mm i.d., Phenomenex) de diferentes longitudes. La detección electroquímica se realizó en electrodos de carbón vítreo (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.)

La fase móvil acuosa (0,6 ml/min) para el sistema ácido contenía ácido cítrico (40 mM, hidrogenofosfato dipotásico 10 mM, 8-11 % (v/v) de metanol y EDTA 0,1 mM. La longitud de la columna fue de 30 mm y el potencial de detección en relación con la referencia de Ag/AgCl fue de 0,74 V.

La fase móvil acuosa de apareamiento iónico (0,4 ml/min) para el sistema de amina contenía ácido cítrico 5 mM, citrato de sodio 10 mM, 9 % (v/v) de acetona, 3% (v/v) de tetrahidrofurano, ácido dodecanosulfónico 0,025 mM y EDTA 0,1 mM. La longitud de la columna era de 50 mm y la columna anterior era de 20 mm. Los potenciales de detección relativos a Ag/AgCl fueron 0,45 y 0,65 V. La fase móvil acuosa para la separación de fase inversa acoplada fue idéntica a la fase móvil de apareamiento iónico, excepto que no se añadió ácido dodecanosulfónico.

Después del experimento, las ratas fueron desacopladas de la bomba de perfusión, sacrificadas con pentobarbital veterinario y decapitadas. Se extrajeron los cerebros de rata rápidamente y se almacenaron a -20 °C durante aproximadamente 30 minutos antes de la posterior inspección de la ubicación de la sonda. El Comité de Ética Animal de Gotemburgo, Suecia, aprobó los procedimientos aplicados en estos experimentos.

Análisis de los datos: solo se incluyeron en los análisis estadísticos los resultados de las ratas con sondas de diálisis correctamente colocadas, según se verificó mediante examen visual del tejido cerebral *post mortem*. Los valores basales previos al fármaco para cada analito y región se calcularon promediando los niveles medidos en tres fracciones consecutivas recogidas inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo. A continuación, se calculó el contenido de monoaminas en el dializado en cada punto temporal tras la administración como el porcentaje de los niveles basales. A continuación, se promediaron los datos de todas las ratas, para cada punto temporal. En las tablas presentadas en el presente documento, se muestran los aumentos máximos observados tras la dosificación, es decir, el valor máximo de los porcentajes medios del momento basal anterior al fármaco. También se indica en las tablas el número de ratas utilizadas para el cálculo de los porcentajes medios de cada analito y región.

Mediante microdiálisis cerebral *in vivo*, se ha demostrado que los compuestos descritos en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina y noradrenalina (norepinefrina) con una preferencia regional por la corteza frontal (CF) sobre el cuerpo estriado (Stri). En algunos casos, la serotonina también aumenta en todas las regiones cerebrales (Tabla 3). Algunos de los compuestos de la presente divulgación han mostrado y aumentan el nivel de dopamina y noradrenalina extracelulares en la corteza frontal o en el cuerpo estriado, o en ambos, además de la afinidad reducida por SERT, NET y/o DAT en comparación con el grupo de control tratado con solución salina. Algunos de los compuestos de la presente divulgación han mostrado y aumentan el nivel de dopamina y noradrenalina extracelulares en la corteza frontal o en el cuerpo estriado, o en ambos, además de la afinidad reducida por SERT, NET y/o DAT en comparación con el grupo de control tratado con solución salina, en el que el SERT, Los niveles NET y/o DAT son inferiores a los del compuesto de referencia: ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina.

Algunos de los compuestos de la presente divulgación han mostrado y aumentan el nivel de dopamina y noradrenalina extracelulares en la corteza frontal o en el cuerpo estriado, o en ambos, además de la afinidad reducida por SERT, NET y/o DAT en comparación con el grupo de control tratado con solución salina, en el que el SERT, Los niveles NET y/o DAT están entre menos del 0 % y hasta el 60 % en relación con los controles, lo que es inferior al compuesto de referencia: niveles de ácido clorhídrico de 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina de entre aproximadamente el 89 y aproximadamente el 95 % con respecto a los controles.

Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado (Stri) hasta entre aproximadamente el 100 % y aproximadamente el 150 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado (Stri) hasta entre aproximadamente el 150 % y aproximadamente el 220 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado (Stri) hasta aproximadamente el 220 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado (Stri) hasta aproximadamente el 220 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en el cuerpo estriado (Stri) hasta

la corteza frontal (CF) hasta entre aproximadamente el 400 % y el 800 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento.

- 5 Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en la corteza frontal (CF) hasta entre aproximadamente el 800 % y el 1000 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento.

- 10 Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en la corteza frontal (CF) hasta entre aproximadamente el 1000 % y el 1400 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en la corteza frontal (CF) hasta entre aproximadamente el 1400 % y el 2000 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos descritos en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en la corteza frontal (CF) hasta entre aproximadamente el 2000 % y el 3600 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento.

- 20 Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en la corteza frontal (CF) hasta aproximadamente el 3600 % en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento. Algunos compuestos divulgados en el presente documento aumentan los niveles extracelulares de dopamina en la corteza frontal (CF) hasta aproximadamente el 3600 % o más en relación con los grupos de control tratados con solución salina cuando se miden de acuerdo con los ensayos divulgados en el presente documento.

25

Tabla 3: Efecto máximo en comparación con los valores basales (porcentaje de control \pm ETM) a 50 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.

Compuesto	NA en Stri (% del control) \pm ETM	DA en Stri (% del control) \pm ETM	5-HT en Stri (% del control) \pm ETM	NA en CF (% del control) \pm ETM	DA en CF (% del control) \pm ETM	5-HT en CF (% del control) \pm ETM
Compuesto de referencia**	987 \pm 425	136 \pm 48	1326 \pm 13	2252 \pm 687	1023 \pm 141	682 \pm 14
Ejemplo 1A	155 \pm 33 ^a	155 \pm 9,6 ^a	217 \pm 21 ^a	2089 \pm 530	1584 \pm 70 ^a	207 \pm 49 ^a
Ejemplo 2		134 \pm 13 ^a	202 \pm 5,6 ^a	1415 \pm 267 ^a	600 \pm 5,8 ^a	160 \pm 32 ^a
Ejemplo 3		196 \pm 22 ^a	197 \pm 80 ^a	3642 \pm 168 ^a	735 \pm 18 ^a	205 \pm 78 ^a
Ejemplo 10		126 \pm 10 ^a	1073 \pm 557 ^a	799 \pm 137 ^a	466 \pm 161 ^a	709 \pm 139 ^a
Ejemplo 20		146 \pm 4 ^a	141 ^b	1077 \pm 203 ^a	441 \pm 35 ^a	164 \pm 36 ^a
Ejemplo 38	306 \pm 146 ^a	203 \pm 8 ^a	205 \pm 20 ^a	422 \pm 102 ^a	467 \pm 20 ^a	148 \pm 12 ^a
Ejemplo 39	334 \pm 10 ^b	218 \pm 18 ^a	281 ^b	414 ^b	359 ^b	256 ^b
Ejemplo 49	353 ^b	135 \pm 2 ^a	573 \pm 1 ^a	862 \pm 437 ^a	391 \pm 131 ^a	1234 \pm 105 ^a
Ejemplo 50		139 \pm 20 ^a	574 \pm 45 ^a	1516 \pm 292 ^a	787 \pm 131 ^a	752 \pm 235 ^a
Ejemplo 51	475 ^b	144 \pm 4 ^a	663 \pm 63 ^a	910 \pm 389 ^a	389 \pm 134 ^a	998 \pm 470 ^a
Ejemplo 52B***	151 ^b	120 \pm 6 ^c	146 \pm 18 ^a	968 \pm 176 ^c	638 \pm 106 ^c	213 \pm 86 ^a
Ejemplo 52C	196 \pm 26 ^a	147 \pm 6 ^a	1053 \pm 572 ^a	1850 \pm 216 ^a	2138 \pm 65 ^a	424 \pm 119 ^a

^an = 2, ^bn = 1, ^cn = 3
 *Comparado con el momento basal
 **Compuesto de referencia: ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina.
 ***Dosis de 16,7 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.

