

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 110**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10798750 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2649061**

54 Título: **Derivados de piridinamida como antagonistas del receptor EP4**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.09.2015

73 Titular/es:

ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra, 3
20900 Monza (MB), IT

72 Inventor/es:

BORRIELLO, MANUELA;
ROVATI, LUCIO;
STASI, LUIGI PIERO;
BUZZI, BENEDETTA y
COLACE, FABRIZIO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 545 110 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

Derivados de piridinamida como antagonistas del receptor EP4

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a compuestos derivados de piridinamida novedosos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos, entre otros para el tratamiento o la paliación de enfermedades mediadas por la prostaglandina E tales como el dolor agudo y crónico, la osteoartritis, un trastorno asociado a la inflamación tal como la artritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la migraña y la endometriosis.

Antecedentes de la invención

15 [0002] Una serie de artículos de revistas describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores de prostanoides, así como los agonistas y antagonistas selectivos usados más comúnmente; "Eicosanoids: From Biotechnology to therapeutic Applications", Folco, Samuelson, Maclouf y Velo Eds., Plenum Press, Nueva York, 1996, cap. 14, 137-154; "Molecular aspects of the structures and functions of the prostaglandin E receptors" *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1996, 14, 83-87; "Function of prostanoid receptors: studies on knockout mice", *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 2002, 68-69, 557-573, y "Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications", *British Journal of Pharmacology* (2009), 158, 104-145. La prostaglandina E2 (PGE2) es un miembro de la familia de los prostanoides con una variedad de efectos fisiológicos, que incluyen la protección de las mucosas, la inducción de la secreción de ácido gástrico en el estómago, la generación de fiebre, la hiperalgesia, la inflamación y la inmunidad. Estas acciones de la PGE2 están mediadas por cuatro receptores de la PGE2 acoplados a la proteína G, el EP1, el EP2, el EP3 y el EP4.

[0003] El receptor EP4 es un receptor con 7 dominios transmembrana cuya activación va normalmente asociada a un aumento de los niveles del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) intracelular. La señalización del receptor EP4 activado por la PEG2 puede estar implicada en diversos estados patológicos, tales como el dolor, la inflamación, el cáncer, la dermatitis, osteopatías y disfunciones del sistema inmune.

[0004] Estudios en *The Journal of Immunology* (2008, 181, 5082-5088) sugieren que la PGE2 inhibe la síntesis de proteoglicanos y estimula la degradación de la matriz en condrocitos osteoarthríticos a través del receptor EP4. El uso como diana del EP4, más que la ciclooxigenasa 2, podría representar una estrategia futura para la modificación de las enfermedades osteoarthríticas.

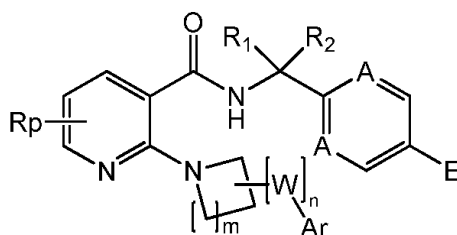
[0005] Estudios en *European Journal of Pharmacology* (2008, 580, 116-121) sugieren que un bloqueo farmacológico del receptor de prostanoides EP4 puede representar una nueva estrategia terapéutica en el alivio de signos y síntomas de la osteoartritis y/o la artritis reumatoide.

[0006] Determinados compuestos de nicotinamida se divulgan de modo general en el documento US2002211495A, describiéndose dichos compuestos como inhibidores de isoenzimas fosfodiesterasas 4. Las publicaciones de solicitudes de patente WO2005021508, WO2005105732, WO2005105733, WO2007121578 y WO2009139373 divulgan compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas.

Sumario de la invención

[0007] La presente invención se dirige a compuestos novedosos que son antagonistas selectivos de los receptores de la PEG2 de subtipo EP4, específicamente con actividad antiinflamatoria y analgésica.

[0008] Por consiguiente, la invención hace referencia a un compuesto de piridina de la Fórmula (I):



(I)

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R₁ y R₂ son de modo independiente hidrógeno, alquilo (C1-C3), lineal o ramificado, o, tomados conjuntamente, forman un anillo de ciclopropilo;

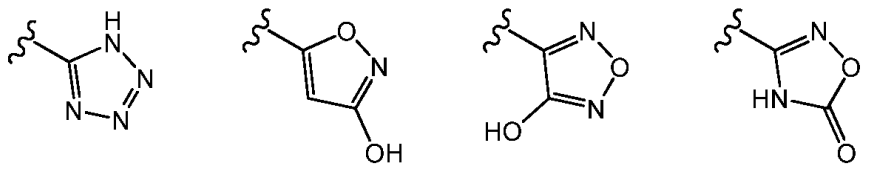
R se selecciona de modo independiente de entre el grupo que consiste en halógenos y trifluorometilo y p es 1, 2 o 3;

A es C o N;

E es un grupo de la fórmula (B) o (C), en la que

B es C(O)OH, C(O)O-alquilo(C1-C3), y

C se selecciona de entre el grupo que consiste en:



m es 1, 2 o 3,

n es 0 o 1,

W es -O-, -O-alquilo(C1-C3)-; -alquilo(C1-C3)O-; -C(O)-; -C(= N-O-alquilo(C1-C3))-; -NH- o -NH-alquilo(C1-C3)-;

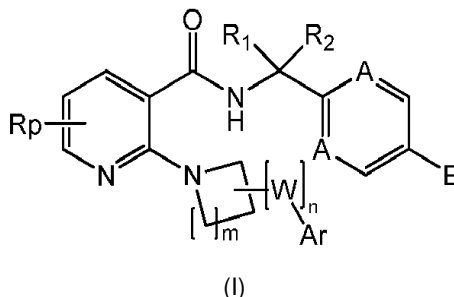
Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, -NH-alquilo(C1-C3)-; -N-alquilo(C1-C3)-alquilo(C1-C3)-, un anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente al Ar y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, estando tal anillo heteroaromático sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo(C1-C3), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C3)carbonilo.

[0009] En la presente invención los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en forma de enantiómeros R y S y en forma de mezcla racémica. La presente invención incluye en su alcance de protección todos los posibles isómeros y mezclas racémicas. Siempre que haya además centros de simetría, la presente invención incluye todos los posibles diastereoisómeros al igual que todas las mezclas relativas.

[0010] En otro aspecto, la invención hace referencia a un compuesto de la Fórmula (I) como medicamento, en particular hace referencia a su uso para el tratamiento de patologías en las que se necesita un antagonista del receptor EP4, tal como el tratamiento del dolor agudo y crónico, el dolor inflamatorio, la osteoartritis, un trastorno asociado a la inflamación tal como la artritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la endometriosis y la migraña.

35 Descripción detallada de la invención

[0011] La invención, por tanto, hace referencia a un derivado de piridinamida de la Fórmula (I):



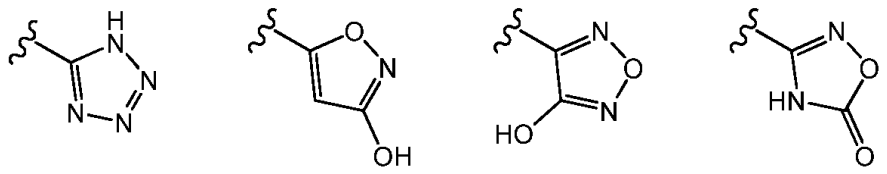
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ y R₂ son de modo independiente hidrógeno, alquilo (C1-C3), lineal o ramificado, o, tomados conjuntamente, forman un anillo de ciclopropilo;

R se selecciona de modo independiente de entre el grupo que consiste en halógenos y trifluorometilo y p es 1, 2 o 3;

A es C o N;

E es un grupo de la fórmula (B) o (C), en la que
 B es C(O)OH, C(O)O-alquilo(C1-C3), y
 C se selecciona de entre el grupo que consiste en:



5

m es 1, 2 o 3,
 n es 0 o 1,

10 W es -O-, -O-alquilo(C1-C3)-; -alquilo(C1-C3)O-; -C(O)-; -C(= N-O-alquilo(C1-C3))-; -NH- o -NH-alquilo(C1-C3)-;
 Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste
 en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, -NH-alquilo(C1-C3)-; -N-alquilo(C1-C3)-alquilo(C1-C3)-, un
 anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente al
 Ar y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; y un anillo
 15 heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N,
 estando tal anillo heteroaromático sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que
 consiste en alquilo(C1-C3), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C3)carbonilo.

[0012] Preferentemente p es 1 y R se selecciona de entre halógeno y trifluorometilo, más preferentemente p es 1 y
 R es halógeno, aún más preferentemente R es cloro.

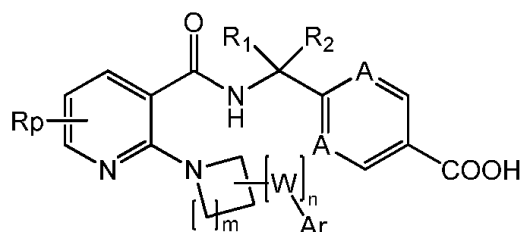
20

[0013] Preferentemente R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de entre hidrógeno, metilo o juntos forman
 un anillo de ciclopropano, y más preferentemente R₁ y R₂ juntos forman un anillo de ciclopropano.

[0014] En un primer aspecto de la realización de la invención, el derivado de piridinamida de la Fórmula (I) contiene
 E que es COOH.

25

[0015] Este es un compuesto de la Fórmula (Ia):



30

(Ia)

[0016] En esta realización, preferentemente m es 1 y 2 y cuando n es 0, W es un enlace.

35 [0017] Una realización preferida del primer aspecto de la invención hace referencia a los compuestos en los que W
 se selecciona de entre el grupo que consiste en O, NH y N-alquilo(C1-C3).

[0018] En una primera realización, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, -NH-alquilo(C1-C3)-; -N-
 40 alquilo(C1-C3)-alquilo(C1-C3)-, un anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,
 que está unido covalentemente al Ar, y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre
 N, O y S.

[0019] Ejemplos de anillo heterocíclico incluyen el piperazinilo, el piperidinilo, el morfolinilo y similares. Más
 45 preferentemente Ar es fenilo sustituido con halógeno, aún más preferentemente dicho halógeno es F.

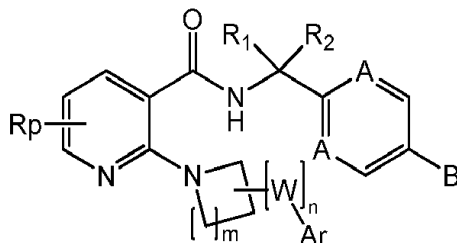
[0020] En una segunda realización Ar es preferentemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene
 de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes
 seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo(C1-C3), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C3)carbonilo.

Ejemplos de anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros son la piridina, la pirimidina, el oxazol, el isoxazol, el oxadiazol. Preferentemente, en la segunda realización Ar es la piridina.

En un segundo aspecto de la invención, el derivado de piridinamida de la Fórmula (I) contiene E que es B.

Este es un compuesto de la Fórmula (Ib):

5



(Ib)

10 En esta realización, preferentemente m es 1 y 2 y cuando n es 0, W es un enlace.
Una realización preferida de la primera realización de la invención hace referencia a los compuestos en los que W se selecciona de entre el grupo que consiste en O, NH y N-alquilo(C1-C3).

15 **[0021]** En una primera realización, Ar es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, -NH-alquilo(C1-C3)-; -N-alquilo(C1-C3)-alquilo(C1-C3)-, un anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, que está unido covalentemente al Ar, y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S.

20 **[0022]** Ejemplos de anillo heterocíclico incluyen el piperazinilo, el piperidinilo, el morfolinilo y similares. Más preferentemente Ar es fenilo sustituido con halógeno, aún más preferentemente F. En una segunda realización Ar es preferentemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo(C1-C3), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C3)carbonilo.

25 **[0023]** Ejemplos de anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros son la piridina, la pirimidina, el oxazol, el isoxazol, el oxadiazol. De modo ventajoso, Ar es piridina

30 **[0024]** La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, sales ferrosas, sales férricas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, sales manganosas, de potasio, de sodio, de zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como la arginina, la betaína, la cafeína, la colina, la N,N'-dibenciletildiamina, la dietilamina, el 2-dietil-aminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etil-morfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la isopropilamina, la lisina, la metil-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, resinas de poliaminas, la procaína, purinas, la teobromina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina, la trometamina y similares.

40 **[0025]** Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, el bencenosulfónico, el benzoico, el canforsulfónico, el cítrico, el etanosulfónico, el fumárico, el glucónico, el glutámico, el bromhídrico, el clorhídrico, el isetiónico, el láctico, el maleico, el málico, el mandélico, el metanosulfónico, el múxico, el nítrico, el pamoico, el pantoténico, el fosfórico, el succínico, el sulfúrico, el tartárico, el p-toluenosulfónico, y similares. Particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico. Se ha de entender que, tal y como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de la Fórmula (I), (Ia) y (Ib) pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

50 **[0026]** Los compuestos de la invención preferidos se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

55 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)

- ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 5 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 10 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 15 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazín-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metilbenzoico
 ácido 6-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metilnicotínico
 ácido 6-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metilnicotínico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 20 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)(metoxiimino)metil)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla
 isomérica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 25 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 30 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 35 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 40 ácido 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 45 ácido 4-(1-(5-(trifluorometil)-2-(3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 50 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 55 ácido 4-(1 S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-etil)benzoico
 ácido 4-(1 S)-1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-etil)benzoico
 ácido 4-(1 S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-etil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 60 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 65 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 1)
 65 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

- ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 5 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4(R)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4(S)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (R)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 10 N-(1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)-5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)-azetidín-1-il)nicotinamida

[0027] Los compuestos de la invención más preferidos se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

- 15 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 20 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 25 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)benzoico
 30 ácido 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 35 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 40 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 45 ácido 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 50 ácido 4-(1-(5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 55 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 60 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (mezcla racémica)
 65 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (mezcla racémica)

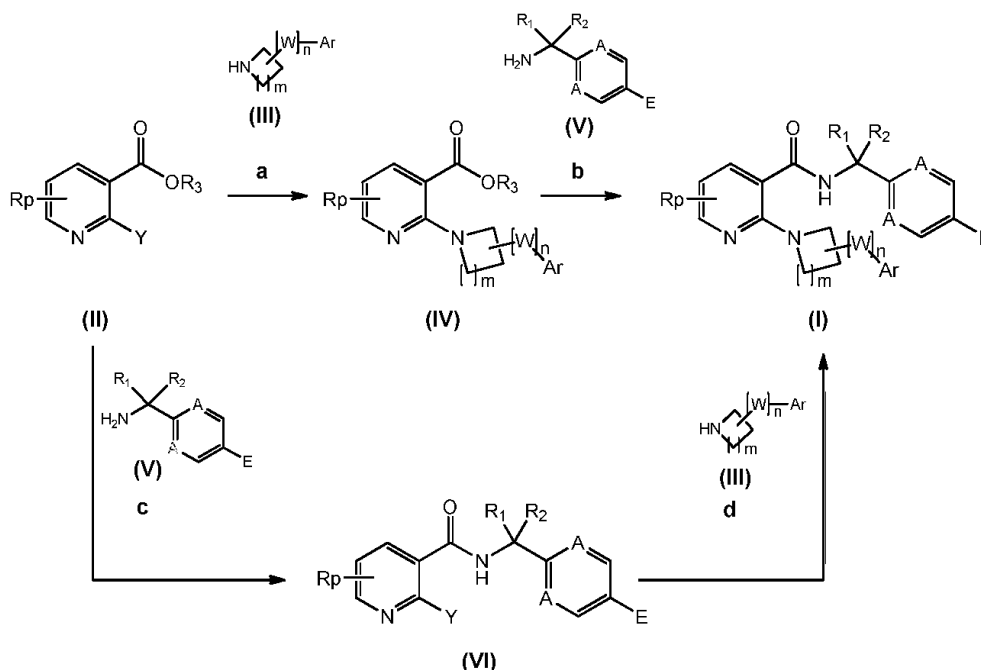
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (R)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (S)-ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 N-(1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)-5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)-azetidín-1-il)nicotinamida

Los compuestos de la invención aún más preferidos se seleccionan de entre el grupo que consiste en:

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

Un aspecto adicional de la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) que comprende las siguientes etapas representadas en el esquema general que sigue a continuación:

ESQUEMA GENERAL

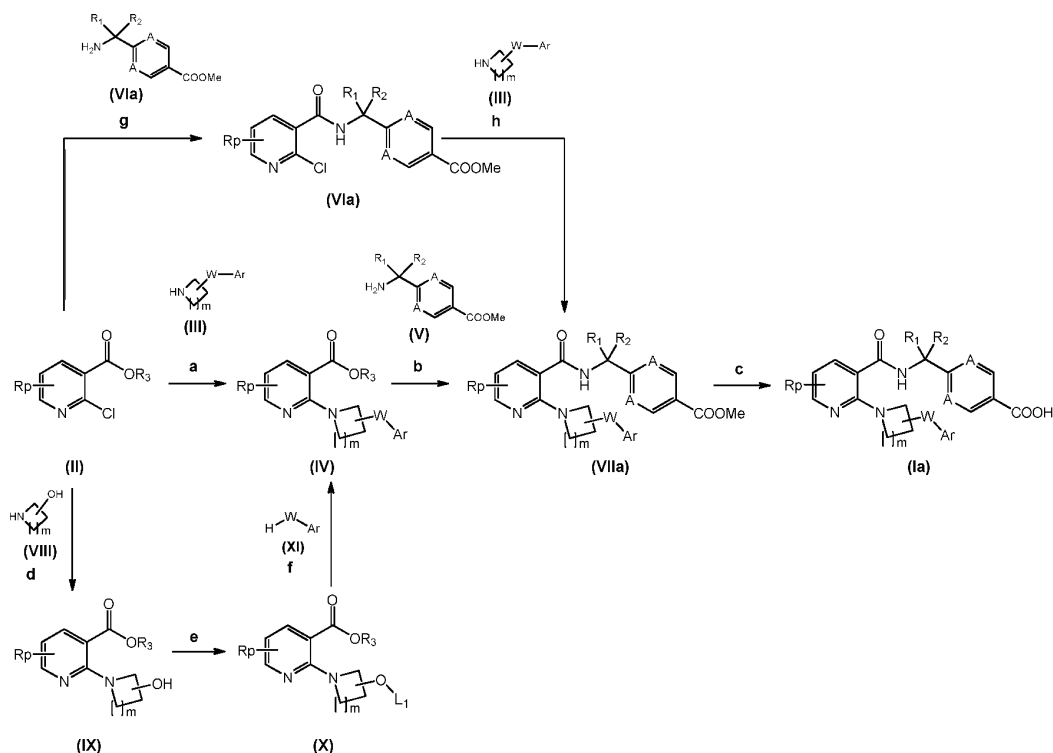


a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (III) con una base adecuada para obtener así un compuesto de la Fórmula (IV);
 b) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV), o los correspondientes cloruros de acilo RCOCl, con un compuesto de la Fórmula (V) en presencia de reactivos de acoplamiento y en presencia de una base para obtener así un compuesto de la Fórmula (I);
 c) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (V) en presencia de reactivos de acoplamiento y en presencia de una base para obtener así un compuesto de la Fórmula (VI);
 d) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI) con un compuesto de la Fórmula (III) con una base adecuada para obtener así un compuesto de la Fórmula (I)

En el anterior esquema general, Y representa un grupo saliente seleccionado de entre el grupo de átomos de halógeno, tales como el cloro, el bromo y el yodo.

Un aspecto adicional de la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (Ia), cuando E es COOH, W se selecciona de entre el grupo que consiste en O, NH y N-alquilo(C1-C3) y n es 1, que comprende las siguientes etapas representadas en el esquema que sigue a continuación (Esquema 1):

ESQUEMA 1

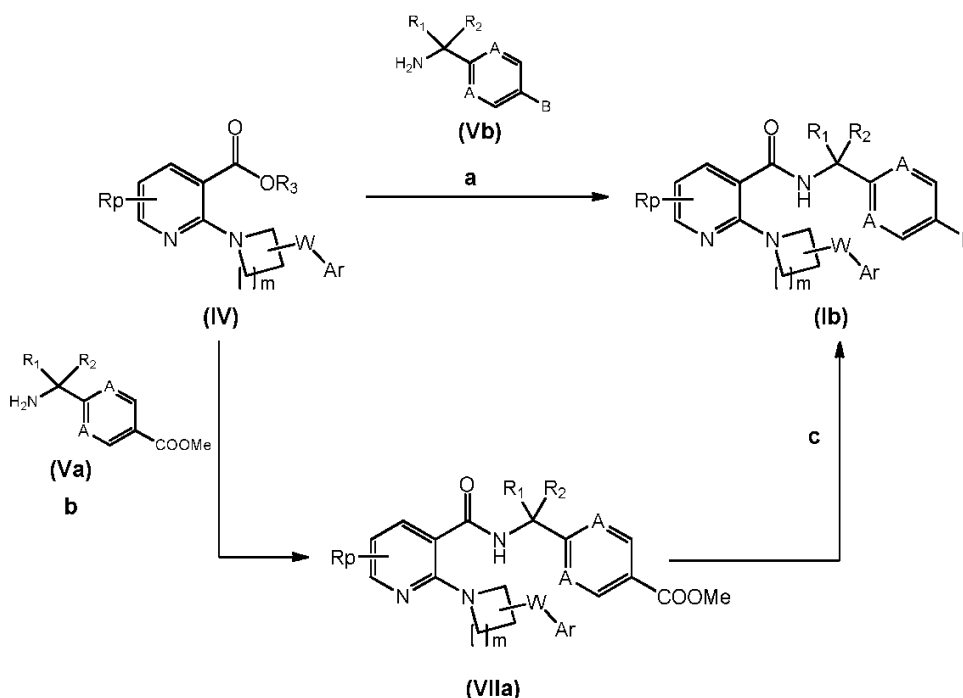


- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (III) con una base adecuada para obtener así un compuesto de la Fórmula (IV);
 b) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV), o los correspondientes cloruros de acilo RCOCl, con un compuesto de la Fórmula (V) en presencia de reactivos de acoplamiento y en presencia de una base para obtener así un compuesto de la Fórmula (VII);
 10 c) hidrolizar un compuesto éster (VIa) con bases fuertes en 1,4-dioxano/H₂O, para obtener así un compuesto de la Fórmula (Ia);
 d) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (VIII) con una base adecuada para obtener así un compuesto de la Fórmula (IX);
 15 e) convertir un grupo hidroxilo libre del compuesto de la Fórmula (IX), en presencia de una base adecuada, en un grupo saliente L1 adecuado, para obtener así el compuesto de la Fórmula (X);
 f) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X) con un compuesto de la Fórmula (XI) en presencia de una base, para obtener así un compuesto de la Fórmula (IV);
 g) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II) con un compuesto de la Fórmula (Va) en presencia de reactivos de acoplamiento y en presencia de una base para obtener así un compuesto de la Fórmula (VIa); y
 20 h) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIa) con un compuesto de la Fórmula (III) con una base adecuada para obtener así un compuesto de la Fórmula (Ia).

Un aspecto adicional de la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (Ib), cuando E es el grupo B, W se selecciona de entre el grupo que consiste en O, NH y N-alquilo(C1-C3) y n es 1, que comprende las siguientes etapas representadas en el esquema que sigue a continuación (Esquema 2):

25

ESQUEMA 2



- 5 a") hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV), o los correspondientes cloruros de acilo RCOCl, con un compuesto de la Fórmula (Vb) en presencia de reactivos de acoplamiento y en presencia de una base para obtener así un compuesto de la Fórmula (Ib);
- 10 b") hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV), o los correspondientes cloruros de acilo RCOCl, con un compuesto de la Fórmula (Va) en presencia de reactivos de acoplamiento y en presencia de una base para obtener así un compuesto de la Fórmula (VIIa);
- 15 c") convertir un compuesto de la Fórmula (VIIa) en un compuesto de la Fórmula (Ib).

Se ha de apreciar que los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), y (IV), se pueden convertir en otros compuestos de la Fórmula (I), (Ia), y (IV), mediante métodos de síntesis conocidos para el experto en la materia.

Ejemplos de tales reacciones de conversión son:

- 15 i) los compuestos de la Fórmula (IV), cuando R3 es H, se pueden preparar mediante hidrólisis de los compuestos correspondientes, en los que R3 es alquilo(C1-C3). La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo el hidróxido de litio) en 1,4-dioxano acuoso a temperatura elevada y/o mediante aplicación de microondas.
- 20 ii) los compuestos de la Fórmula (I) cuando E es COOH se pueden preparar mediante hidrólisis de los compuestos correspondientes en los que E es COO-alquilo(C1-C3). La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo el hidróxido de litio) en 1,4-dioxano acuoso a temperatura elevada y/o mediante aplicación de microondas.
- 25 iii) los compuestos de la Fórmula (I) cuando E es CONH2 se pueden preparar mediante una reacción de formación de amida a partir de los compuestos correspondientes en los que E es COOH haciendo reaccionar el correspondiente cloruro de acilo con amoniaco en presencia de una base (triethylamina) en tetrahydrofurano a temperatura ambiente.

30 **[0028]** La invención hace referencia a un compuesto de la Fórmula (I) como medicamento, en particular hace referencia a su uso para el tratamiento de patologías en las que se necesita un antagonista del receptor EP4, tales como el tratamiento del dolor agudo y crónico, el dolor inflamatorio, la osteoartritis, un trastorno asociado a la inflamación tal como la artritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la endometriosis y la migraña.

35 **[0029]** En otro aspecto, la invención hace referencia a un compuesto de la Fórmula (I) como medicamento, en particular hace referencia a su uso para el tratamiento de patologías en las que se necesita un antagonista del receptor EP4, tal como el tratamiento del dolor agudo y crónico, el dolor inflamatorio, la osteoartritis, un trastorno asociado a la inflamación tal como la artritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la endometriosis y la migraña.

40 **[0030]** Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. Son útiles, por ejemplo, en el tratamiento del dolor articular crónico (por ejemplo la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y

la artritis juvenil) incluyendo la propiedad de modificar la enfermedad y preservar la estructura de la articulación; el dolor musculoesquelético; el dolor de cuello y de la parte inferior de la espalda; esguinces y distensiones; el dolor neuropático; el dolor simpático sostenido; la miositis; el dolor asociado al cáncer y la fibromialgia; el dolor asociado a la migraña; el dolor asociado a la gripe u otras infecciones víricas, tales como el catarro común; la fiebre reumática; el dolor asociado a trastornos funcionales del intestino tales como la disepsia no ulcerosa, el dolor de pecho no cardíaco y el síndrome del intestino irritable; el dolor asociado a la isquemia de miocardio; el dolor postoperatorio; el dolor de cabeza; el dolor de muelas; y la dismenorrea.