Análisis de ARNm

- 30 Los animales fueron sacrificados 60 minutos después de la inyección de los fármacos por decapitación y los cerebros fueron diseccionados en cuatro áreas diferentes: sistema límbico (que contiene el núcleo *accumbens*, la mayor parte del bulbo olfativo, *ventral pallidum*), cuerpo estriado, corteza frontal, hipocampo y el resto de la corteza.

- 35 El ARN total se preparó mediante el método del isotiocianato de guanidina (Chomczynski P and Sacchi N, Anal Biochem, 1987, 162(1); 156-9). Los sedimentos de ARN se disolvieron en agua exenta de ribonucleasa y se almacenaron a -80 °C. La concentración de la muestra se determinó espectrofotométricamente mediante un NanoDrop ND1000 (Saveen Werner). Se midieron un número indicador de calidad y un número de integridad de ARNr con un Experion (Bio-rad).

- 40 Se realizó una transcripción inversa de dos etapas utilizando un kit SuperScript III (Invitrogen). Se transcribió inversamente 1 μg de ARN total con 5 μl de mezcla de reacción 2XRT, 1 μl de mezcla de enzimas de transcripción

inversa, en un volumen total ajustado a 10 µl con agua tratada con DEPC. Se añadió 1 U de ribonucleasa H de *E. coli*. El ADNc se diluyó 40 veces y se almacenó a -20 °C.

Se amplificaron tres secuencias (un gen de interés y dos genes de referencia) juntas en una reacción de PCR triple. Para mediciones de PCR en tiempo real: se amplificaron 5 µl de la reacción de ADNc en una mezcla de reacción de 20 µl que contenía 10 µl de PerfeCta Multiplex qPCR Supremix (Quanta, VWR), 3,5 µl de agua exenta de ribonucleasa, 0,15 µM de cada cebador y 0,1 µM de cada sonda. La PCR en tiempo real se midió en CFX96 (Bio-rad) utilizando las siguientes configuraciones para todos los genes: preincubación de 3 minutos a 95 °C seguida de 40 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 15 s, hibridación y elongación a 60 °C durante 1 minuto.

Los genes de referencia son HPRT y ciclofilina.

Un estudio genético humano reciente (Landgren *et al.*, 2012) ha demostrado que una variante de secuencia particular en la UTR de 3' del ARNm de Arc (proteína asociada al citoesqueleto regulada por actividad) conduce a una menor probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que algunos de los compuestos divulgados en el presente documento aumentan el ARNm de Arc en el cuerpo estriado y la corteza frontal y algunos con preferencia regional por la corteza frontal (Tabla 3).

Algunos compuestos de esta divulgación no tienen ningún efecto sobre los niveles de Arc en el cuerpo estriado o la corteza frontal en comparación con el grupo de control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación no tienen ningún efecto sobre los niveles de Arc en el cuerpo estriado en comparación con el grupo de control; sin embargo, aumentan los niveles de Arc en la corteza frontal, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina.

Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en el cuerpo estriado en relación con el grupo de control hasta aproximadamente el 140 % del grupo control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en el cuerpo estriado con respecto al grupo de control hasta aproximadamente el 150 % del grupo de control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en el cuerpo estriado en relación con el grupo de control hasta aproximadamente el 150 % o más del grupo control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina.

Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en la corteza frontal en relación con el grupo de control hasta aproximadamente el 150 % del grupo de control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en la corteza frontal en relación con el grupo de control hasta aproximadamente el 150 % a aproximadamente el 200 % del grupo de control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en el cuerpo estriado en relación con el grupo de control hasta aproximadamente el 240 % del grupo control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en el cuerpo estriado con respecto al grupo de control hasta aproximadamente el 240 % del grupo de control, cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en donde la concentración de cada compuesto probado fue de 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina. Algunos compuestos de esta divulgación aumentan el nivel de Arc en el cuerpo estriado en relación con el grupo de control hasta aproximadamente el 240 % del grupo de control o más cuando los niveles de Arc se midieron en un ensayo divulgado en el presente documento, y en el presente documento la concentración de cada compuesto probado fue 33 µmol/kg y el grupo de control se trató con solución salina.