[0031] Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes del dolor neuropático pueden desarrollarse tras una lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso una vez curada la lesión original. La lesión neuronal puede ocurrir en los nervios periféricos, las raíces dorsales, la médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes del dolor neuropático se clasifican tradicionalmente según la enfermedad o evento que los provoca. Los síndromes del dolor neuropático incluyen: la neuropatía diabética; la ciática; el dolor no específico de la parte inferior de la espalda; el dolor de la esclerosis múltiple; la fibromialgia; la neuropatía relacionada con el VIH; la neuralgia postherpética; la neuralgia del trigémino; y el dolor resultante del traumatismo físico, una amputación, el cáncer, toxinas o desórdenes inflamatorios crónicos. Estos desórdenes son difíciles de tratar y, si bien se conocen determinados fármacos que tienen eficacia limitada, el control completo del dolor se consigue raramente. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y se describen frecuentemente como un disparo espontáneo y un dolor lacerante, o un dolor continuo de quemazón. Además, hay dolor asociado a sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (paraestésias y disestésias), una sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), una sensación dolorosa tras una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), un aumento de la sensibilidad a los estímulos nocivos hiperalgesia mecánica, al frío, o térmica), una sensación continua de dolor tras el cese de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o un déficit de rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

[0032] Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la inflamación, por ejemplo en el tratamiento de dolencias de la piel (por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, eccemas, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas tales como el glaucoma, la retinitis, retinopatías, uveítis y de lesiones agudas del tejido de los ojos (por ejemplo conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo el asma, la bronquitis, el enfisema, la rinitis alérgica, el síndrome de insuficiencia respiratoria, la enfermedad del criador de palomas, el pulmón de granjero, la EPOC); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo la úlcera aftosa, la enfermedad de Crohn, la gastritis atópica, la gastritis varioliforme, la colitis ulcerosa, la enfermedad celíaca, la ileitis regional, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de reflujo gastrointestinal); el trasplante de órganos; otras dolencias con un componente inflamatorio tales como la enfermedad vascular, la migraña, la periarteritis nudosa, la tiroiditis, la anemia aplásica, la enfermedad de Hodgkin, el esclerodoma, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple, la sarcoidosis, el síndrome nefrótico, el síndrome de Behcet, la polimiositis, la gingivitis, la isquemia de miocardio, la pirexia, el lupus eritematoso sistémico, la polimiositis, la tendinitis, la bursitis, y el síndrome de Sjogren.

[0033] Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades de deficiencia inmunológica o trasplantes de órganos. Los compuestos de la invención son también eficaces en cuanto a aumentar la latencia de la infección por el VIH.

[0034] Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedades de una función anormal de las plaquetas (por ejemplo enfermedades vasculares oclusivas).

[0035] Los compuestos de la invención son útiles también para la preparación de un fármaco con acción diurética.

[0036] Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la impotencia o la disfunción eréctil.

[0037] Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de osteopatías caracterizadas por una resorción o un metabolismo óseo anormal tal como la osteoporosis (especialmente la osteoporosis postmenopáusica), la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo, la osteopatía de Paget, la osteolisis, la hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, la artritis reumatoide, la periodontitis, la osteoartritis, la ostealgia, la osteopenia, la caquexia cancerosa, la calcúlosis, la litiasis (especialmente la urolitiasis), el carcinoma sólido, la espondilitis gotosa y anquilosante, la tendinitis y la bursitis. En un aspecto adicional, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la inhibición de la resorción ósea y/o la promoción de la generación ósea.

[0038] Los compuestos de la invención son útiles también para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de los AINEs y los inhibidores de la COX-2.

[0039] Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión o la isquemia de miocardio; la insuficiencia venosa orgánica o funcional; la terapia varicosa; las hemorroides; y estados de choque asociados a una caída acentuada de la presión arterial (por ejemplo el choque séptico).

- 5 **[0040]** Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y la neurodegeneración tales como la demencia, particularmente la demencia degenerativa (que incluyen la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la ELA, la enfermedad neurona motora); la demencia vascular (que incluyen la demencia multi-infarto); así como la demencia asociada a lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismos; infecciones y dolencias relacionadas (que incluyen la infección por el VIH); el metabolismo; toxinas; la anoxia y la deficiencia de vitaminas; y la disfunción cognitiva leve asociada al envejecimiento, particularmente el deterioro de la memoria asociado a la edad.
- 10 **[0041]** Los compuestos de la Fórmula (I), (Ia) y (Ib) son útiles también en el tratamiento de la neuroprotección y en el tratamiento de la neurodegeneración tras una apoplejía, un paro cardíaco, una derivación (*bypass*) pulmonar, una lesión cerebral traumática, una lesión de la médula espinal o similares. Los compuestos de la invención son útiles también para el tratamiento de la apoplejía y de la esclerosis múltiple.
- 15 **[0042]** Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de acúfenos.
- [0043]** Los compuestos de la invención son útiles también para prevenir o reducir la dependencia de un agente que induce una dependencia, o para prevenir o reducir la tolerancia o la tolerancia inversa al mismo. Ejemplos de agentes que inducen una dependencia incluyen los opioides (por ejemplo la morfina), los depresores del SNC (por ejemplo el etanol), los psicoestimulantes (por ejemplo la cocaína) y la nicotina.
- 20 **[0044]** Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de complicaciones de la diabetes de Tipo 1 (por ejemplo la microangiopatía diabética, la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la degeneración macular, el glaucoma), el síndrome nefrótico, la anemia aplásica, la uveítis, la enfermedad de Kawasaki y la sarcoidosis.
- 25 **[0045]** Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de disfunciones renales (la nefritis, particularmente la glomerulonefritis proliferativa mesangial, el síndrome nefrítico), disfunciones hepáticas (la hepatitis, la cirrosis), disfunciones gastrointestinales (la diarrea) y el cáncer de colon.
- 30 **[0046]** Los compuestos de la invención son útiles también para tratar o prevenir una neoplasia en un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención. El término "tratamiento" incluye la inhibición total o parcial del crecimiento neoplásico, la propagación o metástasis, así como la destrucción total o parcial de las células neoplásicas y/o síntomas asociados a una neoplasia que incluyen el dolor, la anorexia o la pérdida de peso. El término también incluye el uso de los compuestos como agentes sensibilizantes para otras quimioterapias. El término "prevención" incluye bien prevenir el inicio de una neoplasia clínicamente evidente en general o bien prevenir el inicio de un estadio preclínicamente evidente de una neoplasia en individuos que están en riesgo. Se pretende incluir también mediante esta definición la prevención de la iniciación de las células malignas o la detención o reversión de la progresión de las células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos que están en riesgo de desarrollar la neoplasia. El término "sujeto" para los fines del tratamiento incluye cualquier sujeto humano o mamífero que tiene una cualquiera de las neoplasias conocidas, y preferentemente es un sujeto humano. Para los métodos de prevención, el sujeto es cualquier sujeto humano o animal, y preferentemente es un sujeto humano que está en riesgo de adquirir una neoplasia. El sujeto puede estar en riesgo debido a la exposición a agentes carcinógenos, estando genéticamente predispuesto a tener una neoplasia, y similares. El término "neoplasia" incluye tumores, crecimientos y pólipos tanto benignos como cancerosos. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir los tumores, crecimientos y pólipos benignos, que incluyen el papiloma de células escamosas, el tumor de células basales, el papiloma de células transicionales, el adenoma, el gastrinoma, el adenoma colangiocelular, el adenoma hepatocelular, el adenoma tubular renal, el oncocitoma, el tumor glómico, el nevus melanocítico, el fibroma, el mixoma, el lipoma, el leiomioma, el rabdomioma, el teratoma benigno, el hemangioma, el osteoma, el condroma y el meningioma. Los compuestos de la invención son útiles también para tratar o prevenir los tumores, crecimientos y pólipos cancerosos que incluyen el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células transicionales, el adenocarcinoma, el gastrinoma maligno, el carcinoma colangiocelular, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células renales, el melanoma maligno, el fibrosarcoma, el mixosarcoma, el liposarcoma, el leiomiosarcoma, el rabdomiosarcoma, el teratoma maligno, el hemangiosarcoma, el sarcoma de Kaposi, el linfangiosarcoma, el osteosarcoma, el condrosarcoma, el meningioma maligno, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de Hodgkin y la leucemia. Para los fines de la presente memoria descriptiva, "neoplasia" incluye el cáncer de cerebro, el cáncer de huesos, la neoplasia derivada de las células epiteliales (el carcinoma epitelial), el carcinoma de células basales, el adenocarcinoma, el cáncer gastrointestinal tal como el cáncer de labio, el cáncer de boca, el cáncer de esófago, el cáncer del intestino delgado y el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer de recto, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el cáncer de páncreas, el cáncer de ovario, el cáncer cervical, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer de piel, tales como cánceres de células escamosas y basales, el cáncer de próstata, el carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a las células sanguíneas, mesenquimales y epiteliales en todo el cuerpo. Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente.
- 65 Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir tumores, crecimientos y pólipos, cancerosos y benignos, de los siguientes tipos de células: epitelio escamoso, células basales, epitelio transicional, epitelio

glandular, células G, epitelio de los conductos biliares, hepatocitos, epitelio de los túbulos, melanocitos, tejido conectivo fibroso, esqueleto cardíaco, tejido adiposo, músculos lisos, músculos esqueléticos, células germinales, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, hueso, cartílago, meninges, células linfoides y células hematopoyéticas. Los compuestos se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (PAF). Asimismo, los compuestos se pueden usar para prevenir que se formen pólipos en pacientes con riesgo de PAF. Preferentemente, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir los siguientes cánceres: colorrectal, de esófago, de estómago, de mama, de cabeza y cuello, de piel, de pulmón, de hígado, de vesícula biliar, de páncreas, de vejiga, de endometrio, de cuello uterino, de próstata, de tiroides y de cerebro. Se ha de entender que la referencia al tratamiento incluye tanto el tratamiento de síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico, a menos que se indique lo contrario.

En otro aspecto, la invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se podrían usar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con excipientes adecuados, para obtener composiciones farmacéuticas. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa disolventes, agentes de soporte, agentes diluyentes y similares que se usan en la administración de los compuestos de la invención. Tales composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante administración parenteral, oral, bucal, sublingual, nasal, rectal, tópica o transdérmica. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral serán de modo conveniente unidades discretas tales como comprimidos, cápsulas, obleas, polvos o microgránulos, o en forma de suspensión líquida.

Los comprimidos pueden contener también excipientes adecuados usados rutinariamente en el campo farmacéutico tales como almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, talco, lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, ácido esteárico, manitol.

Las composiciones para administración parenteral incluyen de modo conveniente preparaciones estériles.

Las composiciones para administración tópica pueden formularse de modo conveniente en forma de cremas, pastas, aceites, ungüentos, emulsiones, espumas, geles, gotas, soluciones para pulverización y parches transdérmicos.

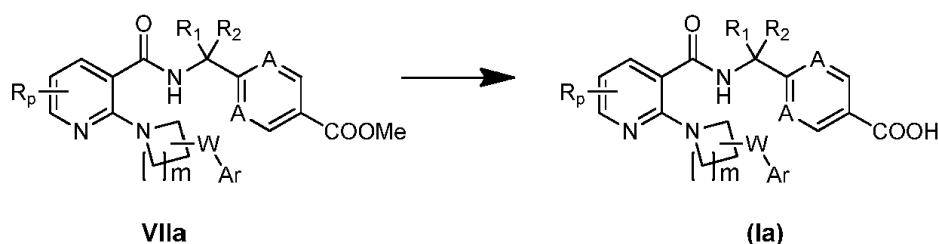
Los compuestos de la invención se podrían usar para fabricar un medicamento para el tratamiento de patologías que requieren el uso de un antagonista del receptor EP4, tales como el tratamiento del dolor inflamatorio, la osteoartritis, la artritis.

Método de síntesis

[0047] Tal y como se ha mostrado anteriormente, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula (I) y (Ia) y (Ib). De un modo más detallado, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. A menos que se indique lo contrario, R1, R2, R3, Rp, W, y Ar en los esquemas de reacción y la discusión que sigue se definen como anteriormente. La expresión "grupo protector", tal y como se usa después en el presente documento, significa un grupo protector hidroxilo o amino que se selecciona de entre grupos protectores hidroxilo o amino típicos tal y como se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999);

[0048] Los compuestos de la Fórmula (Ia) se pueden preparar mediante una reacción de hidrólisis de los compuestos éster de la Fórmula (VIIa) de acuerdo con el esquema de reacción 3.

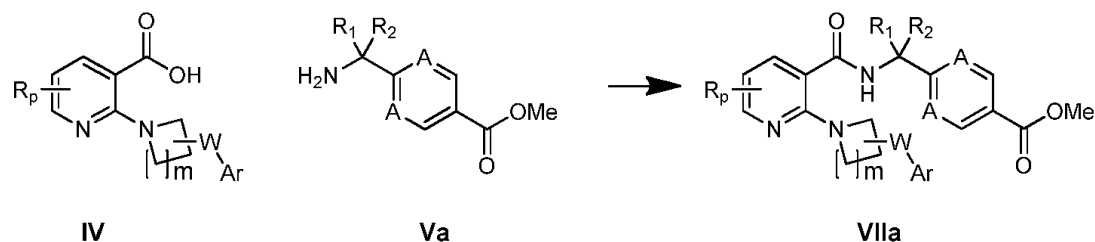
ESQUEMA 3



[0049] La hidrólisis se puede llevar a cabo en presencia de una base (por ejemplo el hidróxido de litio) en 1,4-dioxano acuoso como disolvente. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada y/o mediante aplicación de microondas.

[0050] Los compuestos de la Fórmula (VIIa) se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 4.

ESQUEMA 4



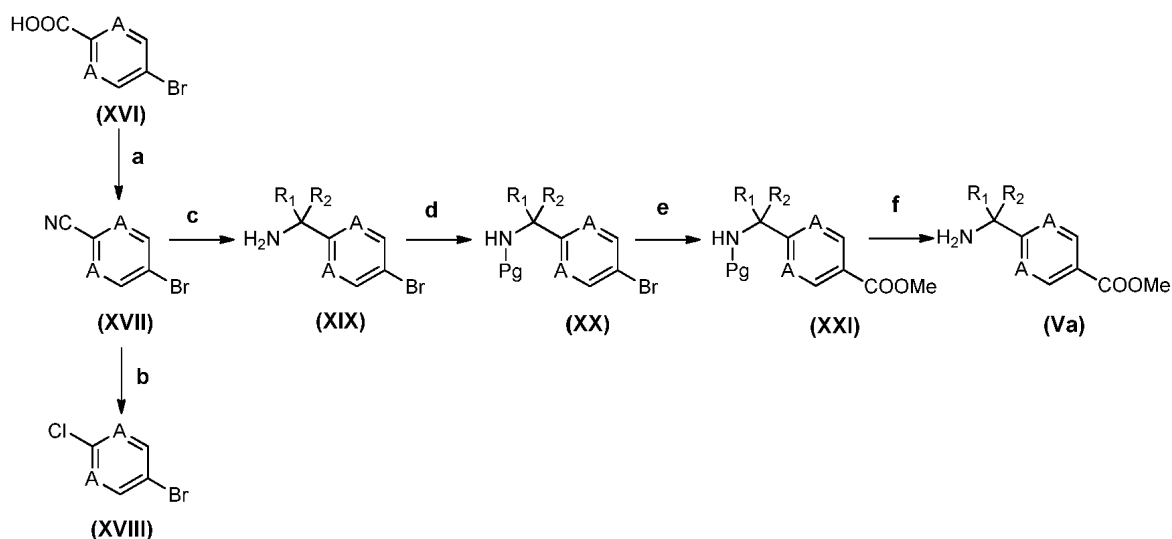
[0051] Los compuestos de la Fórmula (IV) se hacen reaccionar con los compuestos de la Fórmula (Va) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)-fosfonio (PyBOP), el (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y el 1-hidroxibenzotriazol.

[0052] La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico (tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo el diclorometano, la N,N-dimetilformamida, o el acetonitrilo) a temperatura ambiente, o mezclas de los mismos) en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina).

[0053] Los compuestos de la Fórmula (Va) en la que A es C están disponibles en el mercado o son conocidos (Véanse las solicitudes de patente internacional publicadas WO 2005/105733 y WO2008/104055) o se pueden preparar mediante un procedimiento similar a los descritos en los documentos WO 2005/105733, WO2008017164 y WO2008/104055.

[0054] Los compuestos de la Fórmula (Va) en la que al menos un A es N se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 5

ESQUEMA 5



- los compuestos de la Fórmula (XVII) cuando sólo un A es N se pueden preparar mediante transformación del grupo de ácido carboxílico del compuesto de la Fórmula (XVI) en un grupo ciano del compuesto de la Fórmula (XVII) mediante la preparación del derivado amida correspondiente y la reducción posterior al derivado ciano tal y como se presenta en la etapa a del esquema 5.

- los compuestos de la Fórmula (XVII) cuando ambos A son N se pueden preparar mediante sustitución del grupo cloro por el grupo ciano del compuesto de la Fórmula (XVII) 5.

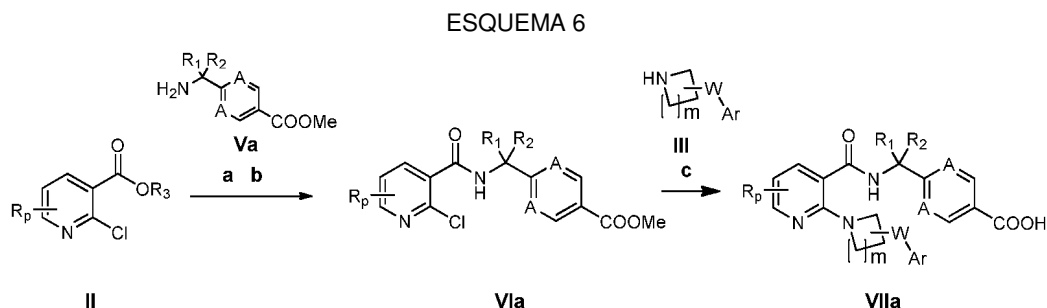
- los compuestos de la Fórmula (XIX) se preparan partiendo del compuesto de la Fórmula (XVII) mediante una reacción de Kulinkovich-Szymoniak usando el reactivo de Grignard apropiado en presencia de isopropóxido de titanio seguida de la exposición a un ácido de Lewis en una etapa posterior.

- En el anterior esquema 5, Pg representa un grupo protector apropiado tal como Boc. Los compuestos de la Fórmula (XX) se preparan haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula (XIX) con un agente protector adecuado tal como el dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base.

- los compuestos de la Fórmula (XXI) se pueden preparar mediante carbonilación de los derivados de bromo correspondientes (XX) y la formación posterior del éster.

- habiendo protegido la amina con el grupo protector (Pg) adecuado como en el compuesto de la Fórmula (XX).
 - los compuestos de la Fórmula (Va) se pueden preparar mediante desprotección del grupo amina del compuesto de la Fórmula (XXI) en presencia de ácido clorhídrico en acetato de etilo como disolvente.

5 **[0055]** De modo alternativo, el compuesto de la Fórmula (VIIa) se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 6 con una secuencia de reacciones que parten del compuesto de la Fórmula (II).



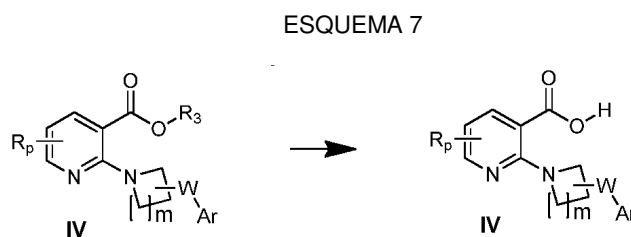
10 Las condiciones de reacción para la primera etapa de la secuencia son la reacción de hidrólisis de los compuestos de la Fórmula (II) llevada a cabo en presencia de una base (por ejemplo el hidróxido de litio) en una mezcla de disolventes orgánicos tales como dioxano/agua. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o, preferentemente, a temperatura elevada y/o mediante aplicación de microondas.

15 **[0056]** La reacción para la segunda etapa es la reacción de los compuestos de la Fórmula (II) en la que R3 es H con los compuestos de la Fórmula (Va) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como el hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), el clorhidrato de (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y el 1-hidroxibenzotriazol.

20 **[0057]** La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico (tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo el diclorometano, la N,N-dimetilformamida, o el acetonitrilo) a temperatura ambiente, o mezclas de los mismos) en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina).

25 **[0058]** La reacción para la tercera etapa es la reacción de los compuestos de la Fórmula (VIa) con el compuesto de la Fórmula (III) en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina), en un disolvente adecuado (mezcla tetrahidrofurano/metanol) calentando a reflujo.

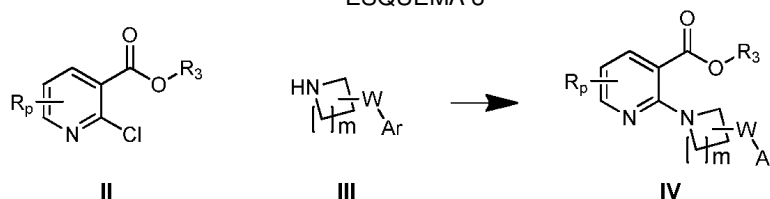
30 **[0059]** Los compuestos de la Fórmula (IV) en la que R3 es H, se pueden preparar mediante una reacción de hidrólisis de los compuestos éster de la Fórmula (IV) relacionados en la que R3 es alquilo(C1-C3), de acuerdo con el esquema de reacción 7.



35 La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo el hidróxido de litio) en 1,4-dioxano acuoso como disolvente a temperatura elevada y/o mediante aplicación de microondas.

40 **[0060]** El compuesto de la Fórmula (IV) en la que R3 es alquilo(C1-C3), se puede preparar de acuerdo con el esquema 8.

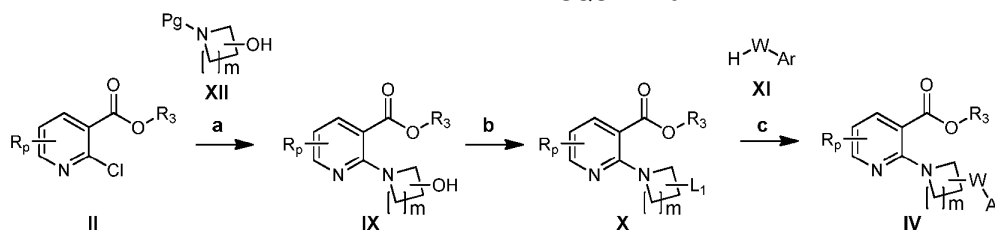
ESQUEMA 8



5 **[0061]** Los compuestos de la Fórmula (II), se hacen reaccionar con el compuesto de la Fórmula (III) en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina, la diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo preferentemente en alcoholes como disolvente (tal como el metanol, el etanol) calentando a temperatura elevada mediante aplicación de microondas.

10 **[0062]** De modo alternativo, el compuesto de la Fórmula (IV) se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 9 con una secuencia de reacciones que parten del compuesto de la Fórmula (II).

ESQUEMA 9

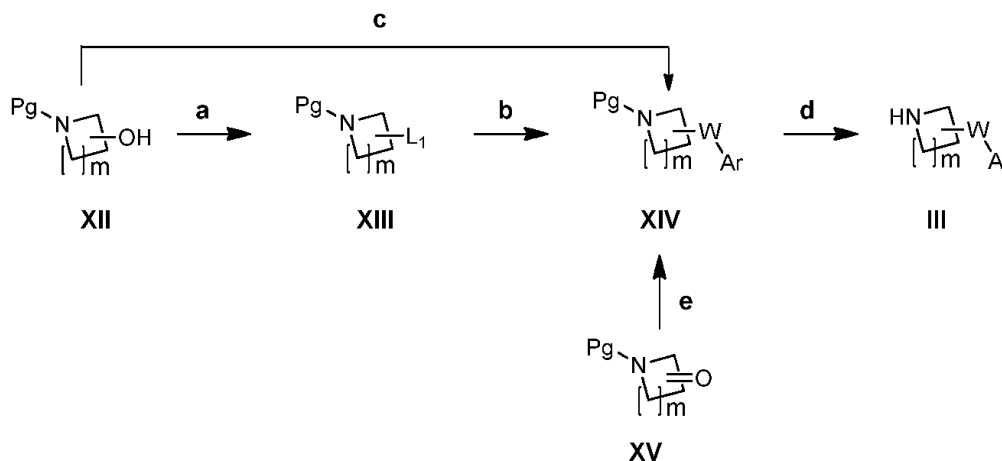


15 La condición de reacción preferida para la primera etapa de la secuencia son reacciones del compuesto de la Fórmula (II) con amino alcoholes disponibles en el mercado de la Fórmula (XII) en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina), calentando a temperatura elevada mediante aplicación de microondas, en disolventes adecuados (tales como metanol), para obtener así los compuestos de la Fórmula (IX).

20 **[0063]** La reacción preferida para la segunda etapa incluye el uso de cloruro de metanosulfonilo, más preferentemente a 0 °C, en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina) en un disolvente orgánico adecuado (tal como la dimetilformamida) para convertir el grupo hidroxilo libre de los compuestos de la Fórmula (IX) en un grupo saliente L1 (descrito como anteriormente) de los compuestos de la Fórmula (X). Los compuestos de la Fórmula (IV) se obtienen en la tercera etapa mediante reacción del compuesto de la Fórmula (X) con el compuesto de la Fórmula H-W-Ar en presencia de una base adecuada (tal como el carbonato potásico), calentando a temperatura elevada mediante aplicación de microondas, en un disolvente adecuado (tal como el acetonitrilo).

30 **[0064]** Los compuestos de la Fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 10.

ESQUEMA 10



[0065] La etapa (a) es la conversión del grupo hidroxilo libre del compuesto de la Fórmula (XII) en un grupo saliente L1 apropiado de los compuestos de la Fórmula (XIII). Ejemplos de grupos salientes L1 adecuados incluyen ésteres

sulfónicos tales como TfO (triflatos), MsO (mesilatos) y TsO (tosilatos). La reacción incluye preferentemente el uso de un cloruro de sulfonilo apropiado, más preferentemente a 0 °C, en presencia de una base adecuada (tal como la trietilamina) y en un disolvente orgánico adecuado (tal como el tolueno).

5 **[0066]** Cuando W es O, la reacción preferida para la etapa (b) incluye la reacción de los compuestos de la Fórmula (XIII) con los fenoles sustituidos apropiados, en presencia de una base adecuada (tal como el carbonato potásico) y en un disolvente orgánico adecuado (tal como el acetonitrilo) para obtener así los compuestos de la Fórmula (XIV) cuando W es NH.

10 **[0067]** Cuando m es 2 y W es O, los compuestos de la Fórmula (XIV) se pueden preparar mediante conversión directa de los compuestos de la Fórmula (XII) en los compuestos de la Fórmula (XIV) tal y como se presenta en la etapa (c) (esquema 9).

15 **[0068]** La reacción en la etapa (c) es la reacción de los compuestos de la Fórmula (XII) con un fenol sustituido en presencia de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en un disolvente adecuado, (tal como el tetrahidrofurano), preferentemente a temperatura ambiente.

20 **[0069]** Cuando m es 1 y W es NH, se puede preparar una serie de los compuestos de la Fórmula (XIV) mediante conversión del compuesto de la Fórmula (XV) en los compuestos de la Fórmula (XIV) tal y como se presenta en la etapa (e) (esquema 10). La etapa (e) es la reacción de los compuestos de la Fórmula (XV) con una amina sustituida en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro sódico en presencia de ácido acético y en un disolvente adecuado, (tal como el dicloroetano), preferentemente a temperatura ambiente.

25 **[0070]** La etapa (d) es la desprotección del grupo amina de los compuestos de la Fórmula (XIV) de acuerdo con técnicas estándar adecuadas bien conocidas por el experto en la materia, para obtener así los compuestos con la amina desprotegida de la Fórmula (IIIa).

30 **[0071]** De acuerdo con la invención, los compuestos se obtienen usando un proceso sencillo, fácil de aumentar a escala y que evita etapas de preparación prolongadas y caras, obteniendo un alto rendimiento de un compuesto estable de calidad farmacéutica.

35 **[0072]** Los diversos métodos descritos anteriormente pueden ser útiles para la introducción del grupo deseado en cualquier fase de la formación en etapas del compuesto requerido, y se apreciará que estos métodos generales se pueden combinar de distintos modos en tales procesos multietapas. La secuencia de las reacciones en los procesos multietapas se han de elegir, por supuesto, de modo que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos de la molécula que están en el producto final.

40 **[0073]** La invención se detallará ahora por medio de los siguientes ejemplos relativos a la preparación de algunos compuestos de la invención y a la evaluación de su actividad frente al receptor EP4.

45 **[0074]** Las siguientes Descripciones relativas a productos intermedios y los Ejemplos que ilustran la preparación de determinados compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib) o sales de los mismos siguen a continuación. Las descripciones ilustran la preparación de los intermedios usados para preparar los compuestos de la Fórmula (Ia) y (Ib) o sales de los mismos.

50 **[0075]** En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona la referencia a una descripción. Esto se proporciona simplemente como ayuda al experto en química. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir de la Descripción a la que se refiere. La estereoquímica de las Descripciones y los Ejemplos se ha asignado asumiendo que se conservan los centros de la configuración absoluta.

55 **[0076]** Los rendimientos se calculan asumiendo que los productos eran 100 % puros, a no ser que se indique lo contrario.

60 **[0077]** Los compuestos se nombraron usando ChemBioDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140)

65 **[0078]** Los reactivos usados en los siguientes ejemplos estaban disponibles en el mercado a partir de diversos proveedores (por ejemplo Sigma-Aldrich, Acros, Matrix scientific, Manchester o Apollo) y se usaron sin purificaciones adicionales.

[0079] Las reacciones en medio anhidro se efectuaron a presión positiva de N₂ seco y se usaron disolventes en forma seca.

[0080] Para la reacción que implicaba radiación de microondas, se usó un Sistema Initiator 2.5.

- [0081]** La purificación se efectuó usando sistemas de cromatografía ultrarrápida automática de Biotage (sistemas Sp1 y Isolera), cromatografía ultrarrápida automática Companion CombiFlash (ISCO), sistemas de Flash Master o Vac Master.
- 5 **[0082]** La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice 230-400 malla (suministrado por Merck AG Darmstadt, Alemania), cartuchos pre-empaquetados de Be-Si de Varian Mega, cartuchos pre-empaquetados de sílice de Biotage (por ejemplo, cartuchos SNAP-Si de Biotage), cartuchos PoraPak RXN RP de Waters, cartuchos SNAP-C18 de Biotage.
- 10 **[0083]** Los cartuchos SPE-Si son columnas de extracción en fase sólida de sílice.
- [0084]** Los cartuchos PoraPakRXN RP son resinas de fase inversa basadas en polímeros.
- [0085]** Los cartuchos SNAP C18 Gold de Biotage son columnas de fase inversa basadas en sílice.
- 15 **[0086]** Los cartuchos SPE-SCX son columnas de extracción en fase sólida de intercambio iónico suministrados por Varian. El eluyente usado con los cartuchos SPE-SCX es diclorometano y metanol o solo metanol seguido de una solución de amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones recogidas fueron las eluidas con solución de amoníaco en metanol.
- 20 **[0087]** La cromatografía de capa fina se llevó a cabo usando placas TLC Kieselgel 60F-254 de Merck, visualizadas con luz UV, solución acuosa de permanganato, vapores de yodo.
- [0088]** Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ¹H) se registraron en un instrumento Bruker Avance 400 MHz y en un instrumento Bruker Avance III plus 400 MHz. Se usó TMS como estándar interno. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) usando la línea del disolvente residual como estándar interno. Los patrones de multiplicidad se designan como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, señal ancha. Los espectros de RMN se registraron a una temperatura que variaba entre 25 °C y 90 °C. Cuando se detecta más de un conformero se suelen dar los desplazamientos químicos de los más abundantes.
- 30 **[0089]** En la caracterización analítica de los compuestos descritos, "EM" se refiere a los espectros de masas recogidos mediante Infusión Directa o a los espectros de masas asociados a los picos recogidos mediante análisis UPLC/EM o HPLC/EM, en los que se usa un Espectrómetro de Masas tal y como se menciona más adelante.
- 35 **[0090]** Los espectros de masas (EM) mediante Infusión Directa se efectuaron en un espectrómetro clásico de trampa iónica Thermo LCQ, operando en modo de ionización positiva EN (+) y negativa EN (-) usando diferentes columnas y operando los procedimientos listados a continuación:
- 40 Columna Phenomenex Gemini-NX C18 (100 x 2 mm, 3 μ m de tamaño de partícula), T de columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + 0,1 % de ácido fórmico)/ B (acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico), Gradiente: 10 % de B a t = 0 min hasta 90 % de B a t = 12 min usando diferentes curvas de gradiente, velocidad de flujo: 0,3 ml/min; Columna Acquity®UPLC-BEH C18 (50 x 21 mm, 1,7 μ m tamaño de partícula), T de columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + 0,1 % de ácido fórmico)/ B (acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico), Gradiente: 5 % de B a t = 0 min hasta 100 % de B a t = 4,5 min, usando diferentes curvas de gradiente, velocidad de flujo: 0,5 ml/min;
- 45 Columna Zorbax SB C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 μ m de tamaño de partícula) T de columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + 0,1 % de ácido fórmico)/ B (acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico), Gradiente: 10 % de B a t = 0 min hasta 90 % de B a t = 12 min usando diferentes curvas de gradiente, velocidad de flujo: 0,4 ml/min.
- 50 **[0091]** Los espectros de HPLC se realizaron en un instrumento Waters Alliance 2965 equipado con un detector de UV-Vis 2996 de Waters usando una columna Phenomenex Luna C18 (150 x 4,6 mm, 5 μ m de tamaño de partícula). [Fase móvil: diferentes mezclas de acetonitrilo/metanol/KH₂PO₄ (20 mM pH 2,5); Tiempo de elución: 35 min; T de columna = 30 °C; Velocidad de flujo = 0,6 ml/min. Rango de longitudes de onda de detección UV desde 220 hasta 300 nm]
- 55 **[0092]** La corriente iónica total (CIT) y las trazas cromatográficas UV DAD junto con los espectros de EM y UV se tomaron en un sistema UPLC/EM Acquity® equipado con un detector 2996 PDA y acoplado a un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ® que operaba en modo de ionización por electropulverización positivo o negativo. Los análisis de UPLC se efectuaron usando una columna Acquity®UPLC-BEH C18 (50 x 21 mm, 1,7 μ m tamaño de partícula), T de columna = 35 °C. Fase móvil: A (agua + 0,1 % de ácido fórmico)/ B (acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico), Gradiente: 5 % de B a t = 0 min, hasta 100 % de B a t = 2 min o 4,5 min usando diferentes curvas de gradiente, velocidad de flujo: 0,5 ml/min.
- 60 **[0093]** Los CLEM se tomaron en un espectrómetro de masas de cuadruplo en un Agilent LC/MSD Serie 1200 usando una columna: Welchrom XB-C18 (50 x 4,6 mm, 5 μ m que operaba en modo de ionización EN (+) o (-) a T = 30 °C y con una velocidad de flujo = 1,5 ml/min.
- 65

5 **[0094]** Los espectros de HPLC para determinaciones de pureza quiral se realizaron en un instrumento Agilent 1200 y un detector de UV DAD G13150 usando una columna Daicel Chiralpack IC (250 x 4,6 mm, 5 μ tamaño de partícula) o una columna Daicel Chiralpack AD-H (250 x 4,6 mm, 5 μ tamaño de partícula). [Fase móviles: mezclas isocráticas A (70 % de n-heptano 30 % de etanol + 0,1 % de ácido trifluoroacético) o B (80 % de n-hexano 20 % de isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético), hasta 60 min de elución a 30 °C, velocidad de flujo de 0,5 ml/min].

10 **[0095]** Las purificaciones por medio de HPLC preparativa quiral se realizaron en un aparato Shimadzu Preparative Liquid Chromatograph LC-8A y un detector de UV SPD-20A usando una columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 μ tamaño de partícula) o una columna Daicel Chiralpack AD-H (2 x 25 cm, 5 μ tamaño de partícula).

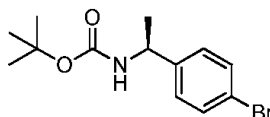
[0096] [Fase móviles: mezclas isocráticas premezcladas A (70 % de n-heptano 30 % de etanol + 0,1 % de ácido trifluoroacético) o B (80 % de n-hexano 20 % de isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético).

15 **[0097]** La fase móvil y las condiciones de operación específicas se concretarán cada vez.

Descripciones

Descripción 1: (1-(4-bromofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (D1)

20 **[0098]**

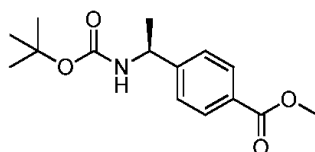


25 **[0099]** Una mezcla de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (9 g, 38,0 mmol, disponible en Bepfarm Ltd #B157615), dicarbonato de di-terc-butilo (8,72 g, 1,05 mmol), y trietilamina (16 ml, 114 mmol) en diclorometano (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (**D1**) (12,7 g) en forma de un sólido blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,47- 7,42 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,30 (2H, s a), 1,41 (12H, s a).

Descripción 2: 4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)benzoato de (S)-metilo (D2)

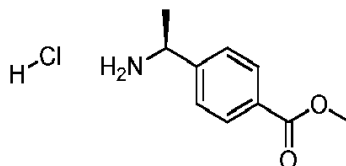
[0100]



35 **[0101]** Una mezcla de (1-(4-bromofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (D1) (9,20 g, 27,3 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (2,25 g, 5,46 mmol), acetato de paladio (II) (1,22 g, 5,46 mmol), y trietilamina (11,5 ml, 81,9 mmol) en N,N-dimetilformamida/metanol (60 ml/ 60 ml) se agitó a 80 °C durante la noche en atmósfera de monóxido de carbono. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 5:1 para dar el compuesto del título (**D2**) (6,72 g) en forma de un sólido blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,83 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 1,46 -1,42 (12H, m).

45

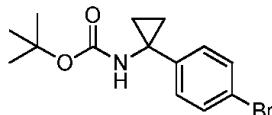
Descripción 3: clorhidrato de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (D3)**[0102]**

5

[0103] A una solución enfriada de 4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)benzoato de (S)-metilo (D2) (8,20 g, 29,4 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl (g)/acetato de etilo (4 N, 50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo resultante se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título (**D3**) (5,7 g) en forma de un sólido blanco. CLEM: (EN/+) m/z: 180 [MH⁺] C₁₀H₁₃NO₂ requiere 179,09

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,86 (3H, s a), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,48 (1 H, s a), 3,86 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 6,8 Hz).

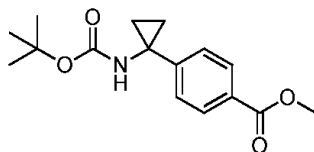
15 Descripción 4: (1-(4-bromofenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D4)**[0104]**

20 **[0105]** A la solución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (40 g, 165 mmol, disponible en Amatek Chemical #AC-0350) en tolueno (800 ml), en presencia de tamices moleculares activados (15 g), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (27,5 g, 497 mmol), difenilfosforil azida (54,7 g, 215 mmol) y terc-butanol (380 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con un 5 % de ácido cítrico (200 ml),

25

NaHCO acuoso (200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas orgánicas recogidas tras el secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente dieron un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 4:1. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D4**) (23,0 g) en forma de un sólido.

30

Descripción 5: 4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)benzoato de metilo (D5)**[0106]**

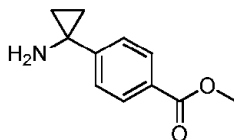
35

[0107] Una mezcla de (1-(4-bromofenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D4) (2,6 g, 8,33 mmol), 1,3-bis(difenil-fosfina)-propano (680 mg, 0,83 mmol), acetato de paladio (II) (370 mg, 0,83 mmol) y trietilamina (2,52 g, 24,9 mmol) en dimetilformamida (40 ml) y metanol (60 ml) se agitó a 80 °C durante 2 días en una atmósfera de 4,0 MPa de CO. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 200 ml) y las capas orgánicas recogidas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo de 40:1 a 10:1. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D5**) (1 g).

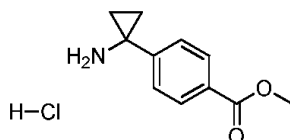
40

45

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,90 (3H, s), 5,32 (1H, s), 1,45 (9H, s), 1,35 - 1,30 (4H, m).

Descripción 6: 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D6)**[0108]**

5 **[0109]** A la solución de 4-cianobenzoato de metilo (100 g, 620 mmol) en dietil éter (3 l) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (194 g, 682 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución 3 M de bromuro de etilmagnesio en dietil éter (450 ml, 1,36 mol) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 1 h, y después se añadió de una vez eterato de trifluoruro de boro (1 57 ml, 1,24 mol). Después de 2 horas, se añadió HCl (5 %) acuoso hasta pH ácido, después la mezcla se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con agua. Todas las capas acuosas se recogieron conjuntamente, se basificaron con NaOH 1 M y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (**D6**) (32,0 g).
 10 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,97-7,98 (2H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 3,90 (3H, s), 1,15-1,18 (2H, m), 1,04-1,07 (2H, m).

Descripción 7: clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7)**[0110]**

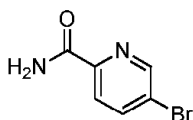
20 **[0111]** El clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (**D7**) se preparó de acuerdo con dos procedimientos diferentes que se presentan a continuación:

Procedimiento A:

25 **[0112]** A una solución enfriada de 4-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)benzoato de metilo (**D5**) (7,4 g, 25,4 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió HCl (g)/acetato de etilo (4 N, 50 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título (**D7**) (5,3 g) en forma de un sólido blanco.

Procedimiento B

30 **[0113]** A una solución enfriada de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D6) (100 g, 524 mmol) en acetato de etilo (500 ml) se añadió una solución 4 N de HCl (g)/acetato de etilo (300 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez evaporado el disolvente, el residuo se recrystalizó con éter de petróleo/EtOAc para dar el compuesto del título (**D7**) (68,7 g) en forma de un sólido blanco.
 35 CLEM: (EN/+) m/z: 192 [MH^+] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ requiere 191,09
 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,14 (3H, s a), 7,97 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,87 (3H, s), 1,53 - 1,49 (2H, m), 1,28 - 1,31 (2H, m).

Descripción 8: 5-bromopicolinamida (D8)**[0114]**

45 **[0115]** Se añadió ácido 5-bromopicolínico (50 g, 0,247 mol) a cloruro de tionilo (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró a vacío para dar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en THF (200 ml) y la solución se añadió gota a gota en una mezcla de hielo/amoníaco/agua (500 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío.

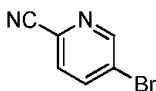
El producto bruto se purificó mediante recristalización en acetato de etilo para dar el compuesto del título (**D8**) (43,0 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,73 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

5

Descripción 9: 5-bromopicolinonitrilo (**D9**)

[0116]



10

[0117] Se añadió oxiclورو de fósforo (111 g, 0,720 mol) a una mezcla de 5-bromopicolinamida (**D8**) (58 g, 0,288 mol) in tolueno seco (300 ml) La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo/agua, y se basificó hasta pH= 12 con NaOH 2 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 10:1. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D9**) (43,6 g) en forma de un sólido amarillo.

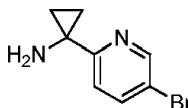
15

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

20

Descripción 10: 1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropanamina (**D10**)

[0118]



25

[0119] Se suspendió 5-bromopicolinonitrilo (**D9**) (43,6 g, 0,238 mol) en dietil éter (1,3 l) y la mezcla resultante se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota isopropóxido de titanio (IV) (74,4 g, 0,262 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio 1 M en dietil éter (525 ml, 0,525 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió gota a gota eterato de trifluoruro de boro (107 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó con HCl 1 M (1,5 l). La capa acuosa se lavó con dietil éter (1 l) y después se basificó (pH= 9) con NaOH 2 N (1,25 l). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 1:1. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D10**) (15,7 g) en forma de un sólido gris.

30

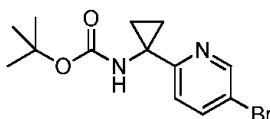
35

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 1,13-1,20 (m, 2H), 1,26-1,29 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

40

Descripción 11: (1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (**D11**)

[0120]



45

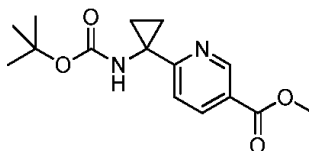
[0121] A una solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropanamina (**D10**) (15,7 g, 66,6 mmol) en metanol (350 ml) y agua (110 ml) se añadió NaHCO₃ (16,8 g, 200 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (17,5 g, 79,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se vertió en agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1). Las fracciones recogidas tras la

50

evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D11**) (18 g) en forma de un sólido amarillo.
 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 1,22-1,26 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 9H), 1,57-1,60 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

5 Descripción 12: 6-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)nicotinato de metilo (**D12**)

[0122]

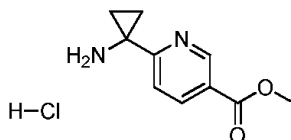


10 [0123] A una solución de (1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D11) (18,0 g, 57,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) y metanol (90 ml) se añadieron 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (7,1 g, 17,2 mmol), acetato de paladio (II) (3 g, 13,4 mmol) y trietilamina (40 ml, 285 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 días en atmósfera de monóxido de carbono (5,0 MPa). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (4:1). Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D12**) (15,3 g) en forma de un sólido blanco.
 15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 1,26-1,48 (m, 13H), 3,92 (s, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

Descripción 13: clorhidrato de 6-(1-aminociclopropil)nicotinato de metilo (**D13**)

[0124]

25

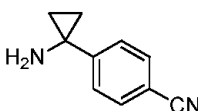


30 [0125] A la solución enfriada de 6-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)nicotinato de metilo (D12) (1 g, 3,42 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución 4 N de HCl/ acetato de etilo (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (**D13**) (800 mg) en forma de un sólido blanco.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,48-1,52 (t, 2H), 1,65-1,68 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,29 (s, 3H).
 35 CLEM: (EN/+) m/z: 193 [MH⁺] C₁₀H₁₂N₂O₂ requiere 192,09

Descripción 14: 4-(1-aminociclopropil)benzonitrilo (**D14**)

[0126]

40



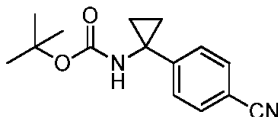
45 [0127] A una solución de tereftalonitrilo (3,30 g, 25,8 mmol.) en diclorometano (130 ml), se añadió isopropóxido de titanio (IV) (7,6 ml, 25,8 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición gota a gota de bromuro de etilmagnesio 1 M en dietil éter (47,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se añadió de una vez eterato de trifluoruro de boro (5 ml). Después de 2 horas, se añadió una solución acuosa de HCl (5 %) para inactivar la reacción. La fase acuosa se separó, se basificó con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (5:1). Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D14**) (500 mg) en forma de un sólido blanco.
 50

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,01-1,10 (4H, m), 1,23 (2H, s a), 7,47 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,72 (2H, d, *J* = 8,4 Hz).

Descripción 15: (1-(4-cianofenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D15)

5

[0128]



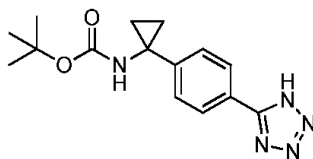
10 [0129] A una solución de 4-(1-aminociclopropil)benzonitrilo (D14) (2 g, 12,6 mmol.) en MeOH (30 ml) se añadió NaHCO₃ (30 ml, 10 % ac.) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (4,3 g, 19,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (10:1). Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (D15) (1,8 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 1,17-1,38 (13H, m), 5,21 (2H, s a), 7,18 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, *J* = 8,0 Hz).

Descripción 16: (1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D16)

20

[0130]



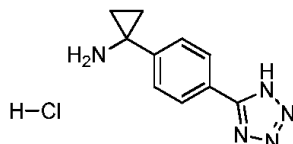
25 [0131] A una solución de (1-(4-cianofenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D15) (1,5 g, 5,81 mmol) en dimetilformamida (15 ml), se añadió NH₄Cl (530 mg, 9,90 mmol) en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de azida de sodio (650 mg, 9,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente con un baño de hielo-agua. Se añadió agua y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (D16) (830 mg) en forma de un sólido amarillo.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21-1,40 (13H, m), 7,18 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,77 (2H, s a), 7,95 (2H, d, *J* = 8,0 Hz).

Descripción 17: clorhidrato de 1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropanamina (D17)

35

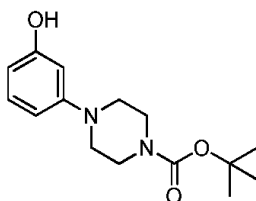
[0132]



40 [0133] A la solución de (1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo (D16) (800 mg, 2,65 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se añadió una solución 4 N de HCl/acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió hasta 0 °C. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (D17) (510 mg) en forma de un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,23-1,42 (4H, m), 7,62 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,10 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,99 (3H, s a).

45 CLEM: (EN/+) m/z: 202 [MH⁺] C₁₀H₁₁N₅ requiere 201,10

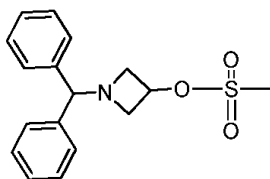
Descripción 18: 4-(3-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D18)**[0134]**

5 **[0135]** A una solución enfriada (0 °C) de 1-(3-hidroxifenil)piperazina (300 mg, 1,683 mmol, disponible en Aldrich #651672) y trietilamina (0,47 ml, 3,36 mmol) en tetrahidrofurano/agua (3 ml/3 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (440,6 mg, 2,019 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 6 N. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un residuo que se purificó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con ciclohexano/ acetato de etilo desde 100 hasta 60/40. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D18**) (400 mg)

10 EM: (EN/+) m/z: 279,3 [MH⁺] C₁₅H₂₂N₂O₃ requiere 278,16
 15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 2,4, 7,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 3,19 - 3,09 (m, 4H), 1,51 (s, 9H)

Descripción 19: metanosulfonato de 1-bencidrilazetidín-3-ilo (D19)**[0136]**

20

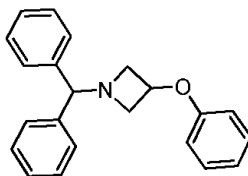


25 **[0137]** A una solución enfriada de 1-bencidrilazetidín-3-ol (3,5 g, 14,624 mmol, disponible en Manchester #A 10473) y trietilamina (4,07 ml, 29,25 mmol) en tolueno (21 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,13 ml, 14,62 mmol) manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a 0 °C, después el sólido se separó por filtración y se lavó con tolueno (2 x 5 ml). El filtrado amarillo se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (**D19**) (5 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,34 - 7,28 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 5,13 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,00 (s, 3H)

Descripción 20: 1-bencidril-3-fenoxiazetidina (D20)**[0138]**

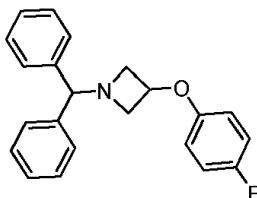
35



35 **[0139]** Se añadió fenol (2,2 g, 23,4 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 937 mg, 23,4 mmol) en tolueno (40 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La temperatura se aumentó después hasta 80 °C y se añadió gota a gota una solución de metanosulfonato de 1-bencidrilazetidín-3-ilo (D19) (4,78 g, 14,6 mmol) en tolueno (80 ml). Después de agitar a 80 °C durante 2 horas, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, después se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo desde 30:1 hasta 20:1. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (**D20**) (1,84 g) en forma de un sólido blanco.

45 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,42 (4H, d, J = 7,6 Hz), 7,30 - 7,28 (3H, m), 7,23 - 7,18 (5H, m), 6,93 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,84 - 4,78 (1 H, m), 4,44 (1 H, s), 3,75 - 3,71 (2H, m), 3,14 - 3,11

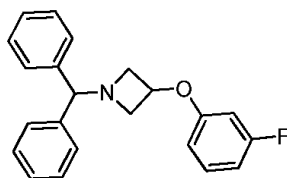
(2H, m).

Descripción 21: 1-bencidril-3-(4-fluorofenoxi)azetidina (D21)5 **[0140]**

10 **[0141]** A una solución agitada de 4-fluorofenol (0,80 g, 7,16 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió carbonato potásico (1,3 g, 9,30 mmol) seguido de la adición de metanosulfonato de 1-bencidrilazetidín-3-ilo (D19) (2,5 g, 7,87 mmol) y la mezcla se agitó con radiación de microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se recogió en una mezcla de dietil éter/agua (10 ml/10 ml). La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 10 ml). Las capas orgánicas después de la evaporación del disolvente se cargaron en un cartucho SPE-Si (25 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (desde 100/0 hasta 85/15). Las fracciones recogidas, después de la evaporación, dieron el compuesto del título (**D21**) (1,8 g).

15 EM: (EN/+) m/z: 334 [MH⁺] C₂₂H₂₀FNO requiere 333,15

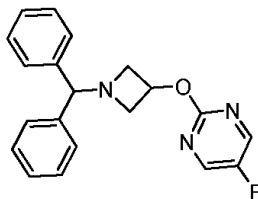
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 4H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,88 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,48 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 4,41 (s a, 1H), 4,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (s a, 2H)

20 **Descripción 22: 1-bencidril-3-(3-fluorofenoxi)azetidina (D22)****[0142]**

25 **[0143]** El compuesto del título (**D22**) (1,93 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 21 partiendo de metanosulfonato de 1-bencidrilazetidín-3-ilo (D19) (2,5 g, 7,87 mmol) y 3-fluorofenol (0,642 ml, 7,16 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 334,2 [MH⁺] C₂₂H₂₀FNO requiere 333,40

30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,40 - 7,16 (m, 8H), 6,67 (dt, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 1H), 4,81 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H)

35 **Descripción 23: 2-((1-bencidrilazetidín-3-ilo)oxi)-5-fluoropirimidina (D23)****[0144]**

40 **[0145]** A una suspensión enfriada en hielo de 1-bencidrilazetidín-3-ol (1,2 g, 5,01 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (562 mg, 5,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,619 ml, 5,01 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el producto bruto se recogió en diclorometano (40 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas

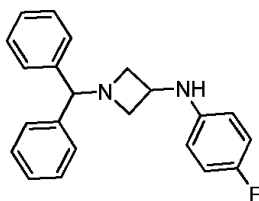
orgánicas, después de la evaporación del disolvente, se purificaron en un cartucho SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 95/5 hasta 60/40. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D23**) (1,10 g)

EM: (EN/+) m/z: 202,2 [MH⁺] C₂₀H₁₈FN₃O requiere 335,14

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,34 (s, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 7,36 - 7,25 (m, 4 H, bajo el pico de cloroformo), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 5,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 2H).