Algunos de los compuestos de la presente invención muestran un mayor nivel de ARNm de Arc además de la disminución informada de la afinidad por SERT, NET y/o DAT en relación con el grupo de control. Algunos de los compuestos de la presente invención muestran un nivel aumentado de ARNm de Arc además de la actividad locomotora disminuida o sin cambios informada en relación con el grupo de control. Algunos de los compuestos de la presente invención muestran un nivel aumentado de ARNm de Arc además de la actividad locomotora disminuida o sin cambios informada y/o de la afinidad disminuida informada por SERT, NET y/o DAT, en relación con el grupo de control.

Tabla 4: Efectos sobre los niveles tisulares de Arc en dos regiones cerebrales diferentes después de la administración subcutánea a ratas (33 μ mol/kg).

Compuesto	Arc en cuerpo estriado (% del medio de control ^a) \pm ETM	Arc en corteza frontal (% del medio de control ^a) \pm ETM
Ejemplo 1A	149 \pm 11*	236 \pm 9***
Ejemplo 2	104 \pm 12	96 \pm 20
Ejemplo 3	141 \pm 9,0**	149 \pm 11**
Ejemplo 52B	106 \pm 7,1	148 \pm 6,9**
^a Grupo de control tratado con solución salina.		

Los compuestos y la solución salina (control) como se ha indicado anteriormente se administraron s.c. 65 min antes de sacrificar los animales. Los resultados se presentan como porcentaje del medio de control \pm ETM. La significación estadística se evaluó mediante la prueba de la *t* de Student (bilateral) frente a los controles. * indica $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, n = 5, *** $p < 0,001$, n = 5.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 Las secuencias de cebador y sonda son las siguientes para la medición de arc:

Gen regulado por actividad (Arc) (número de acceso U19866)

15 Sentido: 5'- GGA GTT CAA GAA GGA GTT TC-3' (SEQ ID NO: 1)
 Antisentido: 5'- CCA CAT ACA GTG TCT GGT A -3' (SEQ ID NO: 2)
 Sonda: CCG CTT ACG CCA GAG GAA CT (SEQ ID NO:3)
 Colorante: Inactivador FAM 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 149

20 *Hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT) (número de acceso AF001282)*

25 Sentido: 5'- AGG GAT TTG AAT CAT GTT TG -3' (SEQ ID NO: 4)
 Antisentido: 5'- CTG CTA GTT CTT TAC TGG C -3' (SEQ ID NO: 5)
 Sonda: TGT AGA TTC AAC TTG CCG CTG TC (SEQ ID NO: 6)
 Colorante: Inactivador HEX 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 121

Ciclofilina A (ciclo) (número de acceso M19533)

30 Sentido: 5'- CTG GAC CAA ACA CAA ATG-3' (SEQ ID NO: 7)
 Antisentido: 5'- ATG CCT TCT TTC ACC TTC -3' (SEQ ID NO: 8)
 Sonda: TTG CCA TCC AGC CAC TCA GT (SEQ ID NO: 9)
 Colorante: Inactivador rojo Texas 5': BHQ2 3'
 Tamaño del producto: 100

35 Las secuencias de cebador y sonda son las siguientes para medir bdnf, cfos, gad, gluc, penk:

Factor neurotrófico derivado del cerebro (bdnf) (número de acceso NM_012513)

40 Sentido: 5'- AAA TTA CCT GGA TGC CGC AAA C-3' (SEQ ID NO: 10)
 Antisentido: 5'- TGT GAC CCA CTC GCT AAT ACT G-3' (SEQ ID NO: 11)
 Sonda: CAC ACA CGC TCA GCT CCC CAC GG (SEQ ID NO: 12)
 Colorante: Inactivador FAM 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 106