10 **Descripción 24: 1-bencidril-N-(4-fluorofenil)azetidín-3-amina (D24)**

[0146]



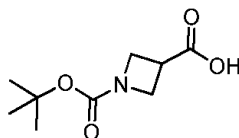
15 [0147] A una solución de 4-fluoro anilina (0,412 ml, 4,296 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato potásico (771 mg, 5,584 mmol) seguido de la adición de metanosulfonato de 1-bencidrilazetidín-3-ilo (D19) (1,5 g, 4,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 minutos con radiación de microondas. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se recogió en con dietil éter (50 ml) y después se añadió agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 30 ml). Las capas orgánicas, después de la evaporación del disolvente, se purificaron en un cartucho SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 100-0 hasta 85/15. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D24**) (0,5 g)

EM: (EN/+) m/z: 333,2 [MH⁺] C₂₂H₂₁FN₂ requiere 332,17

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,44 (d, *J* = 7,34 Hz, 4H) 7,27 - 7,34 (m, 4 H, bajo el pico de cloroformo) 7,15 - 7,26 (m, 2H) 6,88 (t, *J* = 8,80 Hz, 2H) 6,48 (dd, *J* = 8,80, 4,40 Hz, 2H) 4,41 (s a, 1H) 4,09 (d, *J* = 4,89 Hz, 1H) 3,86 (s a, 1H) 3,68 (t, *J* = 6,36 Hz, 2H) 2,90 (s a, 2H)

25 **Descripción 25: ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (D25)**

[0148]



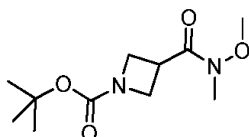
30 [0149] El compuesto del título (**D25**) (9,9 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 18 partiendo de ácido 3-azetidina-carboxílico (5 g, 49,45 mmol, disponible en Aldrich #391131) (1,5 g, 4,72 mmol). Tiempo de reacción: 17 h

EM: (EN/+) m/z: 202,2 [MH⁺] C₉H₁₅NO₄ requiere 201,10

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 4,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,49 - 1,44 (m, 9H)

40 **Descripción 26: 3-(metoxi(metil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D26)**

[0150]



45 [0151] Una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (D25) (5 g, 24,85 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (14,39 g, 75,55 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,48 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (34,6 ml, 198 mmol) en dimetilformamida (80 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después a la mitad del volumen a vacío, se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), agua y salmuera (100 ml), y se secaron con Na₂SO₄ anhidro (50 g) y

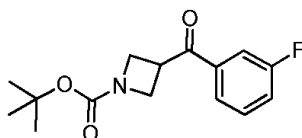
se concentraron en atmósfera reducida. Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D26**) (5,33 g)

EM: (EN/+) m/z: 245 [MH⁺] C₁₁H₂₀N₂O₄ requiere 244,14

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,25 - 4,11 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,46 (s, 9H)

Descripción 27: 3-(3-fluorobenzoi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D27)

[0152]



10

[0153] A una solución enfriada en hielo de 3-(metoxi(metil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D26) (61,8 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml), se añadió gota a gota bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano) (0,506 ml, 0,506 mmol) con agitación en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió una solución de NH₄Cl sat. (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (**D27**) (69 mg).

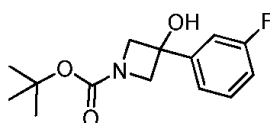
15

EM: (EN/+) m/z: 280 [MH⁺] C₁₅H₁₈FNO₃ requiere 279,13

20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,49 (dt, J = 5,6, 7,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 4H), 4,13 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 1,49 - 1,44 (m, 9H).

Descripción 28: 3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D28)

[0154]



25

[0155] Se disolvió 1-Boc-3-azetidina (500 mg, 2,77 mmol, disponible en Aldrich #696315) en tetrahidrofurano seco (20 ml) en atmósfera de N₂. La solución obtenida se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 M en THF) (3,33 ml, 3,33 mmol) con agitación. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NH₄Cl sat. (50 ml) y las capas orgánicas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D28**) (783 mg)

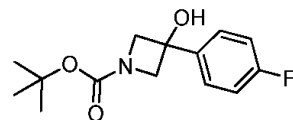
30

EM: (EN/+) m/z: 268 [MH⁺] C₁₄H₁₈FNO₃ requiere 267,13

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,26 (td, J = 2,3, 10,0 Hz, 1H), 7,04 (ddt, J = 1,0, 2,4, 8,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)

Descripción 29: 3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D29)

[0156]

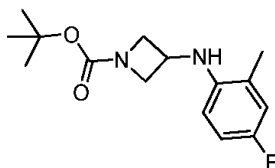


40

[0157] El compuesto del título (**D29**) (819,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 28 partiendo de 1-Boc-3-azetidina (500 mg, 2,77 mmol) y bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2 M en dietil éter) (1,67 ml, 3,33 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 268 [MH⁺] C₁₄H₁₈FNO₃ requiere 267,13

45 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 4,26 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)

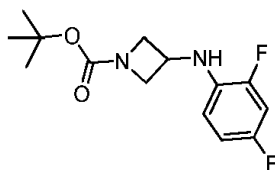
Descripción 30: 3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D30)**[0158]**

5 **[0159]** Una solución de 1-Boc-3-azetidiona (800 mg, 4,67 mmol), 4-fluoro anilina (0,519 ml, 4,67 mmol), ácido acético (0,535 ml, 9,34 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (1,98 g, 9,34 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió una solución de NaHCO₃ saturada (25 ml). Después de la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 35 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, se purificaron en un cartucho SNAP-Si de Biotage (25 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 90/10 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, tras la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D30**) (880 mg)

EM: (EN/+) m/z: 225,2 [MH-56⁺] C₁₅H₂₁FN₂O₂ requiere 280,16

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,90 - 6,77 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 1 H), 3,79 (s a, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

15

Descripción 31: 3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D31)**[0160]**

20

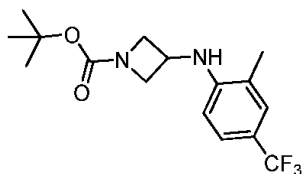
[0161] El compuesto del título (**D31**) (90 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 30 partiendo de 1-Boc-3-azetidiona (300 mg, 1,75 mmol) y 2,4-difluoroanilina (0,178 ml, 1,75 mmol). Tiempo de reacción: 1 semana. EM: (EN/+) m/z: 229,1 [MH-56⁺] C₁₄H₁₈F₂N₂O₂ requiere 284,13

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 4,26 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)

25

Descripción 32: 3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D32)**[0162]**

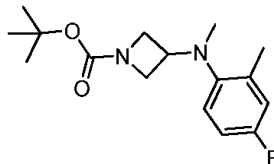
30



35 **[0163]** El compuesto del título (**D32**) (330 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 30 partiendo de 1-Boc-3-azetidiona (800 mg, 4,67 mmol) y 4-amino-3-metil-benzotrifluoruro (818,4 mg, 4,67 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 275,2 [MH-56⁺] C₁₆H₂₁F₃N₂O₂ requiere 330,13

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,50 - 1,42 (m, 9H)

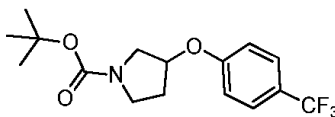
Descripción 33: 3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D33)**[0164]**

5

[0165] Una solución de 3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D30) (240 mg, 0,856 mmol), ácido acético (0,49 ml, 8,56 mmol), formaldehído al 36 % p/p en agua (0,066 ml, 0,856 mmol) y (triacetoxi)borohidruro sódico (725 mg, 3,424 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió una solución de NaHCO₃ sat. (25 ml). Después de la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 35 ml). Las capas orgánicas, después de la evaporación del disolvente, se purificaron en un cartucho SNAP-Si de Biotage (10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 90/10 hasta 80/20. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D33**) (170 mg)

EM: (EN/+) m/z: 295,2 [MH-56⁺] C₁₆H₂₃FN₂O₂ requiere 294,17

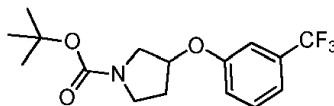
15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 4,04 - 3,89 (m, 3H), 3,78 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 9H)

Descripción 34: 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D34)20 **[0166]**

25 **[0167]** A una solución agitada de 1-Boc-3-pirrolidinol (1 g, 5,34 mmol; disponible en Sigma-Aldrich #706620) y 4-(trifluorometil)fenol (0,86 g, 5,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml), se añadieron trifenilfosfina (1,54 g, 5,87 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,15 ml, 5,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se cargó en un cartucho SPE-Si (25 g) y se purificó eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (desde 100/0 hasta 80/20). Las fracciones recogidas, después de la evaporación, dieron el compuesto del título (**D34**) (1,8 g).

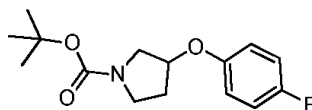
EM: (EN/+) m/z: 332,1 [MH⁺] C₁₆H₂₀F₃NO₃ requiere 331,14

30

Descripción 35: 3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D35)**[0168]**

35

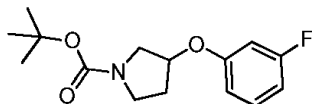
[0169] El compuesto del título (**D35**) (1,5 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 34 partiendo de 1-Boc-3-pirrolidinol (1 g, 5,34 mmol) y 3-(trifluorometil)fenol (0,640 ml, 5,34 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 332,1 [MH⁺] C₁₆H₂₀F₃NO₃ requiere 331,14**Descripción 36: 3-(4-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D36)****[0170]**

[0171] El compuesto del título (**D36**) (1,43 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 34 partiendo de 1-Boc-3-pirrolidinol (1 g, 5,34 mmol) y 4-fluorofenol (598 mg, 5,34 mmol).
EM: (EN/+) m/z: 282,2 [MH⁺] C₁₅H₂₀FNO₃ requiere 281,14

5 **Descripción 37: 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D37)**

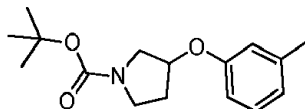
[0172]



10 [0173] El compuesto del título (**D37**) (1,26 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 34 partiendo de 1-Boc-3-pirrolidinol (1 g, 5,34 mmol) y 3-fluorofenol (0,478 ml, 5,34 mmol).
EM: (EN/+) m/z: 282,2 [MH⁺] C₁₅H₂₀FNO₃ requiere 281,14

15 **Descripción 38: 3-(m-toliloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D38)**

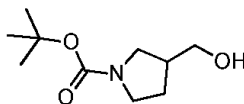
[0174]



20 [0175] El compuesto del título (**D38**) (1,59 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 34 partiendo de 1-Boc-3-pirrolidinol (1 g, 5,34 mmol) y 3-metilfenol (0,558 ml, 5,34 mmol).
EM: (EN/+) m/z: 278,2 [MH⁺] C₁₆H₂₃NO₃ requiere 277,36

25 **Descripción 39: 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D39)**

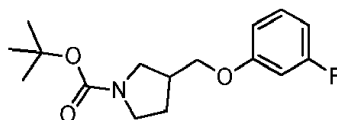
[0176]



30 [0177] A una solución enfriada en hielo de ácido 1-Boc-pirrolidina-3-carboxílico (1 g, 4,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se añadió gota a gota el complejo borano-sulfuro de metilo (2 M en tetrahidrofurano) (3,48 ml, 6,96 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución de NaHCO₃ sat. (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el
35 compuesto del título (**D39**) (1,02 g)
EM: (EN/+) m/z: 146,1 [M-56H⁺] C₁₀H₁₉NO₃ requiere 201,14
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 3,64 (s a, 2H), 3,57 - 3,27 (m, 3H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,43 (s a, 1H), 1,99 (s a, 1H), 1,69 (s a, 1H), 1,48 (s, 9H).

40 **Descripción 40: 3-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D40)**

[0178]



45 [0179] A una solución de 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D39) (200 mg, 0,993 mmol) en tetrahidrofurano seco (4 ml) se añadió 3-fluorofenol (0,089 ml, 0,993 mmol) en atmósfera de N₂ seguido de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo (0,215 ml, 1,093 mmol) y trifenilfosfina (286,7 mg, 1,093 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo resultante
50 se purificó en un cartucho ISOLUTE SPE-Si (10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 95:5 hasta

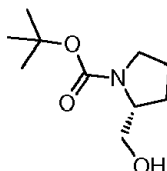
80:20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D40**) (218,5 mg)

EM: (EN/+) m/z: 240,2 [M-56H⁺] C₁₆H₂₂FNO₃ requiere 295,16

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 7,26 - 7,16 (m, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 3H), 4,02 - 3,83 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 7,6, 11,0 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 7,1, 11,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 5,4, 12,2 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 8,1, 12,5 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

Descripción 41: 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D41)

10 [0180]



15 [0181] A una solución enfriada en hielo de (R)-(-)-2-(hidroximetil)pirrolidina (1 g, 9,88 mmol, disponible en Aldrich#281697) en THF/H₂O (21/21 ml) se añadió en porciones dicarbonato de di-terc-butilo (2,58 g, 11,86 mmol) seguido de la adición de trietilamina (2,96 ml, 21,25 mmol). Después de completar la adición (10 min), la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo (21 ml) y se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 2 N (10 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (**D41**) (2,38 g).

20 El producto aislado se denominó 0021/037/1 (sólido blanco).

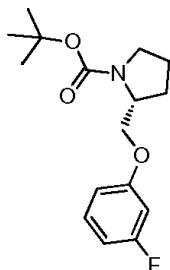
EM: (EN/+) m/z: 146,1 [M-56H⁺] C₁₀H₁₉NO₃ requiere 201,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 4,72 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,33 (td, J = 6,8, 10,9 Hz, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,84 (tdd, J = 6,2, 12,8, 19,3 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

25

Descripción 42: 2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D42)

[0182]



30

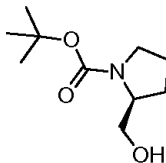
[0183] El compuesto del título (**D42**) (0021/047/1) (252,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 40 partiendo de 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (**D41**) (200 mg, 0,993 mmol) y 3-fluorofenol (0,089 ml, 0,993 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 240,2 [M-56H⁺] C₁₆H₂₂FNO₃ requiere 295,16

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: = 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,78 - 6,61 (m, 3H), 4,14 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,89 (s a, 1H), 3,41 (s a, 2H), 2,13 - 1,83 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Descripción 43: 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D43)

40 [0184]



[0185] El compuesto del título (**D43**) (2,43 g mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 41 partiendo de (S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidina (1 g, 9,88 mmol, disponible en Aldrich#186511).

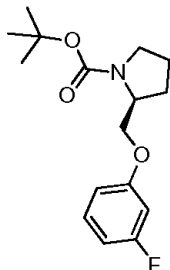
EM: (EN/+) m/z: 146,1 [M-56H⁺] C₁₀H₁₉NO₃ requiere 201,14

45 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 4,72 (s a, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 1H),

3,33 (td, $J = 6,8, 10,9$ Hz, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Descripción 44: 2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D44)

5 [0186]



[0187] El compuesto del título (D44) (239,7 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 40 partiendo de 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D43) (200 mg, 0,993 mmol) y 3-fluorofenol (0,089 ml, 0,993 mmol).

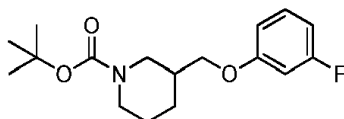
10 EM: (EN/+) m/z : 240,2 [M-56H⁺] C₁₆H₂₂FNO₃ requiere 295,16

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: = 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,80 - 6,59 (m, 3H), 4,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,88 (s a, 1H), 3,41 (s a, 2H), 2,12 - 1,82 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Descripción 45: 3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (D45)

15

[0188]



[0189] El compuesto del título (D45) (244,9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 40 partiendo de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,929 mmol, disponible en Aldrich#681318) y 3-fluorofenol (0,083 ml, 0,929 mmol).

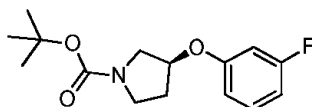
20 EM: (EN/+) m/z : 254,2 [M-56H⁺] C₁₇H₂₄FNO₃ requiere 309,17

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: = 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 3H), 4,08 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 2,93 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,82 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,71 (td, $J = 4,0, 13,1$ Hz, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 11 H).

25

Descripción 46: 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D46)

[0190]



30

[0191] El compuesto del título (D46) (294,6 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 40 partiendo de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (200 mg, 1,068 mmol, disponible en Aldrich#532169) y 3-fluorofenol (0,096 ml, 1,068 mmol).

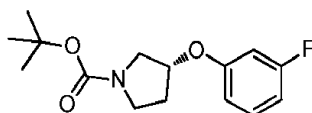
35 EM: (EN/+) m/z : 226,1 [M-56H⁺] C₁₅H₂₀FNO₃ requiere 281,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: = 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,74 - 6,56 (m, 3H), 4,88 (s a, 1H), 3,71 - 3,43 (m, 4H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Descripción 47: 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D47)

40

[0192]



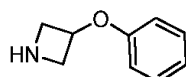
[0193] El compuesto del título (**D47**) (294,6 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 40 partiendo de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (200 mg, 1,068 mmol, disponible en Aldrich#634786) y 3-fluorofenol (0,096 ml, 1,068 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 226,1 [M-56H⁺] C₁₅H₂₀FNO₃ requiere 281,14

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: = 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,70 - 3,46 (m, 4H), 2,25 - 2,06 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Descripción 48: 3-fenoxiazetidina (**D48**)

10 [0194]

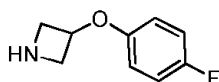


[0195] Se disolvió 1-bencidril-3-fenoxiazetidina (D20) (2,28 g, 7,23 mmol) en etanol (50 ml) y se añadió Pd/C (400 mg, 10 % p/p). La mezcla se calentó a 70 °C en atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa) durante 18 horas y después se separó por filtración. El filtrado se concentró para obtener un residuo que se recristalizó en dietil éter para dar el compuesto del título (**D48**) (400 mg) en forma de un sólido blanco.

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 8 7,29 - 7,28 (2H, m), 6,96 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,01 (1 H, s), 4,00 - 3,93 (2H, m), 1,77 (3H, s a).

20 Descripción 49: 3-(4-fluorofenoxi)azetidina (**D49**)

[0196]



[0197] Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0-87 ml, 8,09 mmol) a una solución enfriada en hielo de 1-bencidril-3-(4-fluorofenoxi)azetidina (D21) (1,8 g, 5,39 mmol) en 1,2-dicloroetano (18 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se redisolvió en metanol (10 ml). Esta solución se calentó a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo obtenido se cargó en un cartucho SPE-SCX (20 g). Las fracciones amoniacaes, después de la evaporación a vacío, se cargaron en un cartucho SPE-Si (5 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/diclorometano:NH₃ (solución 2 M en MeOH) (desde 100/0 hasta 80/20). Las fracciones recogidas, tras la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D49**) (0,9 g)

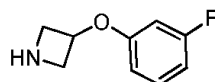
25 EM: (EN/+) m/z: 168,4 [MH⁺] C₉H₁₀FNO requiere 167,18

30 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 5,20 - 5,09 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 6,4, 11,7 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 4,4, 11,7 Hz, 2H)

35

Descripción 50: 3-(3-fluorofenoxi)azetidina (**D50**)

[0198]



[0199] El compuesto del título (**D50**) (0,95 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 49 partiendo de 1-bencidril-3-(3-fluorofenoxi)azetidina (D22) (1,9 g, 5,698 mmol).

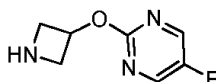
EM: (EN/+) m/z: 168,5 [MH⁺] C₉H₁₀FNO requiere 167,18

40 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 7,43 - 7,26 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 5,25 - 5,11 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 6,4, 12,2 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 2H)

45

Descripción 51: 2-(azetidin-3-iloxi)-5-fluoropirimidina (**D51**)

[0200]



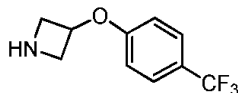
[0201] El compuesto del título (**D51**) (0,57 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 49 partiendo de 2-((1-bencidrilazetidín-3-il)oxi)-5-fluoropirimidina (D23) (1,1 g, 3,279 mmol).

50 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,38 (s, 2H), 5,44 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,85 (dd, J

= 5,9, 9,8 Hz, 2H).

Descripción 52: 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina (D52)

5 [0202]

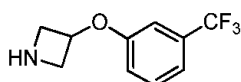


10 [0203] A una solución de 1-Boc-3-hidroxiacetidina (1 g, 5,77 mmol, disponible en Aldrich #694347) y 4-(trifluorometil)fenol (0,94 g, 5,77 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml), se añadieron trifenilfosfina (1,66 g, 6,35 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,25 ml, 6,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se cargó en un cartucho SPE-Si (25 g) y se purificó eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (desde 100/0 hasta 80/20). Las fracciones recogidas, después de la evaporación, dieron un residuo que se trató con una mezcla de diclorometano/ ácido trifluoroacético (0,5 ml/2 ml). La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente, después los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se cargó en un cartucho SPE-SCX (25 g). Las fracciones amoniacaes recogidas, después de la evaporación, dieron el compuesto del título (D52) (300 mg).

15 EM: (EN/+) m/z: 218,1 [MH⁺] C₁₀H₁₀F₃NO requiere 217,19

Descripción 53: 3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidina (D53)

20 [0204]

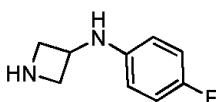


25 [0205] El compuesto del título (D53) (100 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 52 partiendo de 1-Boc-3-hidroxiacetidina (1 g, 5,77 mmol) y 3-(trifluorometil)fenol (0,69 ml, 5,77 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 218,1 [MH⁺] C₁₀H₁₀F₃NO requiere 217,19

Descripción 54: N-(4-fluorofenil)azetidina-3-amina (D54)

30 [0206]

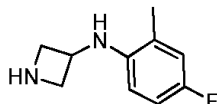


35 [0207] El compuesto del título (D54) (60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 49 partiendo de 1-bencilil-N-(4-fluorofenil)azetidina-3-amina (D24) (0,5 g, 1,5 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 167,0 [MH⁺] C₉H₁₁FN₂ requiere 166,22

Descripción 55: N-(4-fluoro-2-metilfenil)azetidina-3-amina (D55)

[0208]

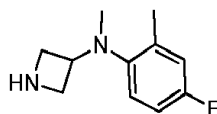


40 [0209] A una solución enfriada en hielo de 3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D30) (300 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (4,5 ml/1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo resultante se purificó en un cartucho SPE-SCX (10 g). Las fracciones amoniacaes recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (D55) (0022/107/1) (190 mg)

45 EM: (EN/+) m/z: 181,1 [MH⁺] C₁₀H₁₃FN₂ requiere 180,11

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 6,91 - 6,74 (m, 2H), 6,32 (dd, J = 4,6, 8,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,26 (m, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,18 (s, 3H)

50

Descripción 56: N-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metilazetidina-3-amina (D56)**[0210]**

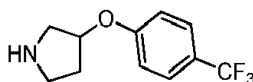
5

[0211] A una solución enfriada en hielo de 3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D33) 8170 mg, 0,577 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético/ diclorometano (3/1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se purificó en un cartucho SPE-SCX (10 g) eluyendo con metanol y amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones amoniacaes se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (**D56**) (1110 mg)

EM: (EN/+) m/z: 195,1 [MH⁺] C₁₁H₁₅FN₂ requiere 194,12

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 6,92 (dd, *J* = 2,9, 9,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

15

Descripción 57: 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina (D57)**[0212]**

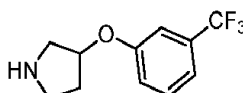
20

[0213] A una solución enfriada en hielo de 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D34) (1,86 g, 5,613 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (4,5 ml/1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo resultante se purificó en un cartucho SPE-SCX (10 g). Las fracciones amoniacaes recogidas, después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D57**) (844 mg)

EM: (EN/+) m/z: 232 [MH⁺] C₁₁H₁₂F₃NO requiere 231,21

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,66 - 7,47 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,68 - 7,45 (m, 2H), 7,04 - 6,85 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,06 - 6,80 (m, 2H), 4,97 - 4,80 (m, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,97 (ddd, *J* = 5,4, 8,3, 11,2 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,86 (m, 1H)

30

Descripción 58: 3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina (D58)**[0214]**

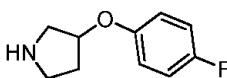
35

[0215] El compuesto del título (**D58**) (843 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 57 partiendo de 3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D35) (1,5 g, 4,52 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 232 [MH⁺] C₁₁H₁₂F₃NO requiere 231,21

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,40 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,09 (dd, *J* = 4,6, 12,5 Hz, 1H), 2,97 (ddd, *J* = 5,4, 8,8, 11,2 Hz, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H)

45

Descripción 59: 3-(4-fluorofenoxi)pirrolidina (D59)**[0216]**

50

[0217] El compuesto del título (**D59**) (585 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 57 partiendo de 3-(4-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D36) (1,43 g, 5,08 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 182,5 [MH⁺] C₁₀H₁₂FNO requiere 181,21

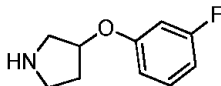
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,07 - 6,93 (m, 2H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 2H), 3,05 (dd, *J* = 4,6, 12,5 Hz, 1H), 2,96 (ddd, *J* = 5,4, 8,3, 11,2 Hz, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,98

55

(m, 1H)

Descripción 60: 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina (D60)

5 [0218]



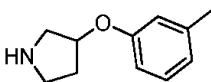
[0219] El compuesto del título (D60) (643 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 57 partiendo de 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D37) (1,26 g, 4,47 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 182,5 [MH⁺] C₁₀H₁₂FNO requiere 181,21

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,23 (dt, J = 6,8, 8,3 Hz, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 6,63 - 6,53 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 4,6, 6,1 Hz, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 4,9, 12,7 Hz, 1H), 2,98 (ddd, J = 5,4, 8,3, 11,2 Hz, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H)

15 **Descripción 61: 3-(m-toliloxi)pirrolidina (D61)**

[0220]



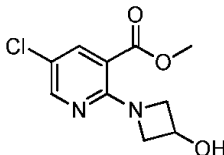
20 [0221] El compuesto del título (D61) (693 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 57 partiendo de 3-(m-toliloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D38) (1,5 g, 5,73 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 178,5 [MH⁺] C₁₀H₁₂FNO requiere 177,24

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 4,90 - 4,77 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 4,6, 12,5 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 5,6, 8,4, 11,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H)

Descripción 62: 5-cloro-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)nicotinato de metilo (D62)

[0222]



30

[0223] El 5-cloro-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)nicotinato de metilo (D62) se preparó de acuerdo con dos procedimientos diferentes que se describen a continuación:

35 Procedimiento A

[0224] A una solución de clorhidrato de azetidín-3-ol (637 mg, 5,82 mmol, disponible en el mercado de Matrix Scientific #011272) y trietilamina (1,69 ml, 12,11 mmol) en metanol (10 ml), se añadió 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (1 g, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C con radiación de microondas 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 90/10 hasta 60/40. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (D62) (0004/099/1) (800 mg)

EM: (EN/+) m/z: 242,6 [MH⁺] C₁₀H₁₁ClN₂O₃ requiere 242,04

45 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 6,8, 10,3 Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 3,9, 10,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H)

Procedimiento B

50 [0225] A una mezcla de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (37,17 g, 0,339 mol) y trietilamina (70,93 ml, 0,508 mol) en tetrahidrofurano/metanol (840/280 ml) se añadió 2,5-dicloronicotinato de metilo (70 g, 0,339 mol) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 4 horas, después a 62 °C durante la noche. Se añadieron clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (3,7 g, 0,03 mol) y trietilamina (23,60 ml, 0,16 mol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 80 °C durante 28 h. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (400 ml) y agua (500 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con agua (500 ml) y se secó a vacío para dar un primer

lote del compuesto del título (**D62**) (63 g).

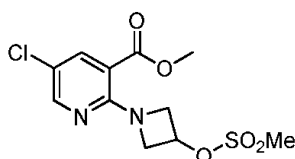
El filtrado de dos capas se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 300 ml). Las dos capas orgánicas obtenidas se recogieron conjuntamente y se redujeron a 1/4 del volumen. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con ciclohexano, después se trató con agua (200 ml) y se separó por filtración para dar un segundo lote del compuesto del título (**D62**) (15 g) (mediante los espectros de RMN ¹H 0,56 % mol de TEA HCl 6 %

EM: (EN/+) m/z: 242,6 [MH⁺] C₁₀H₁₁ClN₂O₃ requiere 242,04

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,30 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 6,8, 9,8 Hz, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 3H), 3,72 (dd, *J* = 4,4, 9,8 Hz, 2H).

Descripción 63: 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63)

[0226]



[0227] Se preparó el 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (**D63**) de acuerdo con dos procedimientos diferentes que se describen a continuación.

Procedimiento A

[0228] A una solución agitada de 5-cloro-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)nicotinato de metilo (D62) (50 mg, 0,206 mmol) y trietilamina (0,057 ml, 0,412 mmol) en dimetilformamida (0,26 ml) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,016 ml, 0,206 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo obtenido se purificó en un cartucho SPE-Si (5 g) eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo desde 90/10 hasta 70/30. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D63**) (53 mg)

EM: (EN/+) m/z: 321,1 [MH⁺] C₁₁H₁₃ClN₂O₅S requiere 320,02

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,25 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 8,01 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 5,41 - 5,24 (m, 1H) 4,47 (ddd, *J* = 11,00, 6,72, 0,86 Hz, 2H) 4,29 - 4,13 (m, 2H) 3,88 (s, 3H) 3,08 (s, 3H)

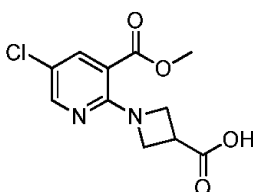
Procedimiento B

[0229] A una solución enfriada en hielo y agitada de 5-cloro-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)nicotinato de metilo (D62) (66 g, 0,27 mol) y trietilamina (56,86 ml, 0,40 mol) en dimetilformamida (500 ml) se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (23,15 ml, 0,29 mol) manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3,5 h, después se añadieron cloruro de metanosulfonilo (6,3 ml, 0,037 mol) y trietilamina (18,9 ml, 0,135 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C. Después de este tiempo el sólido formado se separó por filtración. Se añadió agua (700 ml) al filtrado. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua (400 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (**D63**) (80 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,46 - 5,19 (m, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 4,10 (td, *J* = 1,7, 10,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 3H)

Descripción 64: ácido 1-(5-cloro-3-(metoxicarbonil)piridin-2-il)azetidina-3-carboxílico (D64)

[0230]



[0231] A una mezcla de ácido 3-azetidina-carboxílico (411 mg, 4,06 mmol) y trietilamina (1,17 ml, 8,47 mmol) en metanol (3 ml), se añadió 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (700 mg, 3,38 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C con radiación de microondas 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se recogió en agua (5 ml) y HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas

recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D64**) (880 mg)

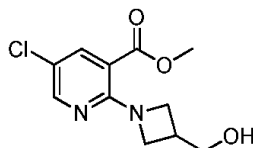
EM: (EN/+) m/z: 270,8 [MH⁺] C₁₁H₁₁ClN₂O₄ requiere 270,04

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,23 - 8,32 (m, 1H) 7,90 - 8,06 (m, 1H) 4,31 - 4,45 (m, 2H) 4,17 - 4,30 (m, 2H) 3,84 - 3,95 (m, 3H) 3,58 (tt, *J* = 8,93, 6,11 Hz, 1H).

5

Descripción 65: 5-cloro-2-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D65)

[0232]



10

[0233] A una solución enfriada de (**D64**) (340 mg, 1,25 mmol) y N-metilmorfolina (0,207 ml, 1,88 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml), se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (0,244 ml, 1,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó 2 h a 0 °C. Se añadió lentamente borohidruro sódico (261 mg, 6,90 mmol) y la solución se agitó 10 min a 0 °C, después 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, después se añadió metanol (20 ml) y la reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol desde 100/0 hasta 98/2. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D65**) (0021/004/1) (215,2 mg).

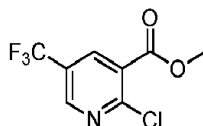
15

EM: (EN/+) m/z: 257,2 [MH⁺] C₁₁H₁₃ClN₂O₃ requiere 256,06

20 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (dd, *J* = 5,4, 9,8 Hz, 2H), 3,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 1H)

Descripción 66: 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D66)

25 [0234]



30 [0235] Se enfrió una solución de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (500 mg, 2,21 mmol, disponible en Apollo #PC9219) en una mezcla de dietil éter/metanol (5 ml)/(15 ml) a -20 °C, después se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (solución 2 M en dietil éter) (2,15 ml, 4,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se cargó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/diclorometano desde 80/20 hasta 60/40. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D66**) (300 mg)

35

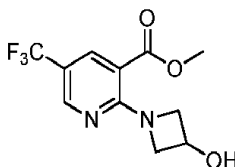
EM: (EN/+) m/z: 240,1 [MH⁺] C₈H₅ClF₃NO₂ requiere 239,00

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm): 8,80 (s, 1H) 8,43 (s, 1H) 4,03 (s, 3H)

Descripción 67: 2-(3-(hidroxiazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D67)

40

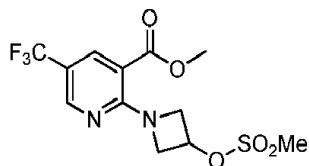
[0236]



45 [0237] El compuesto del título (**D67**) (4,0 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de clorhidrato de azetidín-3-ol (2,3 g, 21,03 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (**D66**) (4,2 g, 17,53 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 277 [MH⁺] C₁₁H₁₁F₃N₂O₃ requiere 276,07

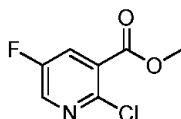
50 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ (ppm): 8,64 - 8,41 (m, 1H) 8,18 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 4,75 (dd, *J* = 7,09, 3,18 Hz, 1H) 4,44 (dd, *J* = 11,00, 6,60 Hz, 2H) 4,04 (dd, *J* = 11,13, 4,03 Hz, 2H) 3,91 (s, 3H) 2,15 - 2,49 (m, 1H)

Descripción 68: 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68)**[0238]**

5

[0239] El compuesto del título (**D53**) (4,85 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 63 partiendo de 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D67) (3,9 g, 14,11 mmol)
EM: (EN/+) m/z: 355 [MH⁺] C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S requiere 354,05

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,53 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H) 8,26 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 5,47 - 5,22 (m, 1H), 4,58 (dd, *J* = 11,98, 6,60 Hz, 2H) 4,36 (dd, *J* = 11,74, 3,67 Hz, 2H) 3,92 (s, 3H) 3,11 (s, 3H).

Descripción 69: 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (D69)15 **[0240]**

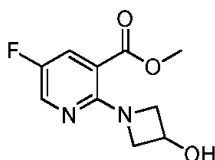
20 **[0241]** El compuesto del título (**D69**) (0022/105/1) (1,8 g) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 66 partiendo de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (2 g, 11,39 mmol) y trimetilsilildiazometano (solución 2 M en dietil éter) (17 ml, 34,18 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 190,1 [MH⁺] C₇H₅ClFNO₂ requiere 189,00

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,41 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 3,2, 7,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H)

Descripción 70: 5-fluoro-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinato de metilo (D70)

25

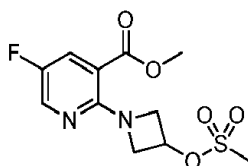
[0242]

30 **[0243]** El compuesto del título (**D70**) (75 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de clorhidrato de acetidin-3-ol (208 mg, 1,89 mmol) y 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (300 mg, 1,58 mmol, disponible en el mercado de Adesis#2-482).

EM: (EN/+) m/z: 227,2 [MH⁺] C₁₀H₁₁F₂O₃ requiere 226,08

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (s a, 1H) 7,92 - 7,66 (m, 1H) 4,74 (s a, 1H) 4,36 (s a, 2H) 4,05 - 3,70 (m, 4H)

35

Descripción 71: 5-fluoro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D71)**[0244]**

40

[0245] El compuesto del título (**D71**) (90 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 63 partiendo de 5-fluoro-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinato de metilo (D70) (73 mg, 0,322 mmol)

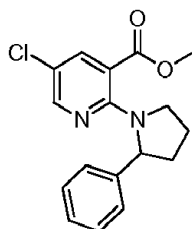
EM: (EN/+) m/z: 305,6 [MH⁺] C₁₁H₁₃F₂N₂O₅S requiere 304,05

45 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,24 (d, *J* = 3,18 Hz, 1H) 7,85 (dd, *J* = 8,44, 3,06 Hz, 1H) 5,36 (tt, *J*

= 6,60, 4,16 Hz, 1H) 4,49 (dd, $J = 11,74, 6,60$ Hz, 2H) 4,24 (dd, $J = 11,74, 4,16$ Hz), 2H) 3,91 (s, 3H) 3,10 (s, 3H).

Descripción 72: 5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D72)

5 [0246]

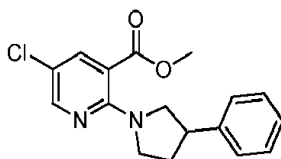


10 [0247] A una solución de 2,5-dicloronicotinato de metilo (120 mg, 0,58 mmol) en isopropanol (10 ml), se añadieron 2-fenilpirrolidina (86 mg, 0,58 mmol, disponible en Matrix Scientific # 018619) y N,N-diisopropiletilamina (90 mg, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 para dar el compuesto del título (D72)

15 (167 mg) en forma de un aceite incoloro.
 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,10 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,79 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,28 - 7,18 (5H, m), 5,36 - 5,32 (1 H, m), 3,95 - 3,89 (1 H, m), 3,85 (3H, s), 3,33 - 3,28 (1 H, m), 2,52 - 2,47 (1 H, m), 2,07 - 2,04 (1 H, m), 1,92 - 1,89 (2H, m).

20 **Descripción 73: 5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D73)**

[0248]



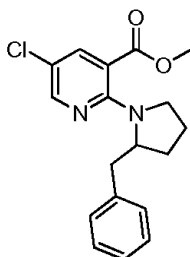
25 [0249] El compuesto del título (D35) (316 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 72 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (206 mg, 1,00 mmol) y 3-fenilpirrolidina (147 mg, 1,00 mmol)

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,90 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,38 - 7,26 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,74 - 3,43 (5H, m), 2,39 - 2,35 (1 H, m), 2,15 - 2,10 (1 H, m).

30

Descripción 74: 2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinato de metilo (D74)

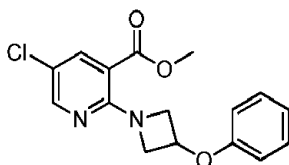
[0250]



35 [0251] El compuesto del título (D74) (80 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (106,62 mg, 0,516 mmol, disponible en Matrix #037174) y 2-bencilpirrolidina (100 mg, 0,602 mmol, disponible en el mercado de Apollo#OR12512)

EM: (EN/+) m/z: 331,0 [MH^+] $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ requiere 330,81

40 RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,28 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 5H), 4,67 - 4,53 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 1H)

Descripción 75: 5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinato de metilo (D75)**[0252]**

5

[0253] A una solución de 2,5-dicloronicotinato de metilo (217 mg, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron 3-fenoxiazetidina (D48) (149 mg, 1,05 mmol) y trietilamina (117 mg, 1,16 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, los precipitados se separaron por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo desde 30:1 hasta 20:1. Las fracciones recogidas, tras la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D75**) (250 mg) en forma de un sólido blanco.

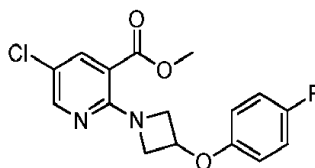
10

15

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,24 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,98 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,31 - 7,27 (2H, m), 6,99 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz), 6,77 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,04-5,01 (1 H, m), 4,52 (2H, dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz), 4,11 (2H, dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz), 3,88 (3H, s).

Descripción 76: 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D76)

20

[0254]

25

[0255] A una mezcla de (D49) (243 mg, 1,454 mmol) y trietilamina (0,253 ml, 1,817 mmol) en metanol (3 ml), se añadió 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1,2118 mmol) y la mezcla resultante se calentó 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno) a 150 °C con radiación de microondas. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se purificó en un cartucho SPE-Si (25 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 95/5 hasta 85/15. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D76**) (270 mg)

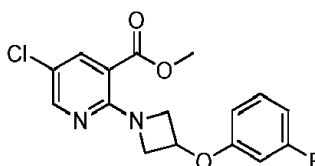
30

EM: (EN/+) *m/z*: 337,1 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,07

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 4,99 (ddd, *J* = 2,2, 4,2, 6,4 Hz, 1H), 4,53 (ddd, *J* = 1,0, 6,4, 10,3 Hz, 2H), 4,13 (dd, *J* = 3,9, 11,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H)

Descripción 77: 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D77)

35

[0256]

40

[0257] El 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D77) se preparó de acuerdo con tres procedimientos diferentes que se presentan a continuación

Procedimiento A

45

[0258] El compuesto del título (**D77**) (295 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 76 partiendo de 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1,2118 mmol) y (D50) (243 mg, 1,454 mmol).

Procedimiento B

[0259] A una solución de 3-fluorofenol (0,005 ml, 0,056 mmol) en acetonitrilo (1 ml), se añadieron carbonato potásico (10 mg, 0,0728 mmol) seguido de la adición de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (20 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C con radiación de microondas durante 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno), después a 180 °C durante 5 min. Después de la evaporación del disolvente el residuo obtenido se purificó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 95/5 hasta 90/10. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título **D77** (10 mg)

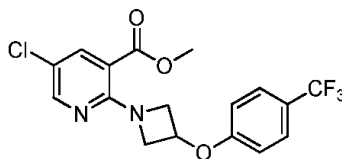
EM: (EN/+) m/z: 337,1 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,07

Procedimiento C

A una solución de 3-fluorofenol (0,139 ml, 1,417 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron carbonato potásico (254,6 mg, 1,842 mmol) seguido de la adición de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (500 mg, 1,558 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C con radiación de microondas durante 20 min. Después de la evaporación del disolvente el residuo obtenido se diluyó en HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un residuo que se purificó en primer lugar eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo/metanol desde 95/5/0 hasta 90/10/0 hasta 90/10/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un residuo (350 mg) que se purificó posteriormente en un cartucho SPE-SCX (20 g). Las fracciones amoniacales, después de la evaporación, dieron el compuesto del título (**D77**) (290 mg).

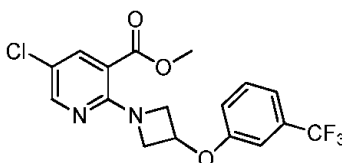
EM: (EN/+) m/z: 337,1 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,07

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,27 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 8,02 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H) 7,28 - 7,18 (m, 1H) 6,72 (td, *J* = 8,31, 2,45 Hz, 1H) 6,58 (dd, *J* = 8,31, 1,96 Hz, 1H) 6,51 (dt, *J* = 10,64, 2,26 Hz, 1H) 5,10 - 4,90 (m, 1H) 4,55 (dd, *J* = 10,76, 6,36 Hz, 2H) 4,14 (dd, *J* = 10,51, 4,16 Hz, 2H) 3,91 (s, 3H).

Descripción 78: 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D78)**[0260]**

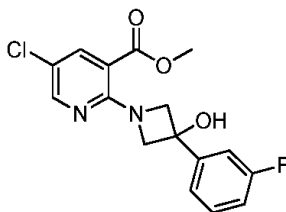
[0261] El compuesto del título (**D78**) (200 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (160 mg, 0,775 mmol) y 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidina (D52) (202,13 mg, 0,903 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 387,5 [MH⁺] C₁₇H₁₄ClF₃N₂O₃ requiere 386,06

Descripción 79: 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D79)**[0262]**

[0263] El compuesto del título (**D79**) (110 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (87 mg, 0,422 mmol) y 3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidina (D53) (110 mg, 0,506 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 387,5 [MH⁺] C₁₇H₁₄ClF₃N₂O₃ requiere 386,06

Descripción 80: 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinato de metilo (D80)**[0264]**

5

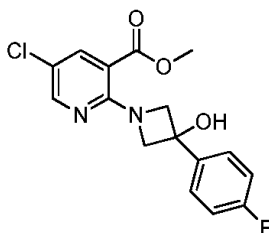
[0265] A una solución enfriada (0 °C) de 3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D28) (100 mg, 0,374 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se añadió una mezcla 3:1 de ácido trifluoroacético/diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se disolvió en una mezcla 3:1 de tetrahidrofurano/metanol (1 ml) y se añadió trietilamina (0,156 ml, 1,122 mmol) seguido de la adición de 2,5-dicloronicotinato de metilo (77,32 mg, 0,374 mmol). La mezcla resultante se calentó 15 h a 60 °C. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se recogió en una solución de NH₄Cl sat. (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente, se purificó en un cartucho SPE-Si (5 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 90:10. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D80**) (71,4 mg)

10

15

EM: (EN/+) m/z: 337,2 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,75RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,07- 7,00 (m, 1H), 4,47 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 9,8 Hz), 2H), 3,91 - 3,88 (m, 3H).

20

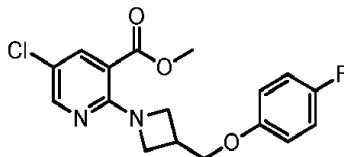
Descripción 81: 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinato de metilo (D81)**[0266]**

25

[0267] El compuesto del título (**D81**) (0021/074/1) (75,9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 80 partiendo de 3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D29) (100 mg, 0,374 mmol) y 2,5-dicloronicotinato de metilo (77,32 mg, 0,374 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 337,2 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,75

30

Descripción 82: 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidin-1-il)nicotinato de metilo (D82)**[0268]**

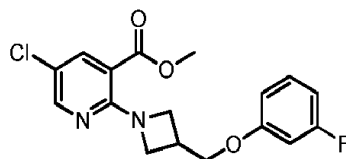
35

[0269] A una solución de 5-cloro-2-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)nicotinato de metilo (D65) (59 mg, 0,229 mmol) en tetrahidrofurano seco (1,6 ml) se añadieron 4-fluorofenol (25,8 mg, 0,229 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (50 μl, 0,253 mmol) y la trifenilfosfina (66,3 mg, 0,258 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó en un cartucho ISOLUTE SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 90/10. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D82**) (53,1 mg)

40

EM: (EN/+) m/z: 351,3 [MH⁺] C₁₇H₁₆ClFN₂O₃ requiere 350,08RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 2H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 4,26 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 5,4, 9,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 1H).

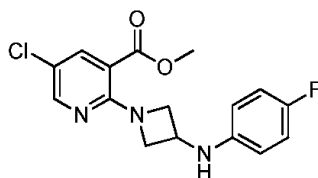
45

Descripción 83: 5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D83)**[0270]**

5

[0271] El compuesto del título (**D83**) (0021/006/3) (66,2 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 82 partiendo de 5-cloro-2-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D65) (37 mg, 0,143 mmol) y 3-fluorofenol (13 μ l, 0,143 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 351,3 [MH⁺] C₁₇H₁₆ClFN₂O₃ requiere 350,08

Descripción 84: 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D84)**[0272]**

15

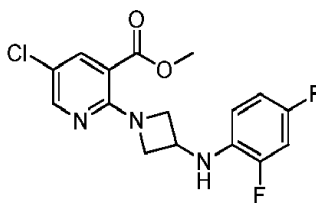
[0273] El compuesto del título (**D84**) (79 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (62,06 mg, 0,3 mmol) y N-(4-fluorofenil)azetidín-3-amina (D54) (60 mg, 0,361 mmol).

20 EM: (EN/+) m/z: 336,1 [MH⁺] C₁₆H₁₅ClFN₃O₂ requiere 335,07

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,61 - 6,41 (m, 2H), 4,49 (dd, *J* = 7,6, 9,0 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 5H)

Descripción 85: 5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D85)

25

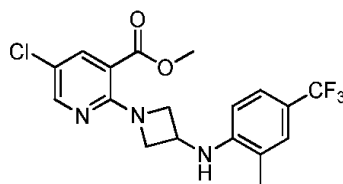
[0274]

30 **[0275]** A una solución enfriada (0 °C) de 3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D31) (90 mg, 0,316 mmol) en diclorometano, se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (3 ml/1 ml) y la mezcla de reacción se agitó 1 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano/metanol (3/1 ml) y se añadió trietilamina (0,132 ml, 0,95 mmol) seguido de la adición de 2,5-

35 después de la evaporación del disolvente se purificó en una columna SNAP-Si de Biotage eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 90/10. Las fracciones recogidas dieron el compuesto del título (**D85**) (0022/086/5) (38 mg).

EM: (EN/+) m/z: 354,1 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClF₂N₃O₂ requiere 353,07.

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 2H), 6,47 (dt, *J* = 5,1, 9,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 7,3, 9,3 Hz, 2H), 4,33 (s a, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 5H)

Descripción 86: 5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D86)**[0276]**

5

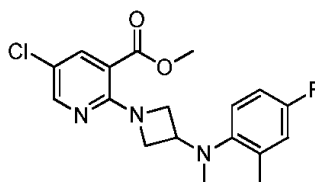
[0277] El compuesto del título (**D86**) (44 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 85 partiendo de 3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D32) (150 mg, 0,454 mmol) y 2,5-dicloronicotinato de metilo (74,92 mg, 0,363 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 400,2 [MH⁺] C₁₈H₁₇ClF₃N₃O₂ requiere 399,15

10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 7,6, 9,0 Hz, 2H), 4,41 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,95 (dd, *J* = 4,4, 9,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)

Descripción 87: 5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D87)

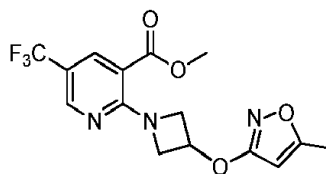
15

[0278]

20 **[0279]** A una mezcla de N-metil-N-(2-metil-4-fluoro-fenil)azetidín-3-amina (D56) (110 mg, 0,566 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 0,849 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (3/1 ml) se añadió 2,5-dicloronicotinato de metilo (116,82 mg, 0,566 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 12 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó en un cartucho SNAP-Si (10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 90/10. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D87**) (170 mg)

EM: (EN/+) m/z: 363,8 [MH⁺] C₁₈H₁₉ClF₂N₃O₂ requiere 363,81

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,25 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 6,99 - 6,79 (m, 3H), 4,40 - 4,21 (m, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,21 - 4,09 (m, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (s a, 3H), 2,35 (s, 3H)

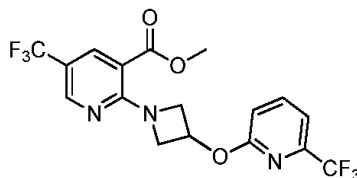
Descripción 88: 2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D88)**[0280]**

30

35 **[0281]** A una solución de 5-metilisoxazol-3-ol (33,48 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) se añadió carbonato potásico (60,85 mg, 0,44 mmol) seguido de la adición de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (120 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C con radiación de microondas durante 25 min. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó en una columna SNAP-Si de Biotage (10 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo desde 95/05 hasta 70/30. Las fracciones recogidas se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (**D88**) (20 mg)

EM: (EN/+) m/z: 358,2 [MH⁺] C₁₅H₁₄F₃N₃O₄ requiere 357,09

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,62 - 8,42 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,29 (ddd, *J* = 2,6, 3,9, 6,5 Hz, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 0,9, 6,5, 11,2 Hz, 2H), 4,25 (dd, *J* = 2,7, 11,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H)

Descripción 89: 5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D89)**[0282]**

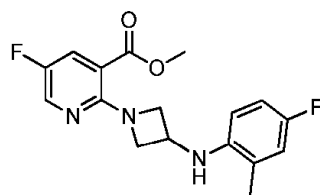
5

[0283] El compuesto del título (**D89**) (25 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 88 partiendo de 2-(3-((metilsulfonyl)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinato de metilo (D68) (120 mg, 0,34 mmol) y 2-hidroxi-6-(trifluorometil)piridina (55,12 mg, 0,34 mmol, disponible en el mercado de Fluorochem#032990).

EM: (EN/+) m/z: 358,2 [MH⁺] C₁₇H₁₃F₆N₃O₃ requiere 421,09

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,65 - 5,34 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 6,6, 11,0 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 3,9, 11,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H)

15

Descripción 90: 5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D90)**[0284]**

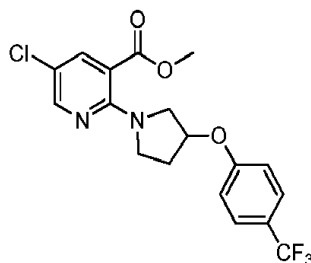
20

[0285] Una mezcla de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (D69) (199,85 mg, 1,054 mmol) y carbonato potásico (291 mg, 2,108 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno N₂ 15 min a temperatura ambiente. Se añadió N-(4-fluoro-2-metilfenil)azetidín-3-amina (D55) (190 mg, 1,054 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1 día a temperatura ambiente. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó en una columna SNAP-Si de Biotage eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, tras la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D90**) (155 mg)

EM: (EN/+) m/z: 334,6 [MH⁺] C₁₇H₁₇F₂N₃O₂ requiere 333,33

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,91 - 6,75 (m, 2H), 6,32 (dd, J = 4,9, 8,3 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 7,3, 9,3 Hz, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 5H), 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H)

30

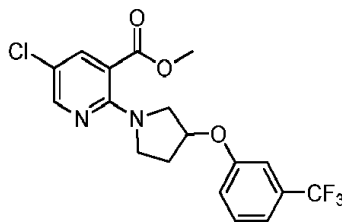
Descripción 91: 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinato de metilo (D91)**[0286]**

35

[0287] El compuesto del título (**D91**) (230 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (180 mg, 0,87 mmol) y 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina (D57) (242 mg, 1,05 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 401,5 [MH⁺] C₁₈H₁₆ClF₃N₂O₃ requiere 400,08

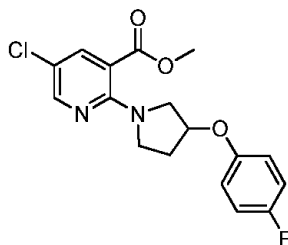
40

Descripción 92: 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D92)**[0288]**

5

[0289] El compuesto del título (**D92**) (270 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (241,37 mg, 1,17 mmol) y de 3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidina (D58) (323 mg, 1,39 mmol).

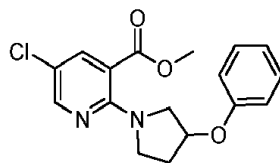
10 EM: (EN/+) m/z: 401,5 [MH⁺] C₁₈H₁₆ClF₃N₂O₃ requiere 400,08

Descripción 93: 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D93)**[0290]**

15

[0291] El compuesto del título (**D93**) (235 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (241,37 mg, 1,17 mmol) y 3-(4-fluorofenoxi)pirrolidina (D59) (253 mg, 1,39 mmol).

20 EM: (EN/+) m/z: 351 [MH⁺] C₁₇H₁₆ClFN₂O₃ requiere 350,08

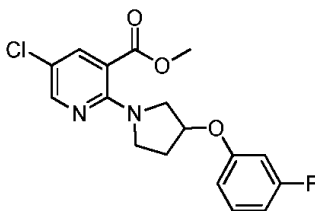
Descripción 94: 5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D94)**[0292]**

25

[0293] A una solución de 2,5-dicloronicotinato de metilo (303 mg, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron 3-fenoxipirrolidina (240 mg, 1,47 mmol, disponible en Tigersci #P67164) y trietilamina (163 mg, 1,62 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo 18 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, los precipitados se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla: éter de petróleo/acetato de etilo desde 30:1 hasta 20:1. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D94**) (234 mg) en forma de un aceite incoloro.

30

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,22 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,31 (2H, dd, J = 8,4, 7,6 Hz), 6,99 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 6,91 - 6,89 (2H, m), 5,03 - 5,01 (1 H, m), 3,95 - 3,94 (1 H, m), 3,92 (3H, s), 3,86 - 3,79 (1 H, m), 3,53 - 3,48 (1 H, m), 3,41-3,40 (1 H, m), 2,36 - 2,30 (1 H, m), 2,24 - 2,17 (1 H, m).