45 *Protooncogén de Rattus norvegicus (c-fos) (número de acceso DQ089699)*

50 Sentido: 5'- CAG AGC ATC GGC AGA AGG-3' (ref N Zoric) (SEQ ID NO: 13)
 Antisentido: 5'- AGT TGA TCT GTC TCC GCT TGG-3' (SEQ ID NO: 14)
 Sonda: TCT GTC AGC TCC CTC CTC CGA TTC CG (SEQ ID NO: 15)
 Colorante: Inactivador FAM 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 155

Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD 67) (número de acceso 34445)

Sentido: 5'-CTG TTT ATG GAG CGT TTG ATC C-3' (SEQ ID NO: 16)
 Antisentido: 5'-GAC TGA GAC TGA CCT TTC TAT G-3' (SEQ ID NO: 17)
 Sonda: GAC TGA ATT GGC CCT TTC TAT G (SEQ ID NO: 18)
 Colorante: Inactivador FAM 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 153

Glutamato deshidrogenasa (glud) (número de acceso NM_012570)

Sentido: 5'-AGC CTC TCC TTC CCC ATC C-3' (SEQ ID NO: 19)
 Antisentido: 5'-CGC CTT CAC CTC ATC CAC AC-3' (SEQ ID NO: 20)
 Sonda: AGC ACA GCC AGC ACC GCA CGC (SEQ ID NO: 21)
 Colorante: Inactivador FAM 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 141

Preproencefalina (penk) (número de acceso NM_017139.1)

Sentido: 5'-CAT GTG CTG CTT GTG CTG T-3' (SEQ ID NO: 22)
 Antisentido: 5'-CAG TTG GGT TCA CGG GTT T-3' (SEQ ID NO: 23)
 Sonda: TGC CCT CGT GGT CTG GAT AAC TGC (SEQ ID NO: 24)
 Colorante: Inactivador FAM 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 228

Hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT) (número de acceso AF001282)

Sentido: 5'-GGC CAG ACT TTG TTG GAT TTG-3' (SEQ ID NO: 25)
 Antisentido: 5'-CCG CTG TCT TTT AGG CTT TG-3' (SEQ ID NO: 26)
 Sonda: TTT CCA CTT TCG CTG ATG ACA CAA ACA T (SEQ ID NO: 27)
 Colorante: Inactivador HEX 5': BHQ1 3'
 Tamaño del producto: 144

Ciclofilina A (ciclo) (número de acceso M19533)

Sentido: 5'-GTC TCT TTT CGC CGC TTG CT-3' (SEQ ID NO: 28)
 Antisentido: 5'-TCT GCT GTC TTT GGA ACT TTG TCT G-3' (SEQ ID NO: 29)
 Sonda: ATG GTC AAC CCC ACC GTG TTC TTC GAC A (SEQ ID NO: 30)
 Colorante: Inactivador rojo Texas 5': BHQ2 3'
 Tamaño del producto: 127

Los productos de PCR correctos se confirman mediante electroforesis en gel de agarosa (2 %). Los productos de PCR se purifican con el kit de purificación de PCR de Qiagen (Valencia, CA, EE. UU.). Todos los genes están secuenciados en MWG, Alemania. Las cantidades de gen de interés se normalizan con los dos genes de referencia HPRT y ciclofilina A con la ecuación delta-delta CT.

Ensayo y datos de unión *in vitro*

La afinidad de unión de los compuestos descritos en el presente documento se determinó mediante ensayos de unión competitiva similares a los descritos en las referencias mencionadas a continuación, para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el radioligando cuando se une a un transportador o receptor.

Transportador humano 5-HT (la medición se realizó como se describe en Tatsumi, M., Jansen, K., Blakely, R. D. y Richelson, E. (1999), Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters, Eur. J. Pharmacol.

368: 277.)

Se incuban homogeneizados de membrana celular (12 µg de proteína) durante 60 min a 22 °C con [3H]imipramina 2 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 120 mM, KCl 5 mM y BSA al 0,1 %.

La unión no específica se determina en presencia de imipramina 10 µM.

Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con PEI al 0,3 % y se enjuagan varias veces con un tampón enfriado con hielo que contiene Tris-HCl 50 mM y NaCl 150 mM utilizando un recolector de células de 96 muestras (Unifiltro, Packard). Los filtros se secan y luego se cuenta la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control.

Transportador de noradrenalina humana (la medición se realizó como se describe en Pacholczyk, T., Blakely, R.D. y Amara, S. G. (1991), Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter, *Nature*, 350: 350)

Se incuban homogeneizados de membrana celular (20 µg de proteína) durante 120 min a 4 °C con [3H]nisoxetina 1 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 120 mM y KCl 5 mM. La unión no específica se determina en presencia de desipramina 1 µM. Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con PEI al 0,3 % y se enjuagan varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo usando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secan y luego se cuenta la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control.

Transportador de dopamina humana (la medición se realizó como se describe en Pristuba, Z. B., Wilson, J. M., Hoffman, B. J., Kish, S. J. y Nisnik, H. B. (1994), Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [3H]WIN 35,428 and [3H]GBR 12,935 binding, *Mol. Pharmacol.*, 45: 125)

Se incuban homogeneizados de membrana celular (20 µg de proteína) durante 120 min a 4 °C con [3H]BTCP 4 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y NaCl 100 mM. La unión no específica se determina en presencia de BTCP 10 µM. Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con PEI al 0,3 % y se enjuagan varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo usando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secan y luego se cuenta la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control.

Receptor adrenérgico alfa 2A humano (la medición se realizó como se describe en Langin, D., Lafontan, M., Stilling, M. R. y Paris, H. (1989), [3H]RX821002: a new tool for the identification of alpha2A-adrenoceptors, *Eur. J. Pharmacol.* 167: 95.)

Se incubaron homogeneizados de membrana celular (48 µg de proteína) durante 60 minutos a 22 °C con [3H]RX 821002 1 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 2 mM y EDTA 1 mM. La unión no específica se determinó en presencia de (-)-epinefrina 100 µM. Después de la incubación, las muestras se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con PEI al 0,3 % y se enjuagan varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo usando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secaron y luego se contó la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control.

Receptor adrenérgico alfa 2 no selectivo (radioligando antagonista). Se incubaron homogeneizados de membrana (rata) de corteza cerebral (160 µg de proteína) durante 60 min a 22 °C con [3H]RX 821002 0,5 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 2 mM y EDTA 1 mM. La unión no específica se determinó en presencia de (-)-epinefrina 100 µM. Después de la incubación, las muestras se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con PEI al 0,3 % y se enjuagan varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo usando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secaron y luego se contó la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard). Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control. El compuesto patrón de referencia fue la yohimbina, que se probó en cada experimento en varias concentraciones para obtener una curva de competitividad a partir de la cual se calculó su CI₅₀.

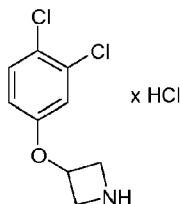
Tabla 5: Porcentaje de inhibición de ensayos de unión de radioligandos utilizando células que expresan transportadores y receptores humanos

Cada compuesto se probó en una única concentración a 1,0 E-5 M y por duplicado. Los valores informados son valores medios.

La Tabla 5 muestra datos de prueba de diferentes ensayos de unión de radioligandos para algunos de los compuestos de la invención, así como para un compuesto estructuralmente relacionado en la técnica anterior nombrado en la Tabla 5 como compuesto de referencia. Dicho compuesto se describe en el documento WO 2004/113297, donde se afirma que es útil como inhibidor de la recaptación de neurotransmisores de monoamina. El nombre IUPAC del compuesto de referencia es sal de ácido clorhídrico de 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina y su estructura se muestra a continuación.