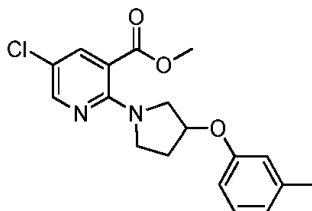
Descripción 95: 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D95)**[0294]**

5

[0295] El compuesto del título (**D95**) (250 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (241,37 mg, 1,17 mmol) y 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina (D60) (253 mg, 1,39 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 351 [MH⁺] C₁₇H₁₆ClFN₂O₃ requiere 350,08

10

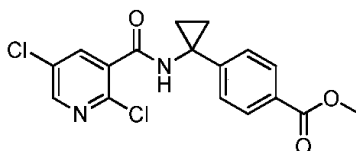
Descripción 96: 5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D96)**[0296]**

15

[0297] El compuesto del título (**D96**) (200 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 62 partiendo de 2,5-dicloronicotinato de metilo (241,37 mg, 1,17 mmol) y 3-(m-toliloxi)pirrolidina (D61) (247,7 mg, 1,39 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 347 [MH⁺] C₁₈H₁₉ClN₂O₃ requiere 346,11

20

Descripción 97: 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D97)**[0298]**

25

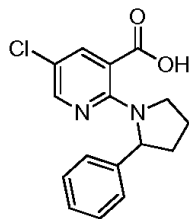
[0299] A una solución de ácido 2,5-dicloronicotínico (1,84 g, 7,06 mmol) en dimetilformamida seca (15 ml), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,08 g, 7,06 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,03 g, 10,58 mmol), se añadió una solución de clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (1,67 g, 7,06 mmol) y trietilamina (0,98 ml, 7,06 mmol) en dimetilformamida seca (15 ml) y la mezcla resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, se purificaron en una columna SNAP-Si de Biotage (50 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/ acetato de etilo desde 100/0 hasta 95:5. Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D97**) (1,03 mg)

EM: (EN/+) m/z: 365,1 [MH⁺] C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₃ requiere 364,4

30

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,50 (s, 4H).

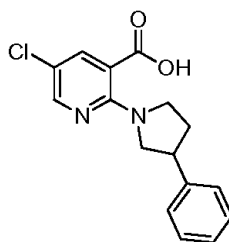
35

Descripción 98: ácido 5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotínico (D98)**[0300]**

5

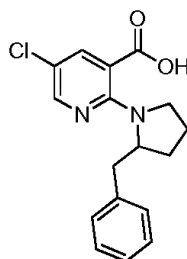
[0301] A una solución enfiada en hielo de 5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D72) (165 mg, 0,520 mmol) en metanol (10 ml), se añadió NaOH 10 N (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfiarla a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 2,5 N (pH 1-2), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (**D98**) (170 mg) en forma de un sólido rojo.

10

Descripción 99: ácido 5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotínico (D99)15 **[0302]**

[0303] El compuesto del título (**D99**) (270 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 60 partiendo de 5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D73) (310 mg, 1,00 mmol)

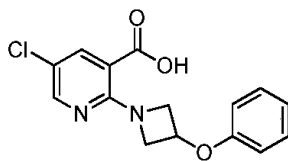
20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,40 - 7,27 (5H, m), 3,78 - 3,52 (5H, m), 2,47 - 2,42 (1 H, m), 2,21 - 2,10 (1H, m).

Descripción 100: ácido 2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotínico (D100)25 **[0304]**

30 **[0305]** Al 2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinato de metilo (D74) (75 mg, 0,226 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (14,3 mg, 0,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C con radiación de microondas durante 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua/HCl 1 M (5 ml/15 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D100**) (70 mg).

EM: (EN/+) m/z: 317 [MH⁺] C₁₇H₁₇ClN₂O₂ requiere 316,10

35

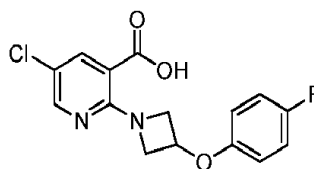
Descripción 101: ácido 5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotínico (D101)**[0306]**

5

[0307] El 5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinato de metilo (D75) (305 mg, 0,96 mmol) se disolvió en metanol/tetrahidrofurano (10 ml/10 ml), y se añadió NaOH 5 N (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 35 °C durante 18 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 2,5 N (pH 1-2). El sólido blanco se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto **(D101)** (280 mg) en forma de un sólido blanco.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,33 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,97 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,33 (2H, dd, *J* = 8,4, 7,6 Hz), 6,99 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz), 6,87 (2H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,11 - 5,07 (1 H, m), 4,45 (2H, dd, *J* = 10,4, 6,4 Hz), 3,97 (2H, dd, *J* = 6,4, 3,6 Hz).

15 Descripción 102: ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D102)**[0308]**

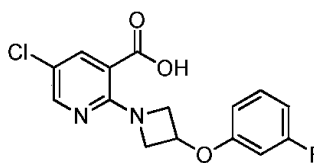
20

[0309] El compuesto del título **(D102)** (240 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D76) (270 mg, 0,801 mmol)

EM: (EN/+) *m/z*: 323,1 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClFN₂O₃ requiere 322,05

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,16 (s a, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 5,13 - 4,99 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 5,9, 10,8 Hz, 2H), 3,96 (dd, *J* = 3,4, 10,3 Hz, 2H)

Descripción 103: ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103)**30 [0310]**

[0311] El ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico **(D103)** se preparó de acuerdo con tres procedimientos diferentes que se presentan a continuación

35

Procedimiento A

[0312] A una solución de 3-fluorofenol (0,139 ml, 1,417 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron carbonato potásico (254,6 mg, 1,842 mmol) seguido de la adición de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (500 mg, 1,558 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C con radiación de microondas durante 25 min. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se diluyó con una solución 1 M de HCl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas después de la evaporación del disolvente se cargaron en un cartucho SPE-SCX (20 g). Las fracciones amoniacaes recogidas se evaporaron a vacío y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml) y se calentó a 150 °C con radiación de microondas durante 10 min en presencia de LiOH (59,4 mg, 1,417 mmol). La mezcla se evaporó a vacío, se diluyó con agua/HCl 1 M (10 ml/20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título **(D103)** (420 mg)

45

Procedimiento B

[0313] El compuesto del título (**D103**) (250 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D77) (290 mg, 0,861 mmol) EM: (EN/+) m/z: 323,5 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClFN₂O₃ requiere 322,05

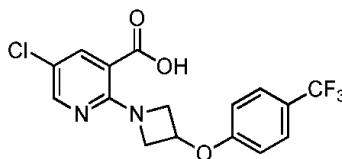
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,20 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,30 (m, 3H), 5,11 (tt, J = 3,5, 6,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 6,4, 10,5 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 3,3, 10,4 Hz, 2H)

10 Procedimiento C

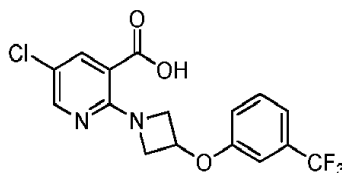
[0314] A una solución de 3-fluorofenol (24,6 ml, 0,274 mol) en dimetilformamida (400 ml) se añadió carbonato potásico anhidro (37,87 g, 0,274 mol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió gota a gota una solución de ácido 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotínico (D63) (80 g, 0,249 mol) en dimetilformamida (160 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, después se añadió NaOH 1 M (548 ml) y la mezcla se dejó en agitación 12 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (1 l). La mezcla resultante se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl 2 N. Se formó un precipitado y se separó por filtración y se lavó con agua (500 ml). Después del secado, se aisló el compuesto del título (**D103**) (60 g)

EM: (EN/+) m/z: 323,5 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClFN₂O₃ requiere 322,05

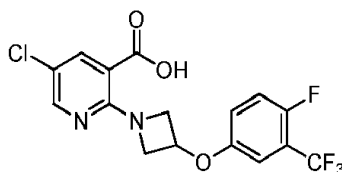
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,18 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,86 - 6,62 (m, 3H), 5,11 (tt, J = 3,3, 6,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 3,4, 10,8 Hz, 2H).

25 Descripción 104: ácido 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (**D104**)**[0315]**

[0316] El compuesto del título (**D104**) (200 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D78) (110 mg, 0,284 mmol) EM: (EN/+) m/z: 373,1 [MH⁺] C₁₆H₁₂ClF₃N₂O₃ requiere 372,05

35 Descripción 105: ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (**D105**)**[0317]**

[0318] El compuesto del título (**D105**) (180 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D79) (110 mg, 0,284 mmol) EM: (EN/+) m/z: 373,1 [MH⁺] C₁₆H₁₂ClF₃N₂O₃ requiere 372,05

45 Descripción 106: ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (**D106**)**[0319]**

[0320] El compuesto del título (**D106**) (117 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (100 mg,

0,311 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (51,04 mg, 0,284 mmol).

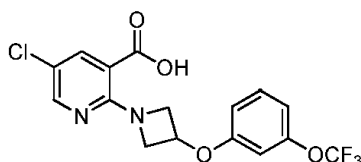
EM: (EN/+) m/z: 391,2 [MH⁺] C₁₆H₁₁ClF₄N₂O₃ requiere 390,04

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,32 (d, J = 2,45 Hz, 1H) 7,97 (d, J = 2,69 Hz, 1H) 7,55 - 7,45 (m, 1H) 7,30 - 7,23 (m, 1H) 7,15 - 7,22 (m, 1H) 5,26 - 5,12 (m, 1H) 4,46 (dd, J = 10,39, 6,72 Hz, 2H) 3,98 (dd, J = 10,39, 3,06 Hz, 2H)

5

Descripción 107: ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D107)

[0321]



10

[0322] El compuesto del título (D107) (112 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (100 mg, 0,311 mmol) y 3-(trifluorometoxi)fenol (0,036 ml, 0,284 mmol).

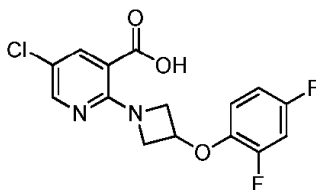
EM: (EN/+) m/z: 389,2 [MH⁺] C₁₆H₁₂ClF₃N₂O₄ requiere 388,04

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,22 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 5,24 - 4,99 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 6,2, 10,6 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 3,4, 10,3 Hz, 2H)

15

Descripción 108: ácido 5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D108)

[0323]



[0324] El compuesto del título (D108) (84 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (100 mg, 0,311 mmol) y 2,4-difluorofenol (0,027 ml, 0,284 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 341,1 [MH⁺] C₁₅H₁₁ClF₂N₂O₃ requiere 340,04

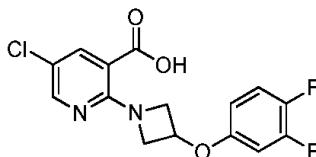
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,21 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 6,77 (m, 2H), 5,12 (td, J = 2,9, 6,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 6,6, 10,5 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 3,4, 10,5 Hz, 2H)

25

30

Descripción 109: ácido 5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D109)

[0325]



[0326] El compuesto del título (D109) (87 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (100 mg, 0,311 mmol) y 3,4-difluorofenol (36,87 mg, 0,284 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 341,1 [MH⁺] C₁₅H₁₁ClF₂N₂O₃ requiere 340,04

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,77 - 6,67 (m, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,24 (m, 4H)

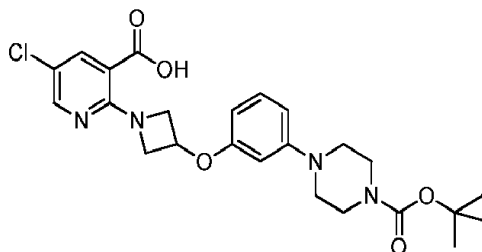
40

45

Descripción 110: ácido 2-(3-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)-5-cloronicotínico (D110)

[0327]

5



[0328] A una solución de 4-(3-hidroxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D18) (143,18 mg, 0,514 mmol) en dimetilformamida (2 ml), carbonato potásico (71 mg, 0,514 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 2 h a 80 °C. Se añadió gota a gota 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (150 mg, 0,467 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla resultante se agitó 21 h a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH 1 M (0,935 ml) y la mezcla se agitó 1 h a 120 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (2 x 10 ml) y la fase acuosa se evaporó a vacío. El residuo se purificó en un cartucho SPE-Si (5 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol desde 100/0 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D110**) (155 mg)

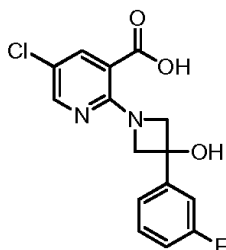
EM: (EN/+) m/z: 489,4 [MH⁺] C₂₄H₂₉ClN₄O₅ requiere 488,18

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,28 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,43 (dd, J = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 3,4, 10,3 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,15 - 3,03 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

20

Descripción 111: ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotínico (D111)

[0329]



25

[0330] A una solución de 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D80) (70 mg, 0,207 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano/agua (2 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (133 mg, 0,312 mmol) y la mezcla resultante se agitó 4 h a 70 °C. Después de la evaporación del disolvente el residuo se recogió en una mezcla de agua/HCl 1 M (10 ml/10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D111**) (64,6 mg).

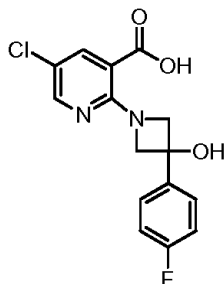
EM: (EN/+) m/z: 323,1 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClF₂N₂O₃ requiere 322,05

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (dt, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 4H).

35

Descripción 112: ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotínico (D112)

[0331]



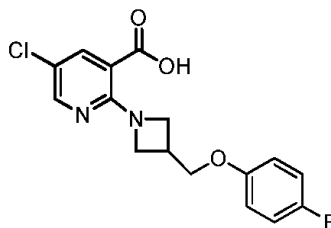
[0332] El compuesto del título (**D112**) (65,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 111 partiendo de 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinato de metilo (D81) (74 mg, 0,22 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 323,1 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClFN₂O₃ requiere 322,05

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,34 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 5,6, 8,6 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 4H).

Descripción 113: ácido 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotínico (D113)

10 **[0333]**



[0334] A una solución de 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D82) (52,1 mg, 0,148 mmol) en una mezcla (3:1) de 1,4-dioxano/agua (1,6 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,3 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se calentó con radiación de microondas 6 min a 140 °C. Después de la evaporación del disolvente el residuo se recogió en una mezcla de agua/ HCl 1 M (20 ml/5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D113**) (55,4 mg).

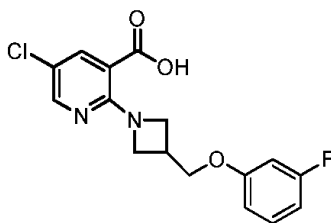
15

EM: (EN/+) m/z: 337,2 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,07

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,29 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 4H), 3,83 (dd, *J* = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 1H).

Descripción 114: ácido 5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotínico (D114)

25 **[0335]**



[0336] El compuesto del título (**D114**) (66,3 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 113 partiendo de 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinato de metilo (D83) (66,2 mg, 0,188 mmol).

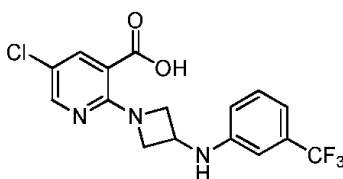
30

EM: (EN/+) m/z: 337,2 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,07

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,85 - 6,73 (m, 3H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 3,83 (dd, *J* = 5,4, 9,3 Hz, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 1H).

35 **Descripción 115: ácido 5-cloro-2-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D115)**

[0337]



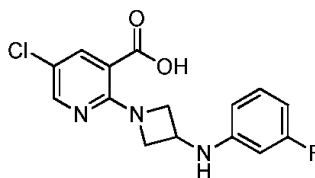
40 **[0338]** A una solución de 3-(trifluorometil)anilina (0,047 ml, 0,374 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml), se añadió carbonato potásico (67,21 mg, 0,486 mmol) seguido de la adición de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (120 mg, 0,374 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C con radiación de microondas durante

25 min. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (23,54 mg, 0,561 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C con radiación de microondas durante 5 min. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y HCl 1 M (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D115**) (50 mg)

5 EM: (EN/+) m/z: 372,1 [MH⁺] C₁₆H₁₃ClF₃N₃O₂ requiere 371,06

Descripción 116: ácido 5-cloro-2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D116)

[0339]



10

[0340] El compuesto del título (**D116**) (40 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 115 partiendo de 5-cloro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D63) (120 mg, 0,374 mmol) y 3-fluoroanilina (0,036 ml, 0,374 mmol).

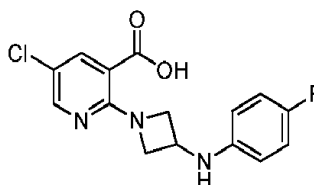
15 EM: (EN/+) m/z: 322,1 [MH⁺] C₁₅H₁₃ClF₃N₃O₂ requiere 321,07

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,42 - 6,24 (m, 3H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 4,5, 9,4 Hz, 2H)

Descripción 117: ácido 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D117)

20

[0341]

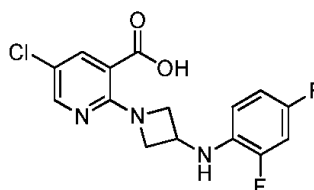


25 [0342] El compuesto del título (**D117**) (70 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D84) (76 mg, 0,226 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 322,1 [MH⁺] C₁₅H₁₃ClF₃N₃O₂ requiere 321,05

30 **Descripción 118: ácido 5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D118)**

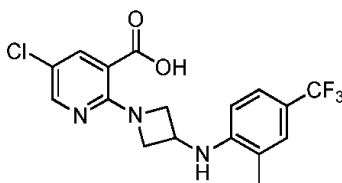
[0343]



35 [0344] A una solución de 5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D85) (37 mg, 0,104 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano/agua (4 ml), se añadió NaOH 1 M (0,157 ml) y la mezcla resultante se agitó 12 h a 60 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción se acidificó a pH 1 mediante la adición de HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y dio el compuesto del título (**D118**) (35 mg).

EM: (EN/+) m/z: 340,1 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClF₂N₃O₂ requiere 339,06

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 4,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 4,4, 9,3 Hz, 2H)

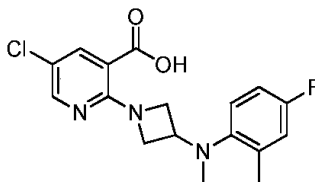
Descripción 119: ácido 5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D119)**[0345]**

5

[0346] El compuesto del título (**D119**) (40 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 118 partiendo de 5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D86) (44 mg, 0,110 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 386,2 [MH⁺] C₁₇H₁₅ClF₃N₃O₂ requiere 385,08

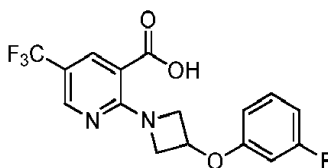
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,31 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,17 - 5,90 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 3H), 3,95 (dd, J = 3,4, 8,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H)

Descripción 120: ácido 5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D120)15 **[0347]**

20 **[0348]** A una solución de 5-cloro-2-(3-(metil(2-metil-4-fluoro-fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D87) (170 mg, 0,467 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH 1 M (0,7 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa remanente se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D120**) (156 mg)

EM: (EN/+) m/z: 350,1 [MH⁺] C₁₇H₁₇ClFN₃O₂ requiere 349,79

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,06 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 4,17 - 4,03 (m, 3H), 3,66 (dd, J = 3,4, 8,3 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

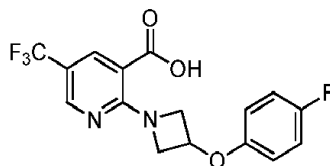
Descripción 121: ácido 2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D121)30 **[0349]**

35 **[0350]** A una mezcla de 3-(3-fluorofenoxi)azetidina (D50) (106,73 mg, 0,638 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,798 mmol) en metanol (3 ml), se añadió ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (120 mg, 0,532 mmol) y la mezcla se calentó 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno) con radiación de microondas a 150 °C. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó en un cartucho SPE-Si (25 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol desde 100/0 hasta 50/50. La fracción recogida, después de la evaporación del disolvente, dio el compuesto del título (**D121**) (83 mg)

EM: (EN/+) m/z: 357,1 [MH⁺] C₁₆H₁₂F₄N₂O₃ requiere 356,08

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 6,74 (dt, J = 1,5, 8,3 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,53 (td, J = 2,3, 10,6 Hz, 1H), 5,13 - 4,97 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 2H), 4,30 (dd, J = 3,9, 10,8 Hz, 2H)

45

Descripción 122: ácido 2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D122)**[0351]**

5

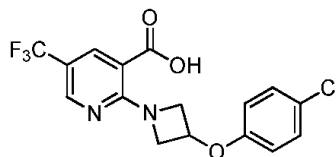
[0352] El compuesto del título (**D122**) (180 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 121 partiendo de 3-(4-fluorofenoxi)azetidina (D49) (177,89 mg, 1,064 mmol) y ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (200 mg, 0,886 mmol)

10 EM: (EN/+) m/z: 357,1 [MH⁺] C₁₆H₁₂F₄N₂O₃ requiere 356,08

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,92 (m, 2H), 6,83 - 6,57 (m, 2H), 5,08 - 4,96 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 3,9, 11,2 Hz, 2H)

Descripción 123: ácido 2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D123)

15

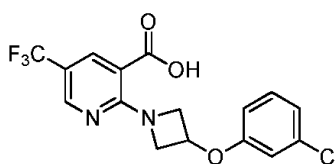
[0353]

20 **[0354]** El compuesto del título (**D123**) (125 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 2-(3-((metilsulfonyl)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (100 mg, 0,258 mmol) y 4-clorofenol (0,033 ml, 0,338 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 373,2 [MH⁺] C₁₆H₁₂ClF₃N₂O₃ requiere 372,05

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,63 - 4,38 (m, 2H), 4,16 - 3,95 (m, 2H)

25

Descripción 124: ácido 2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D124)**[0355]**

30

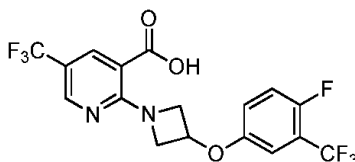
[0356] El compuesto del título (**D124**) (85 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 2-(3-((metilsulfonyl)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (100 mg, 0,258 mmol) y 3-clorofenol (0,035 ml, 0,338 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 373,2 [MH⁺] C₁₆H₁₂ClF₃N₂O₃ requiere 372,05

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 5,15 (cd, J = 3,0, 6,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 6,5, 10,6 Hz, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H)

Descripción 125: ácido 2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D125)

40

[0357]

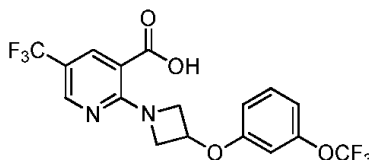
[0358] El compuesto del título (**D125**) (108 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (100 mg, 0,258 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (60,98 mg, 0,338 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 425 [MH⁺] C₁₇H₁₁F₇N₂O₃ requiere 424,07

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 5,21 (dd, *J* = 3,3, 6,2 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 6,5, 10,1 Hz, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 2H)

Descripción 126: ácido 2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D126)

10 **[0359]**



[0360] El compuesto del título (**D126**) (110 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (100 mg, 0,258 mmol) y 3-(trifluorometoxi)fenol (0,043 ml, 0,338 mmol).

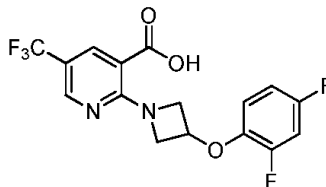
EM: (EN/+) m/z: 423 [MH⁺] C₁₇H₁₂F₆N₂O₄ requiere 422,07

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,32 (s a, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,17 (td, *J* = 3,0, 6,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 6,2, 10,6 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J* = 3,2, 10,8 Hz, 2H)

20

Descripción 127: ácido 2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D127)

[0361]



25

[0362] El compuesto del título (**D127**) (95 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (100 mg, 0,258 mmol) y 2,4-difluorofenol (0,032 ml, 0,338 mmol).

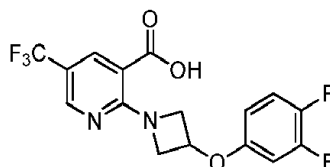
EM: (EN/+) m/z: 375 [MH⁺] C₁₆H₁₁F₅N₂O₃ requiere 374,07

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,32 (s a, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 6,92 (m, 2H), 5,15 (td, *J* = 3,1, 6,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 6,1, 11,0 Hz, 2H), 4,11 (dd, *J* = 3,3, 10,9 Hz, 2H).