(continuación)

Ejemplo	SERT (h) (% de inhibición)	NET (h) (% de inhibición)	DAT (h) (% de inhibición)
1A	59 %	37 %	49 %
2	12 %	25 %	12 %
3	11 %	25 %	10 %
10	29 %	-2 %	15 %
20	6 %	10 %	25 %
38	-11 %	6 %	11 %
39	1,5 %	11 %	17 %
43	-7,6 %	-1 %	11 %
49	10 %	6 %	12 %
50	28 %	3 %	17 %
51	25 %	5 %	10 %
52C	29 %	25 %	25 %
Compuesto de referencia*	92 %	84 %	79 %



5 Tal como se puede observar a partir de la Tabla 5, las afinidades de unión de los compuestos de la invención en cada uno de los diferentes transportadores de monoaminas (SERT, NET, DAT) son mucho más bajas que aproximadamente el 75 % mientras que el compuesto de referencia se une con una afinidad superior a aproximadamente el 75 % en los tres transportadores de monoaminas (SERT, NET, DAT).

10 Tabla 6: Valores de Cl_{50} para el Ejemplo 1 y el compuesto de referencia sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina empleando ensayos de unión de radioligandos utilizando células que expresan transportadores y receptores humanos

En otro estudio de unión que emplea los mismos ensayos para los tres transportadores de monoaminas como se ha descrito anteriormente en el presente documento, se ensayó uno de los compuestos de la invención (Ejemplo 1A) a diferentes concentraciones para obtener curvas de dosis-respuesta. Por otro lado, el compuesto de referencia mencionado anteriormente se probó en los mismos ensayos a diferentes concentraciones y los valores de Cl_{50} de ambos compuestos se presentan en la Tabla 6.

Ejemplo	Cl_{50} de SERT (h)	Cl_{50} de NET (h)	Cl_{50} de DAT (h)
1A	34 μ M	79 μ M	21 μ M
Compuesto de referencia*	1,3 μ M	2,2 μ M	3,5 μ M

*Compuesto de referencia: ácido clorhídrico 3-(3,4-diclorofenoxi)azetidina.

15 Tal como se puede observar a partir de la Tabla 6, el compuesto de referencia es 26, 36 y 6 veces más potente que el Ejemplo 1A en SERT, NET y DAT, respectivamente.

Estudios de unión *in vitro* que emplean el receptor adrenérgico alfa 2A humano y/o el receptor adrenérgico alfa 2 no selectivo

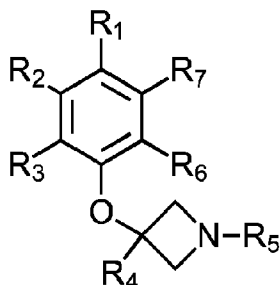
20 Los estudios de unión *in vitro* que emplean el receptor adrenérgico alfa 2A humano y/o el receptor adrenérgico alfa 2 no selectivo mostraron que, sorprendentemente, los compuestos de acuerdo con el Ejemplo 1A, Ejemplo 3, Ejemplo 20 y Ejemplo 52C inhibieron la unión de un ligando marcado radiactivamente en más del 93 % a una concentración de 10 μ M.