Descripción 128: ácido 2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D128)

35

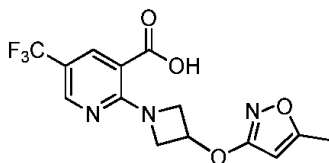
[0363]



40 **[0364]** El compuesto del título (**D128**) (100 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 103A partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (100 mg, 0,258 mmol) y 3,4-difluorofenol (44,06 mg, 0,338 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 375 [MH⁺] C₁₆H₁₁F₅N₂O₃ requiere 374,07

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,30 (s a, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (ddd, *J* = 2,9, 6,7, 12,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,62 (m, 1H), 5,11 (tt, *J* = 3,4, 6,4 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 6,5, 10,9 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 3,1, 11,4 Hz, 2H)

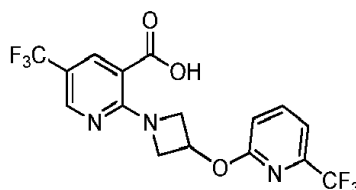
Descripción 129: ácido 2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D129)**[0365]**

5

[0366] A una solución de 2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D88) (20 mg, 0,056 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), monohidrato de hidróxido de litio (3,52 mg, 0,084 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 130 °C con radiación de microondas 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se recogió en una mezcla de agua/HCl 1 M (5 ml/15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D129**) (19 mg)

EM: (EN/+) m/z: 344,2 [MH⁺] C₁₄H₁₂F₃N₃O₄ requiere 343,08RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,32 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,47 (dd, J = 6,5, 11,1 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 2,3, 11,1 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 0,5 Hz, 3H)

15

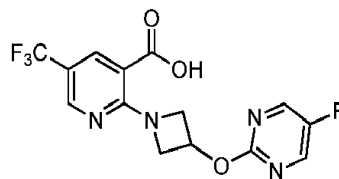
Descripción 130: ácido 5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotínico (D130)**[0367]**

20

[0368] El compuesto del título (**D130**) (77 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 129 partiendo de 5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D89) (80 mg, 0,19 mmol) y 2-hidroxi-6-(trifluorometil)piridina (55,12 mg, 0,34 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 408,6 [MH⁺] C₁₆H₁₁F₆N₃O₃ requiere 407,07RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,71 - 12,69 (m, 1H), 8,66 - 8,49 (m, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 8,10 - 7,96 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 5,53 - 5,32 (m, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 2H), 4,22 - 4,05 (m, 2H)

25

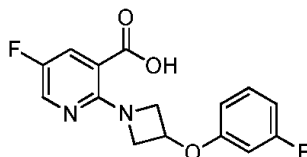
Descripción 131: ácido 2-(3-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D131)**[0369]**

30

[0370] A una mezcla de 2-(azetidín-3-iloxi)-5-fluoropirimidina (D51) (108 mg, 0,638 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,798 mmol) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se añadió ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico (120 mg, 0,532 mmol) y la mezcla se calentó 2 h a 80 °C. Después de la evaporación del disolvente el residuo se purificó en un cartucho SPE-Si (25 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol desde 95/5 hasta 80/20. La fracción recogida después de la evaporación del disolvente dio el compuesto del título (**D131**) (44 mg)

EM: (EN/+) m/z: 359,3 [MH⁺] C₁₄H₁₀F₄N₄O₃ requiere 358,07RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,74 (s, 2H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 6,4, 11,2 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 3,4, 11,2 Hz, 2H)

40

Descripción 132: ácido 5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D132)**[0371]**

5

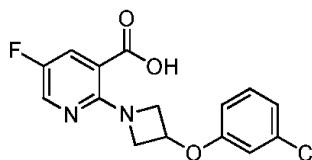
[0372] El compuesto del título (**D132**) (108 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 115 partiendo de 5-fluoro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D71) (90 mg, 0,295 mmol) y 3-fluorofenol (0,029 ml, 0,295 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 307,2 [MH⁺] C₁₅H₁₂F₂N₂O₃ requiere 306,08

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,18 (s a, 1H), 8,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 1H), 7,35 (c, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (dt, *J* = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 2H), 5,11 (tt, *J* = 3,4, 6,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 3,3, 9,9 Hz, 2H)

Descripción 133: ácido 2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-fluoronicotínico (133)

15

[0373]

20

[0374] A una solución de 3-clorofenol (0,035 ml, 0,328 mmol) en dimetilformamida (1 ml), carbonato potásico (45,42 mg, 0,328 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 h a 80 °C. Se añadió 5-fluoro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D71) (100 mg, 0,328 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó 12 h a 160 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió NaOH 1 N (0,656 ml, 0,656 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 2 h a 120 °C. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se cargó en un cartucho SPE-SCX (5 g). Las fracciones amoniacaes después de la evaporación del disolvente dieron un residuo

25

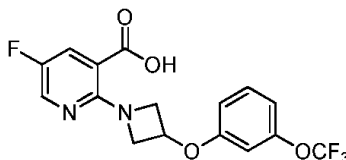
que se purificó posteriormente en una columna SNAP-C18 de Biotage (30 g) eluyendo con agua/ácido acético (0,1 %)/acetonitrilo-ácido acético (0,1 %)

Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D133**) (14 mg)EM: (EN/+) m/z: 323,1 [MH⁺] C₁₅H₁₂ClFN₂O₃ requiere 322,05

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13,19 (s a, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,96 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 4,43 (dd, *J* = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,93 (dd, *J* = 3,4, 10,3 Hz, 2H)

Descripción 134: ácido 5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D134)

35

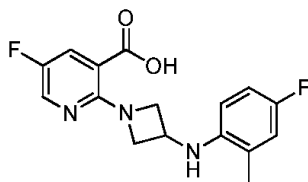
[0375]

40

[0376] El compuesto del título (**D134**) (27 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 133 partiendo de 5-fluoro-2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D71) (100 mg, 0,328 mmol) y 3-(trifluorometoxi)fenol (0,042 ml, 0,328 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 372,6 [MH⁺] C₁₆H₁₂F₄N₂O₄ requiere 372,7

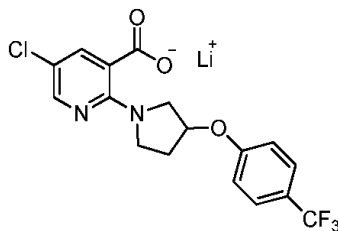
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,17 (s a, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,19 - 4,99 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,95 (dd, *J* = 3,4, 10,3 Hz, 2H)

Descripción 135: ácido 5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D135)**[0377]**

5

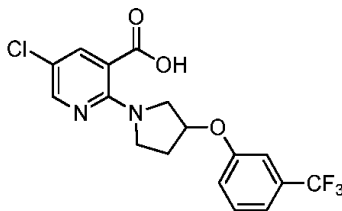
[0378] A una solución de 5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinato de metilo (D90) (150 mg, 0,450 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), se añadió NaOH 1 M (0,675 ml, 0,657 mmol) y la mezcla resultante se agitó 2 h a 60 °C. El disolvente orgánico se evaporó. La fase acuosa remanente se lavó con diclorometano (5 ml) después se acidificó a pH 2 mediante la adición de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D135**) (140 mg).

10

EM: (EN/+) m/z: 321,1 [MH⁺] C₁₆H₁₅F₂N₃O₂ requiere 319,11RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,34 (dd, J = 5,1, 8,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 4,9, 9,3 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H).15 **Descripción 136: 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinato de litio (D136)****[0379]**

20 **[0380]** A una mezcla de 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinato de metilo (D91) (220 mg, 0,548 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (2 ml/1 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (34,55 mg, 0,823 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C con radiación de microondas durante 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). Los disolventes se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (**D136**) 265 mg

25

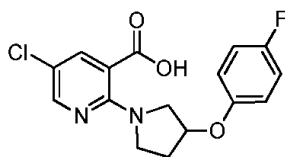
EM: (EN/+) m/z: 387,4 [MH⁺] (ácido libre) C₁₇H₁₄ClF₃N₂O₃ requiere 386,07**Descripción 137: ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotínico (D137)****[0381]**

30

[0382] El compuesto del título (**D137**) (240 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinato de metilo (D92) (270 mg, 0,673 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 387 [MH⁺] C₁₇H₁₄ClF₃N₂O₃ requiere 386,06

35

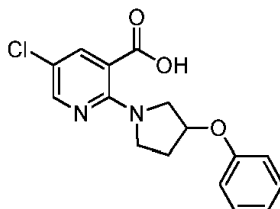
Descripción 138: ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D138)**[0383]**

5

[0384] El compuesto del título (**D138**) (220 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D93) (235 mg, 0,669 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 337 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,06

10

Descripción 139: ácido 5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotínico (D139)**[0385]**

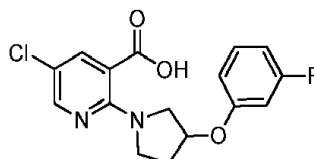
15

[0386] El 5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D94) (230 mg, 0,69 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se añadió NaOH 10 N (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el metanol se evaporó, después se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó a pH 1-2 mediante la adición de HCl 2,5 N a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó para dar el compuesto (**D139**) (210 mg) en forma de un sólido blanco.

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 13,23 (1H, s a), 8,26 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,88 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,32 - 7,28 (2H, m), 6,97 - 6,94 (3H, m), 5,13 (1 H, s), 3,87 - 3,82 (1 H, m), 3,70 - 3,63 (1 H, m), 3,34 - 3,31 (2H, m), 2,24 - 2,14 (2H, m).

25

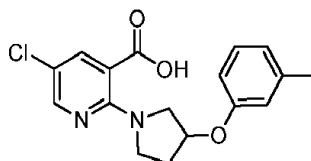
Descripción 140: ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D140)**[0387]**

30

[0388] El compuesto del título (**D140**) (228 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D95)) (250 mg, 0,712 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 337 [MH⁺] C₁₆H₁₄ClFN₂O₃ requiere 336,06

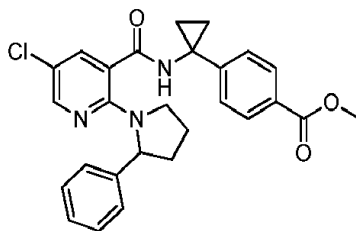
35

Descripción 141: ácido 5-cloro-2-(3-(*m*-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D141)**[0389]**

40

[0390] El compuesto del título (**D141**) (180 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 100 partiendo de 5-cloro-2-(3-(*m*-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (D96) (250 mg, 0,712 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 333 [MH⁺] C₁₇H₁₇ClN₂O₃ requiere 332,09

Descripción 142: 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D142)**[0391]**

5

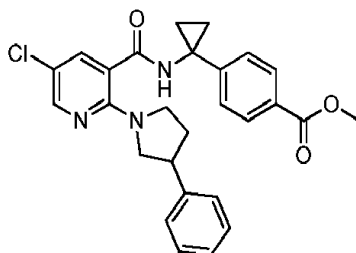
[0392] Se agitó una solución de ácido 5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotínico (D98) (150 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (114 mg, 0,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (194 mg, 1,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml) 1 h a temperatura ambiente, después se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (312 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en hielo-agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (4:1). Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D142**) (189 mg) en forma de un sólido amarillo.

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,10 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz) 8,03 - 8,00 (2H, m) 7,74 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz) 7,67 (1 H, s) 7,41 (2H, d, *J* = 8,0 Hz) 7,28 - 7,18 (5H, m) 5,36 - 5,32 (1 H, m) 3,91 (3H, s) 3,69 - 3,63 (1 H, m) 3,16 - 3,11 (1 H, m) 2,43 - 2,37 (1 H, m) 1,97 - 1,87 (3H, m) 1,49 - 1,39 (4H, m)

20

Descripción 143: 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D143)**[0393]**

25

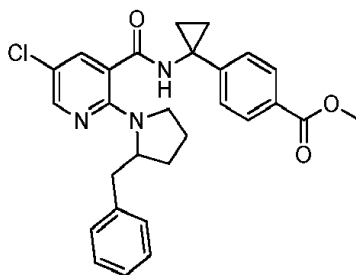
[0394] El compuesto del título (**D143**) (210 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 142 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotínico (D99) (260 mg, 0,860 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (195 mg, 0,86 mmol).

30

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,20 (1H, d, *J* = 2,4 Hz) 7,90 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) 7,65 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz) 7,40 - 7,20 (7H, m) 6,81 (1 H, s) 3,93 (3H, s) 3,70 - 3,37 (5H, m) 2,34 - 2,27 (1 H, m) 2,08 - 2,01 (1 H, m) 1,45 - 1,37 (4H, m)

Descripción 144: 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D144)

35

[0395]

40

[0396] Una mezcla de ácido 2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotínico (D100) (70 mg, 0,22 mmol), 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (50,31 mg, 0,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,115 ml, 0,66 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (137,9 mg, 0,265 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con dietil éter (3 x 15 ml). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó en una columna de Biotage (10 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 90/10. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D144**) (66 mg)

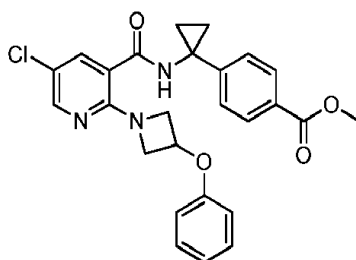
5 EM: (EN/+) m/z: 490,2 [MH⁺] C₂₈H₂₈ClN₃O₃ requiere 489,18

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,07 (m, 3H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 3H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,88 - 1,60 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,04 - 0,94 (m, 1H)

10

Descripción 145: 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D145)

[0397]



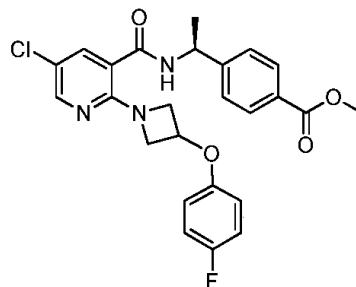
15

[0398] El compuesto del título (**D145**) (225 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 142 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotínico (D101) (140 mg, 0,46 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (104 mg, 0,40 mmol).

20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (1 H, d, J = 2,4 Hz) 7,96 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,77 (1 H, d, J = 2,4 Hz) 7,41 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,32 (2H, t, J = 7,6 Hz) 7,07 (1 H, s) 7,03 (1 H, t, J = 7,6 Hz) 6,71 (2H, d, J = 8,0 Hz) 4,95 - 4,92 (1 H, m) 4,35 (2H, dd, J = 10,0, 2,4 Hz) 4,00 (2H, dd, J = 10,0, 4,0 Hz) 3,94 (3H, s), 1,43 - 1,41 (4H, m)

25 **Descripción 146: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de (S)-metilo (D146)**

[0399]



30 [0400] Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D102) (75 mg, 0,232 mmol) hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (31,34 mg, 0,232 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (66,8 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (D3) (50 mg, 0,232 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,232 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución de NaHCO₃ sat. (5 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente se purificaron en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo desde 95/05 hasta 60/40. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D146**) (100 mg).

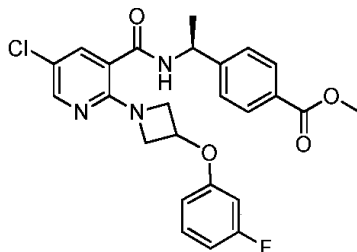
35 EM: (EN/+) m/z: 484 [MH⁺] C₂₅H₂₃ClFN₃O₄ requiere 483,14

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 - 8,00 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 3H), 5,37 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,29 (ddd, J = 6,6, 9,8, 16,4 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 4,2, 9,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

45

Descripción 147: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de (S)-metilo (D147)

[0401]



5

[0402] El compuesto del título (D147) (90 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103) (75 mg, 0,232 mmol) y 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (D3) (50 mg, 0,232 mmol).

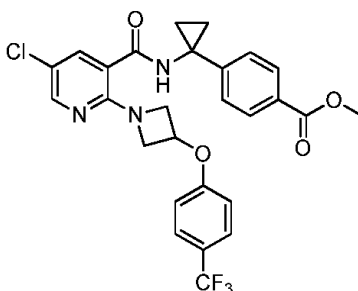
10 EM: (EN/+) m/z: 484 [MH⁺] C₂₅H₂₃ClFN₃O₄ requiere 483,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 - 8,00 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,50 - 6,34 (m, 2H), 5,47 - 5,31 (m, 1H), 4,94 - 4,80 (m, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

15

Descripción 148: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D148)

[0403]



20

[0404] A una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D104) (200 mg, 0,53 mmol), 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (144,31 mg, 0,634 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,291 ml, 1,674 mmol) en diclorometano (8 ml), se añadió @T3P (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico) (403 mg, 0,633 mmol) y la mezcla se agitó con radiación de microondas a 110 °C durante 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). Se añadió NaOH 1 M (5 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un material bruto que se purificó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/ acetato de etilo desde 100/0 hasta 60/40. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (D148) (140 mg)

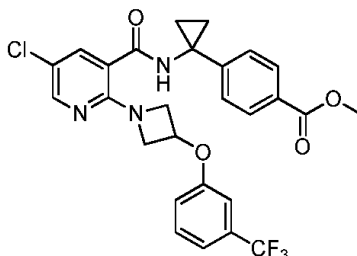
25 EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,13

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,42 (d, J = 8,8 Hz, 4H)

35

Descripción 149: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D149)

[0405]



5

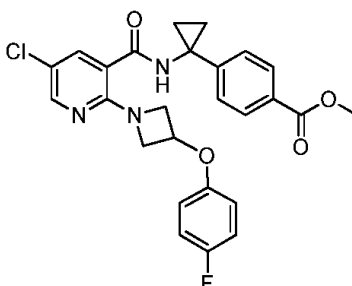
[0406] El compuesto del título (**D149**) (20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 148 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D105) (160 mg, 0,423 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (115,45 mg, 0,507 mmol). El residuo obtenido de la purificación en un cartucho SPE-Si (38 mg) disuelto en una mezcla de cloroformo/etanol/n-hexano (70/15/15) (1 ml) se separó mediante HPLC quiral [Columna Phenomenex Lux1 (250 x 20 mm, 5 µm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de (hexano 75 %, etanol 25 %) que contenía un 0,1 % de dietilamina. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 235 nm]. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**D149**) (20 mg)

10

15 EM: (EN/+) m/z: 546,3 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,13

Descripción 150: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D150)

20 [0407]



[0408] El compuesto del título (**D150**) (75 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D102) (70 mg, 0,216 mmol) y una solución de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (49,18 mg, 0,216 mmol).

25

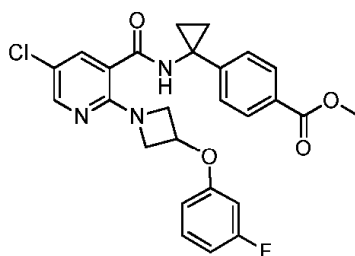
EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,07 - 6,94 (m, 3H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 3,94 (s, 5H), 1,46 - 1,37 (m, 4H)

30

Descripción 151: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D151)

[0409]



35

[0410] El 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (**D151**) se preparó de acuerdo con dos procedimientos diferentes que se presentan a continuación

Procedimiento A

[0411] El compuesto del título (**D151**) (56 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103) (70 mg, 0,216 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (49,18 mg, 0,216 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,91 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,81 - 6,65 (m, 1H), 6,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,01 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,42 (d, J = 7,3 Hz, 4H)

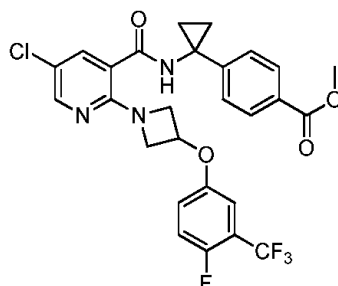
Procedimiento B

[0412] Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103) (30 g, 0,0929 mol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14,2 g, 0,0929 mol) clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (26,7 g, 0,1394 mol) en dimetilformamida (230 ml) se agitó 40 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (21,16 g, 0,0929 mol) y trietilamina (12,94 ml, 0,0929 mol) en dimetilformamida (75 ml) y la mezcla resultante se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (500 ml) y el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con agua. Después del secado dio el compuesto del título (**D151**) (41 g)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,77 - 6,64 (m, 2H), 5,09 (td, J = 3,0, 6,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,90 - 3,72 (m, 5H), 1,33 (d, J = 7,8 Hz, 4H)

Descripción 152: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D152)

[0413]



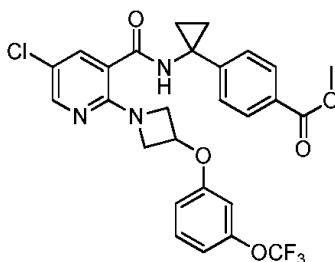
[0414] El compuesto del título (**D152**) (28 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D106) (115 mg, 0,295 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (67,01 mg, 0,295 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 564,4 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 563,12

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,66 (m, 1H), 5,05 - 4,74 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 6,2, 9,9 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 4,0, 9,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,42 (d, J = 10,0 Hz, 4H)

Descripción 153: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D153)

[0415]



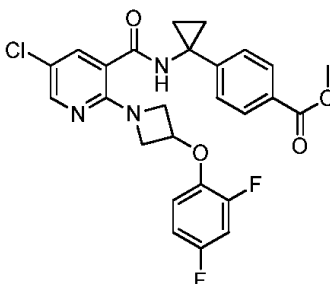
[0416] El compuesto del título (**D153**) (120 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D107) (110 mg, 0,282 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (64,43 mg, 0,282 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 562,4 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₅ requiere 561,13

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,04 - 4,83 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 6,2, 9,9 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 4,0, 9,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,50 - 1,31 (m, 4H)

Descripción 154: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D154)

[0417]



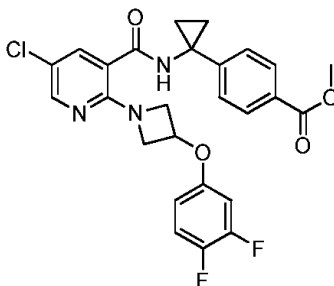
[0418] El compuesto del título (D154) (55 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D108) (82 mg, 0,240 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (54,79 mg, 0,240 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 514,13 [MH⁺] C₂₆H₂₂ClF₂N₃O₄ requiere 513,13

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (ddd, J = 2,9, 8,3, 11,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 5,03 - 4,80 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 6,2, 9,9 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 3,8, 9,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,50 - 1,35 (m, 4H)

Descripción 155: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D155)

[0419]



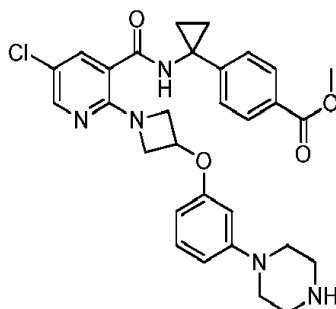
[0420] El compuesto del título (D155) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D109) (87 mg, 0,255 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (58,14 mg, 0,255 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 514,13 [MH⁺] C₂₆H₂₂ClF₂N₃O₄ requiere 513,13

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (s a, 1H), 7,95 (s a, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,36 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,97 (s a, 5H), 1,42 (d, J = 8,3 Hz, 4H)

Descripción 156: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D156)

[0421]



5

[0422] Una suspensión de ácido 2-(3-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)-5-cloronicotínico (D110) (150 mg, 0,306 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (47 mg, 0,306 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino propil)carbodiimida (88 mg, 0,46 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agitó 40 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (68,9 mg, 0,306 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,306 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla resultante se agitó 40 min a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó en una columna de Biotage (10 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron 4-(3-((1-(5-cloro-3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-ciclopropil)carbamoil)piridin-2-il)azetidín-3-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg)

EM: (EN/+) m/z: 662,5 [MH⁺] C₃₅H₄₀CIN₅O₆ requiere 661,27

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,25 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,32 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 3,7, 10,0 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 3,14 - 3,04 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (d, J = 2,9 Hz, 4H)

A una solución enfriada de 4-(3-((1-(5-cloro-3-((1-(4-(metoxicarbonil)fenil)ciclopropil)carbamoil)piridin-2-il)azetidín-3-il)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (3 ml/1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Los disolventes se evaporaron a vacío para dar un residuo que se cargó en un cartucho SPE-SCX (5 g). Las fracciones amoniacales, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (D156) (105 mg)

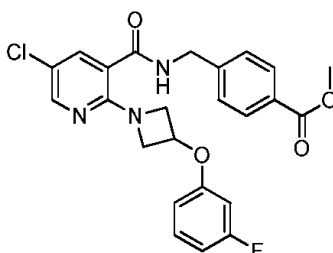
EM: (EN/+) m/z: 562,4 [MH⁺] C₃₀H₃₂CIN₅O₄ requiere 561,21

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,25 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,32 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 3,2, 10,0 Hz, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 4H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 1,33 (s, 4H)

30

Descripción 157: 4-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)benzoato de metilo (D157)

[0423]



35

[0424] El compuesto del título (D157) (55 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103) (50 mg, 0,154 mmol) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (31,24 mg, 0,154 mmol, disponible en Aldrich#328383).

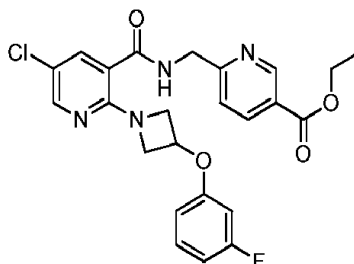
EM: (EN/+) m/z: 470,3 [MH⁺] C₂₄H₂₁CIFN₃O₄ requiere 469,12

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,16 (m, 7H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,53 - 6,35 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 4,69 (s a, 2H), 4,39 (s a, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (s a, 3H)

45

Descripción 158: 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotinato de etilo (D158)

[0425]



5

[0426] El compuesto del título (**D158**) (59 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103) (50 mg, 0,154 mmol) y clorhidrato de 6-(aminometil)nicotinato de etilo (33,56 mg, 0,154 mmol, disponible en el mercado de Chemimpex#23882).

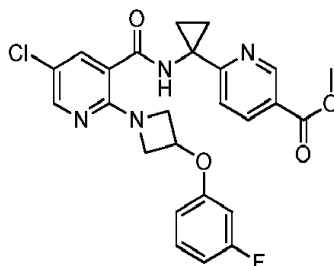
EM: (EN/+) m/z: 485,3 [MH⁺] C₂₄H₂₂ClFN₄O₄ requiere 484,13

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 6,47 (td, J = 2,3, 10,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,93 (m, 1H), 4,85 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,56 - 4,37 (m, 4H), 4,13 (dd, J = 4,4, 10,3 Hz, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 3H)

10

Descripción 159: 6-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)nicotinato de metilo (D159)

20 [0427]



[0428] El compuesto del título (**D159**) (22,4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D103) (60 mg, 0,186 mmol) y clorhidrato de 6-(1-aminociclopropil)nicotinato de metilo (D12) (28,5 mg, 0,186 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 497,2 [MH⁺] C₂₅H₂₂ClFN₄O₄ requiere 496,13

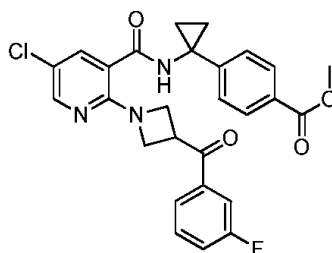
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,32 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 5,15 - 5,09 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 6,1, 10,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 5H), 1,62 - 1,57 (m, 2H), 1,38 - 1,34 (m, 2H).

30

Descripción 160: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D160)

35

[0429]



40

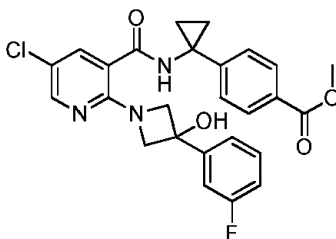
[0430] Una solución de 3-(3-fluorobenzil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (D27) (100 mg, 0,358 mmol) en una mezcla 3:1 de ácido trifluoroacético/diclorometano (0,5 ml) se agitó 30 min a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente el residuo se disolvió en tetrahidrofurano/metanol 3:1 (1 ml), después se añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,074 mmol) y 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D97) (130,8 mg, 0,358 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 5 h, después durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SPE-SCX (2 g). Las fracciones amoniacaes recogidas dieron, después de la evaporación del disolvente, un residuo que se lavó con una mezcla de diclorometano/metanol y se separó por filtración para dar el compuesto del título (**D160**) (40,5 mg)

EM: (EN/+) m/z: 508,4 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClFN₃O₄ requiere 507,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm):

Descripción 161: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D161)

[0431]



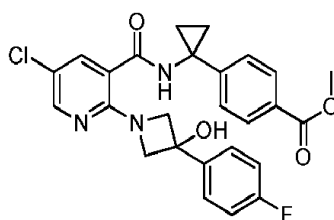
[0432] El compuesto del título (**D161**) (64,7 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 (tiempo de reacción 1 h) partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotínico (D111) (63 mg, 0,195 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (44,4 mg, 0,195 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (dt, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 4H).

Descripción 162: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D162)

[0433]



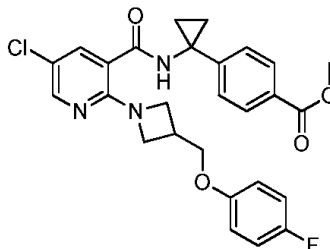
[0434] El compuesto del título (**D162**) (76,7 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 (tiempo de reacción 1 h) partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotínico (D112) (64 mg, 0,198 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (45 mg, 0,198 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): = 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 5,1, 8,6 Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,44-1,33 (m, 4H).

Descripción 163: 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D163)

[0435]



5

[0436] Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotínico (D113) (55,4 mg, 0,161 mmol), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU) (66,8 mg, 0,161 mmol) y N,N-disopropiletilamina (0,072 ml, 0,403 mmol) se agitó 30 min a temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (37,8 mg, 0,161 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó en un cartucho SPE-Si (10 g) eluyendo con diclorometano. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D163**) (52,6 mg).

10

15

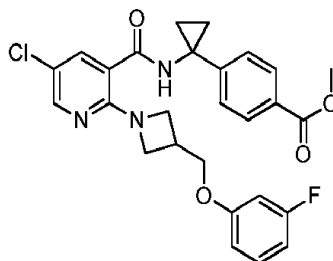
EM: (EN/+) m/z: 510,4 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClFN₃O₄ requiere 509,97

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 2H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 1,42 (s, 4H).

20

Descripción 164: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D164)

[0437]



25

[0438] El compuesto del título (**D164**) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 163 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotínico (D114) (65 mg, 0,193 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (44 mg, 0,193 mmol).