Referencias

1. Hamon *et al.* (Prog Neuro-Psychopharm & Bio Psych, 2013, 45, 54-63)
- 5 2. Arnsten (Biol Psych, 2011, 69(12); 89-99)
3. Wang (Front Cell Neurosci, 2015, 9; 1-23)
4. Trillo *et al.* (Neurosci & Biobehav Rev, 2013, 37; 1363-79)
5. Harrison *et al.*, Mol Psych, 2005, 10; 40-68
6. Abi-Dargham *et al.*, Eur Psych, 2005, 20; 15-27
- 10 7. Documento WO 2004/113297
8. Documento EP 2754653
9. Documento WO 2010/022055
10. Documento WO 2011/103196
11. Documento WO 2007148185
- 15 12. Documento WO 2010084438
13. Claffey *et al.* J Med Chem, 2012, 55, 9055-9068
14. Documento WO 2010/058018
15. Documento WO 2016/185032
16. Documento WO 2106/073420
- 20 17. Documento WO 2010/058017
18. Documento WO 2016/030310
19. Devoto *et al.*, Molecular Psychiatry (2001), 6(6), 657-664
20. Rautio *et al.*, Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(3); 255-70
21. Paulekuhn GS *et al.*, J Med Chem, 2007, 50; 6665-72
- 25 22. Berge S. M. *et al.*, J Pharm Sci, 1977, 66; 1-19
23. Ungerstedt, J Int Med, 1991, 230; 365-73
24. Sesack *et al.* (Anatom Substr Glut-Dopamine Inter. Annals of NY AcadSci, 2003, 1003; 36-52)
25. Link W *et al.*, Proc Natl Acad Sci, EE. UU., 1995, 92; 5734-8
26. Lyford G. L. *et al.*, Neuron, 1995, 14; 433-45
- 30 27. Steward y Worley, Neuron, 2001, 30; 227-40
28. Kawashima *et al.*, PNAS, 2009, 106(1); 316-21
29. Bramham *et al.*, Exp Brain Res, 2010, 200; 125-40)
30. Perrin *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4490-4497
31. Documento WO 2012/168817
- 35 32. Documento WO 2017/045648
33. Crespi C. L. y Stresser D. M., J Pharm Tox Meth, 2000, 44; 325-31
34. Renwick AB *et al.*, Xenobiotica, 2001, 31(4); 187-204
35. Waters *et al.*, J Neural Transm Gen Sect, 1994, 98(1); 39-55
36. Santiago y Westerink, N-S Arch Pharmacol, 1990, 342; 407-14
- 40 37. Paxinos y Watson (New York, Academic Press, 1986; Figura 8 y Figura 14)
38. Moghaddam y Bunney. Neurochem., 1989, 53; 652-4
39. Chomczynski P y Sacchi N, Anal Biochem, 1987, 162(1); 156-9
40. Landgren *et al.*, J. Neural Transm. 2012, 119; 833-842
41. Tatsumi, M., Jansen, K., Blakely, R. D. y Richelson, E, Eur. J. Pharmacol. 1999, 368: 277.)
- 45 42. Pacholczyk, T., Blakely, R.D. y Amara, S. G. Nature, 1991, 350: 350
43. Pristuba, Z. B., Wilson, J. M., Hoffman, B. J., Kish, S. J. y Nisnik, H. B. Mol. Pharmacol., 1994, 45: 125
44. Langin, D., Lafontan, M., Stilling, M. R. y Paris, H. Eur. J. Pharmacol. 1989, 167: 95

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa H o F,
 R_4 representa H o CH_3

R_5 representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan F, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_7 representa F, y
 R_6 representa F.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_6 representa F, y
 R_7 representa F.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
 R_4 es H.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:
 R_4 es CH_3 .

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
 R_5 es H.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:
 R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es:

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina, o un análogo marcado isotópicamente de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es:

3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)azetidina, o un análogo marcado isotópicamente de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es:

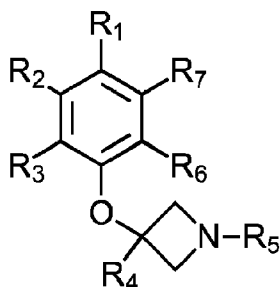
3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, o un análogo marcado isotópicamente de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento en terapia.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que responde a la modulación de monoaminas en la corteza cerebral, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil, deterioro cognitivo asociado con trastornos y/o enfermedades neurodegenerativas, trastornos del espectro autista, trastornos afectivos, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y discinesias.

13. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en demencia, deterioro cognitivo senil y esquizofrenia.

14. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o un análogo marcado isotópicamente del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa H o F,
 R_4 representa H o CH_3
 R_5 representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan F,
 con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea:

3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,4-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(2,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(2,6-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(3,4-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 sal del ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina, o
 3-(2,4,6-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina, o
 3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidina en forma no salina.

15. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, que es un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(2,3-difluorofenoxi)azetidina.

16. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, que es un análogo marcado isotópicamente o una sal farmacéuticamente aceptable de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea sal del ácido clorhídrico de 3-(3,5-difluorofenoxi)azetidina.

17. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 14, que es 3-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-azetidina, o un análogo marcado isotópicamente de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

18. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o

5

un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde el análogo marcado isotópicamente del compuesto de Fórmula I se proporciona en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.