30

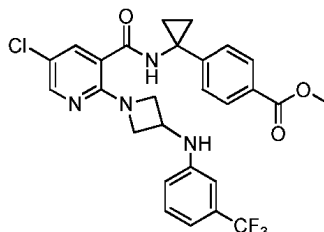
EM: (EN/+) m/z: 510,4 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClFN₃O₄ requiere 509,97

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,78 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 2H), 6,62 (td, J = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 1,42 (s, 4H)

35

Descripción 165: 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D165)

[0439]



5

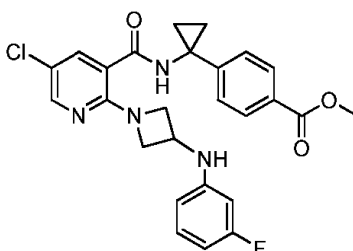
[0440] El compuesto del título (D165) (17 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D115) (50 mg, 0,135 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (30,62 mg, 0,135 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 545,3 [MH⁺] C₂₇H₂₄ClF₃N₄O₃ requiere 544,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,77 - 6,67 (m, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,24 (m, 4H)

15 **Descripción 166:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D166)

[0441]



20

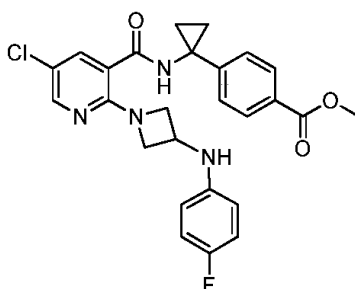
[0442] El compuesto del título (D166) (17 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D116) (40 mg, 0,124 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (28,3 mg, 0,124 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 495,2 [MH⁺] C₂₆H₂₄ClFN₄O₃ requiere 494,15

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 1H), 6,62 - 6,36 (m, 1H), 6,33 - 6,10 (m, 2H), 4,48 - 4,27 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 1,28 (s, 1H).

30 **Descripción 167:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D167)

[0443]



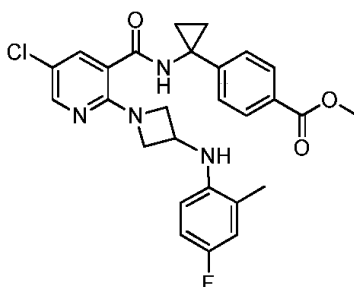
35 **[0444]** El compuesto del título (D167) (43 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D117) (70 mg, 0,217 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (50 mg, 0,217 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 495,3 [MH⁺] C₂₆H₂₄ClFN₄O₃ requiere 494,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 6,94 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 3H), 3,88 - 3,77 (m, 3H), 3,65 (dd, J = 4,2, 8,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 3H)

5 **Descripción 168:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D168)

[0445]



10

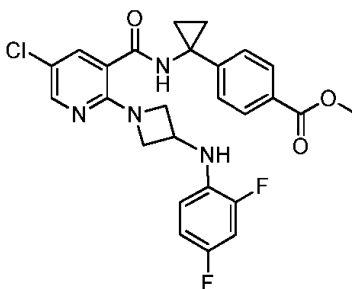
[0446] A una solución de N-(4-fluoro-2-metilfenil)azetidín-3-amina (D55) y trietilamina (0,14 ml, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (3 ml/1 ml) se añadió 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D97) (253 mg, 0,693 mmol) y la mezcla resultante se calentó 24 h a 75 °C. El residuo obtenido después de la evaporación del disolvente, se purificó en un cartucho SNAP-Si de Biotage (10 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo desde 95/5 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (D168) (105 mg).

EM: (EN/+) m/z: 509,3 [MH⁺] C₂₇H₂₆ClFN₄O₃ requiere 508,17

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,23 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 2,9, 9,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,68 (m, 1H), 6,22 (dd, J = 4,9, 8,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,12 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 4,2, 8,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (d, J = 8,3 Hz, 4H)

25 **Descripción 169:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D169)

[0447]



30 [0448] Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D118) (40 mg, 0,118 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,118 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (34 mg, 0,177 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó 10 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (32,2 mg, 0,141 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,141 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml) y la mezcla se agitó 24 h a temperatura ambiente.

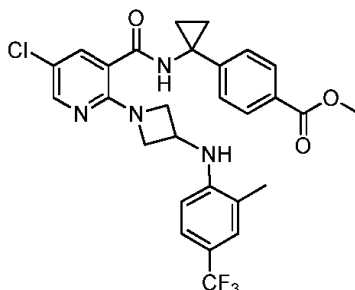
35 Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua (10 ml) y el precipitado formado se separó por filtración y se purificó en un cartucho SNAP-Si de Biotage (10 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol desde 100/0 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (D169) (105 mg).

EM: (EN/+) m/z: 513,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClF₂N₄O₃ requiere 512,14

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,23 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,85 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,22 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 9,3 Hz, 4H)

Descripción 170: 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D170)

[0449]



5

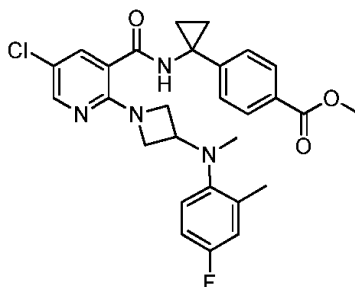
[0450] El compuesto del título (D170) (43 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 169 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D119) (40 mg, 0,103 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (23,6 mg, 0,103 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 559,3 [MH⁺] C₂₈H₂₆ClF₃N₄O₃ requiere 558,16

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): = 9,26 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 6,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,17 (m, 3H), 3,85 (s, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,34 (d, J = 9,8 Hz, 4H)

15 **Descripción 171:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D171)

[0451]



20

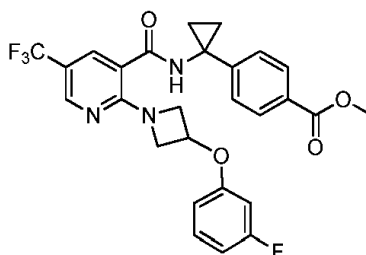
[0452] El compuesto del título (D171) (58 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 169 (tiempo de reacción 2 h) partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D120) (55 mg, 0,157 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (35,8 mg, 0,157 mmol).

25 EM: (EN/+) m/z: 523,3 [MH⁺] C₂₈H₂₈ClFN₄O₃ requiere 522,18

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,28 (s, 4H)

30 **Descripción 172:** 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D172)

[0453]



35

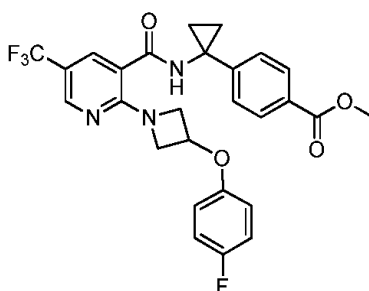
[0454] El compuesto del título (**D172**) (60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D121) (50 mg, 0,14 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (31,95 mg, 0,14 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 530,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃F₄N₃O₄ requiere 529,16

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 8,01 - 7,93 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,00 - 4,87 (m, 1H), 4,43 (s a, 2H), 4,08 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H)

Descripción 173: 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D173)

[0455]



- 15 **[0456]** El compuesto del título (**D173**) (80 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D122) (90 mg, 0,252 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (57,51 mg, 0,252 mmol).

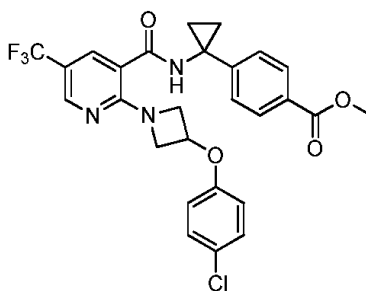
EM: (EN/+) m/z: 530,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃F₄N₃O₄ requiere 529,16

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,50 - 8,46 (m, 1H), 7,99 - 7,93 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (dd, *J* = 5,9, 10,3 Hz, 2H), 4,04 (dd, *J* = 3,9, 10,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 2,9 Hz, 4H)

Descripción 174: 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D174)

25

[0457]



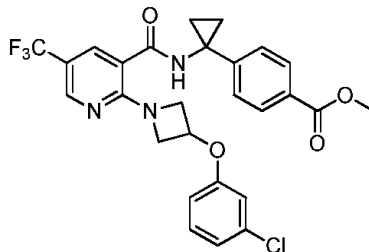
- 30 **[0458]** El compuesto del título (**D174**) (25 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D123) (125 mg, 0,335 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (76,35 mg, 0,335 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 546,3 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,13

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,73 (s a, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,00 - 4,78 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 6,4, 10,0 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 3,3, 10,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H)

Descripción 175: 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D175)

[0459]



5

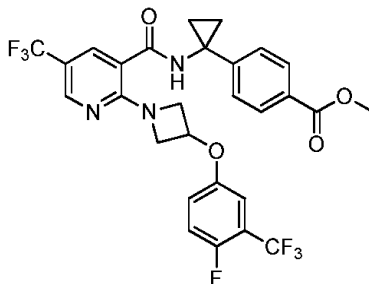
[0460] El compuesto del título (**D175**) (14 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D124) (85 mg, 0,228 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (51,92 mg, 0,228 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 546,3 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,14

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 2,6, 8,2 Hz, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,62 - 4,31 (m, 2H), 4,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,44 (d, J = 4,9 Hz, 4H)

15 **Descripción 176: 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D176)**

[0461]



20

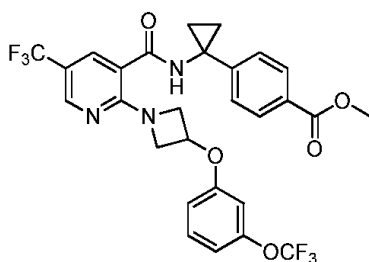
[0462] El compuesto del título (**D176**) (52 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D125) (108 mg, 0,254 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (57,95 mg, 0,254 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 598,4 [MH⁺] C₂₈H₂₂F₇N₃O₄ requiere 597,15

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 6,4, 10,5 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 3,5, 10,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 4H)

30 **Descripción 177: 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D177)**

[0463]



35

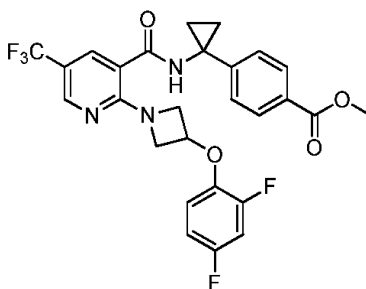
[0464] El compuesto del título (**D177**) (113 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D126) (110 mg, 0,26 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (59,31 mg, 0,26 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 596,4 [MH⁺] C₂₈H₂₃F₆N₃O₅ requiere 595,15

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67 - 6,62 (m, 1H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 5,05 - 4,85 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 6,5, 10,4 Hz, 2H), 4,08 (dd, *J* = 3,9, 10,3 Hz, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 3H), 1,48 - 1,36 (m, 4H)

10 **Descripción 178: 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D178)**

[0465]



15

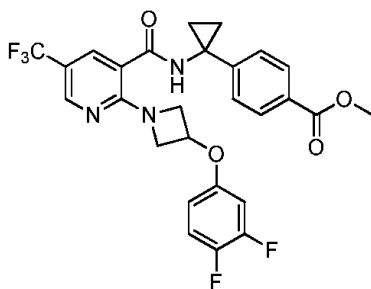
[0466] El compuesto del título (**D178**) (106 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D127) (95 mg, 0,253 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (57,79 mg, 0,253 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 548,4 [MH⁺] C₂₈H₂₃F₆N₃O₅ requiere 547,14

20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,92 (ddd, *J* = 2,9, 8,4, 11,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (dt, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 5,00 - 4,75 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 4,11 (dd, *J* = 3,8, 10,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,43 (s, 4H)

25 **Descripción 179: 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D179)**

[0467]



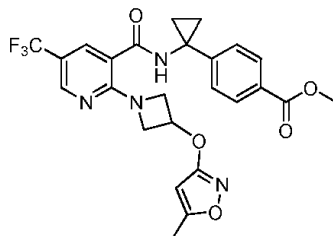
30 **[0468]** El compuesto del título (**D179**) (80 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D128) (100 mg, 0,267 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (60,83 mg, 0,267 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 548,4 [MH⁺] C₂₈H₂₃F₆N₃O₅ requiere 547,15

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,92 (ddd, *J* = 2,9, 8,4, 11,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (dt, *J* = 5,0, 9,1 Hz, 1H), 5,00 - 4,75 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 4,11 (dd, *J* = 3,8, 10,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,43 (s, 4H)

Descripción 180: 4-(1-(2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D180)

[0469]



5

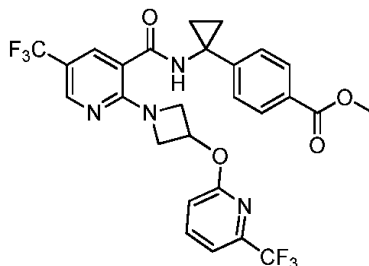
[0470] El compuesto del título (**D180**) (20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D129) (19 mg, 0,055 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (12,6 mg, 0,055 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 517,4 [MH⁺] C₂₅H₂₃F₃N₄O₅ requiere 516,16

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (s a, 1H), 5,65 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,21 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 6,1, 10,5 Hz, 2H), 4,13 (dd, *J* = 3,3, 10,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,38 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,44 (s, 4H)

15 **Descripción 181:** 4-(1-(5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D181)

[0471]



20

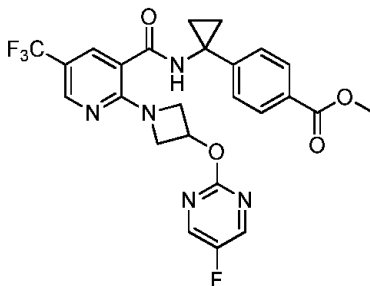
[0472] El compuesto del título (**D181**) (75 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotínico (D130) (77 mg, 0,189 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (43,04 mg, 0,189 mmol).

25 EM: (EN/+) m/z: 581,04 [MH⁺] C₂₇H₂₂F₆N₄O₄ requiere 580,15

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,48 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,54 - 5,34 (m, 1H), 4,52 (dd, *J* = 7,1, 10,5 Hz, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 2,7 Hz, 4H)

30 **Descripción 182:** 4-(1-(2-(3-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D182)

[0473]



35

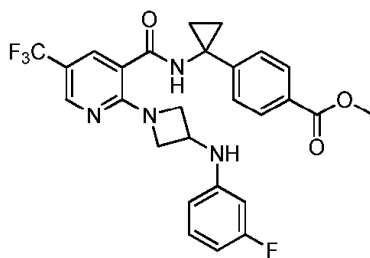
[0474] El compuesto del título (**D182**) (36 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción (D169) partiendo de ácido 2-(3-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotínico (D131) (42 mg, 0,117 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (27 mg, 0,117 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 532,04 [MH⁺] C₂₅H₂₁F₄N₅O₄ requiere 531,15

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,34 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 6,4, 10,8 Hz, 2H), 3,96 (dd, *J* = 3,4, 10,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 12,7 Hz, 4H)

10 **Descripción 183: 4-(1-(2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D183)**

[0475]



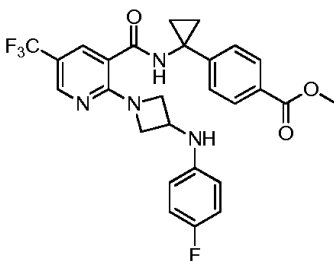
15 [0476] A una solución de 3-fluoroanilina (0,032 ml, 0,34 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml), se añadió carbonato potásico (61 mg, 0,044 mmol) seguido de la adición de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (120 mg, 0,374 mmol). La mezcla de reacción se agitó con radiación de microondas durante 50 min a 200 °C (2 ciclos de 25 min cada uno). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (14,26 mg, 0,34 mmol) y una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3/1 ml) y la mezcla se agitó con radiación de microondas durante 5 min a 150 °C. La mezcla se evaporó a vacío, se diluyó con agua (5 ml)/HCl 1 M (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en dimetilformamida (2,5 ml), después se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (307,55 mg, 0,59 mmol) y N,N-disopropiletilamina (0,27 ml, 1,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (89,7 mg, 0,394 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en hielo-agua y se extrajeron con dietil éter (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto obtenido después de la evaporación del disolvente se cargó en un cartucho SNAP-Si (10 g) y se eluyó con una mezcla de ciclohexano/diclorometano desde 30/70 hasta 0/100, y después con diclorometano/acetato de etilo desde 100/0 hasta 80/20. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**D183**) (16 mg)

EM: (EN/+) m/z: 529,4 [MH⁺] C₂₇H₂₄F₄N₄O₃ requiere 528,18

20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,45 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,49 (dt, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,20 - 6,08 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 7,6, 9,0 Hz, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 3H), 3,82 (dd, *J* = 4,6, 9,5 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 3,9 Hz, 4H)

25 **Descripción 184: 4-(1-(2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D184)**

40 [0477]



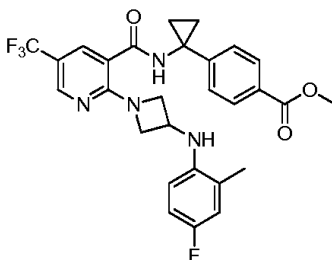
45 [0478] El compuesto del título (**D184**) (35 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 183 partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinato de metilo (D68) (120 mg, 0,374 mmol) y 4-fluoroanilina (0,032 ml, 0,34 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 529,4 [MH⁺] C₂₇H₂₄F₄N₄O₃ requiere 528,18

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,43 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,95 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,50 (s a, 2H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 5H), 1,38 (s a, 4H)

- 5 **Descripción 185:** 4-(1-(2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de etilo (D185)

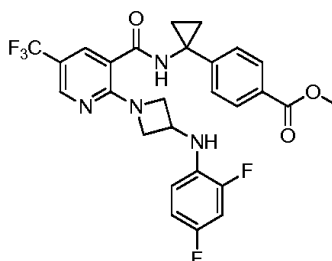
[0479]



- 10 **[0480]** El compuesto del título (D185) (20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 183 partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinato de metilo (D68) (120 mg, 0,374 mmol) y 4-fluoro-2-metilánilina (0,037 ml, 0,34 mmol)
EM: (EN/+) *m/z*: 543,5 [MH⁺] C₂₈H₂₆F₄N₄O₃ requiere 542,19
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,45 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,27 - 6,09 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (s a, 4H)

- 20 **Descripción 186:** 4-(1-(2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D186)

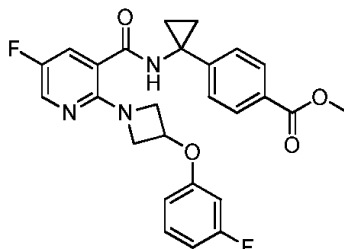
[0481]



- 25 **[0482]** El compuesto del título (D186) (9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 183 partiendo de 2-(3-((metilsulfonil)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinato de metilo (D68) (120 mg, 0,374 mmol) y 2,4-difluoroanilina (0,032 ml, 0,34 mmol)
EM: (EN/+) *m/z*: 547,4 [MH⁺] C₂₇H₂₃F₅N₄O₃ requiere 546,17
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,46 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,84 (ddd, *J* = 2,7, 8,4, 11,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 6,27 (dt, *J* = 5,4, 9,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 7,3, 9,3 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (dd, *J* = 4,6, 9,5 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 3,4 Hz, 4H)

Descripción 187: 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D187)

[0483]



5

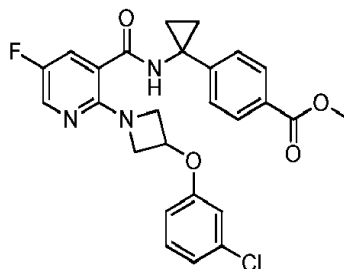
[0484] El compuesto del título (**D187**) (45 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D132) (50 mg, 0,228 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (52,04 mg, 0,228 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 480,3 [MH⁺] C₂₆H₂₃F₂N₃O₄ requiere 479,17

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 2,9, 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,81 - 6,66 (m, 1H), 6,53 - 6,40 (m, 2H), 4,96 - 4,81 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 6,2, 9,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, *J* = 4,2, 9,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H)

15 **Descripción 188: 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-fluoronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D188)**

[0485]



20

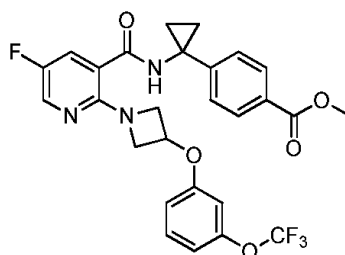
[0486] El compuesto del título (**D188**) (12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 169 partiendo de ácido 2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-fluoronicotínico (D133) (14 mg, 0,043 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (9,85 mg, 0,043 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClF₂N₃O₄ requiere 495,14

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,32 (dd, *J* = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (dd, *J* = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 4H)

30 **Descripción 189: 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D189)**

[0487]



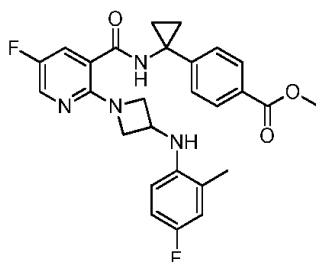
35 [0488] El compuesto del título (**D189**) (39 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 169 partiendo de ácido 5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D134) (27 mg, 0,072 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (16,5 mg, 0,072 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃F₄N₃O₅ requiere 545,16

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,23 - 5,03 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 4H)

Descripción 190: 4-(1-(5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D190)

[0489]



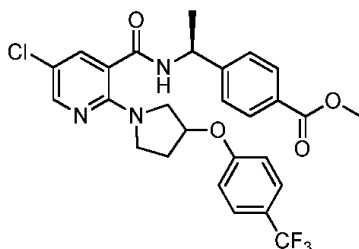
[0490] El compuesto del título (D190) (26 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 169 partiendo de ácido 5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotínico (D135) (70 mg, 0,219 mmol) y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (50 mg, 0,219 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 493,3 [MH⁺] C₂₇H₂₆F₂N₄O₃ requiere 492,2

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 2,9, 9,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 1H), 6,22 (dd, J = 4,9, 8,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (d, J = 3,9 Hz, 4H)

Descripción 191: 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de metilo (D191)

[0491]

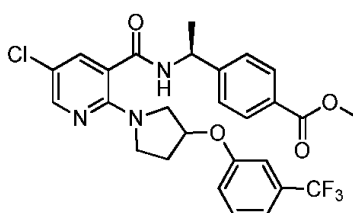


[0492] El compuesto del título (D191) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 148 partiendo de 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinato de litio (D136) (130 mg, 0,331 mmol) y 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (D3) (71,19 mg, 0,331 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 548,3 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 547,15

Descripción 192: 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de metilo (D192)

[0493]



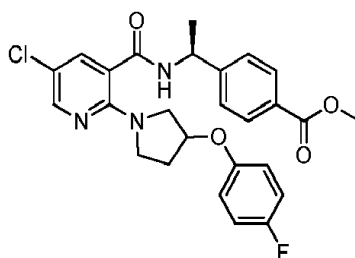
[0494] El compuesto del título (**D192**) (64 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D137) (120 mg, 0,305 mmol) y 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (D3) (65,7 mg, 0,305 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 548,2 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 547,15

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,20 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 5,42 - 5,29 (m, 1H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,76 - 3,49 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 2H), 1,61 (dd, *J* = 7,1, 19,3 Hz, 3H)

10 **Descripción 193: 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de metilo (D193)**

[0495]



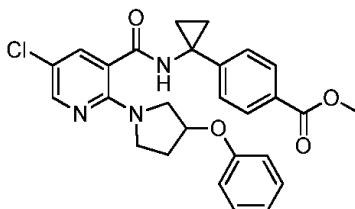
15

[0496] El compuesto del título (**D193**) (64 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D138) (110 mg, 0,320 mmol), y 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (D3) (68,82 mg, 0,320 mmol)

20 EM: (EN/+) m/z: 499,2 [MH⁺] C₂₆H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 497,15

Descripción 194: 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D194)

[0497]



25

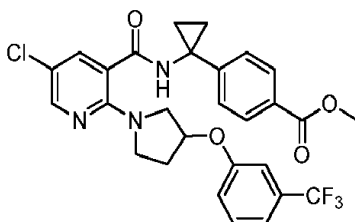
[0498] El compuesto del título (**D194**) (100 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 144 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotínico (D139) (127 mg, 0,40 mmol), y clorhidrato de 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (91 mg, 0,40 mmol) (sistema de elución en la columna: diclorometano/metanol desde 100/1 hasta 50/1)

30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,17 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,96 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,70 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,39 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,30 - 7,28 (2H, m), 7,20 - 7,18 (1 H, m), 6,97 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 6,81 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,90 (1 H, s), 3,89 (3H, s), 3,72 (1 H, dd, *J* = 12,0, 4,4 Hz), 3,60 (1 H, dd, *J* = 17,2, 9,6 Hz), 3,43 - 3,37 (2H, m), 2,18 - 2,12 (2H, m), 1,45 - 1,34 (4H, m).

35

Descripción 195: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D195)

[0499]



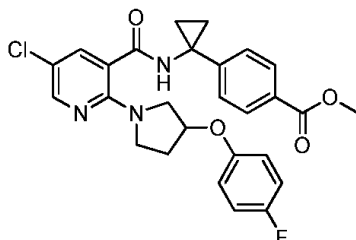
40

[0500] El compuesto del título (**D195**) (150 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D137) (120 mg,

0,305 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (65,57 mg, 0,305 mmol). EM: (EN/+) m/z: 560,2 [MH⁺] C₂₈H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 559,15

5 **Descripción 196: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D196)**

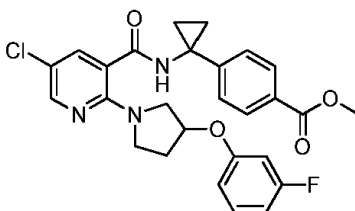
[0501]



10 **[0502]** El compuesto del título (**D196**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D138) (110 mg, 0,320 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (72,86 mg, 0,320 mmol). EM: (EN/+) m/z: 510,2 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 509,15

15 **Descripción 197: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D197)**

[0503]

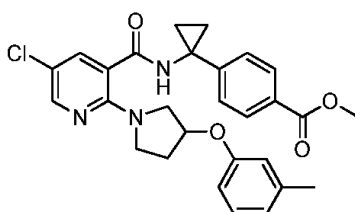


20 **[0504]** El compuesto del título (**D197**) (180 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D140) (225 mg, 0,656 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (149,36 mg, 0,656 mmol). EM: (EN/+) m/z: 510,2 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 509,15

25 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 6,63 - 6,51 (m, 2H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,41 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,18 (s a, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 4H)

30 **Descripción 198: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D198)**

[0505]

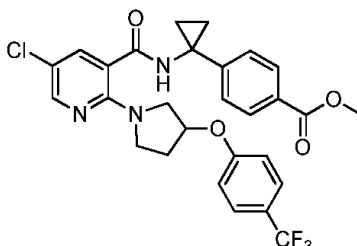


35 **[0506]** El compuesto del título (**D198**) (12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 146 partiendo de ácido 5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotínico (D141) (160 mg, 0,472 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (D7) (107,46 mg, 0,472 mmol). El residuo (50 mg) obtenido de la purificación en un cartucho SPE-Si (50 mg) disuelto en una mezcla de cloroformo/etanol (1/1) (1 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Phenomenex Lux1 (250 x 20 mm, 5 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de (hexano 80 %, etanol 20 %) que contenía un 0,1 % de dietilamina. Velocidad de flujo = 40 10 ml/min. Detección UV: 245 nm]. Las fracciones recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el

compuesto del título (**D198**) (12 mg)
EM: (EN/+) m/z: 506,3 [MH⁺] C₂₈H₂₈ClN₃O₄ requiere 505,18

5 **Descripción 199:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (**D199**)

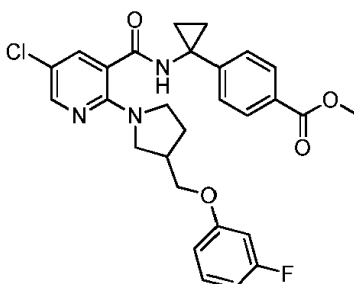
[0507]



10 **[0508]** El compuesto del título (**D199**) (24 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 148 partiendo de 5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinato de litio (**D136**) (130 mg, 0,331 mmol) y 4-(1-aminociclopropil)benzoato de metilo (**D7**) (75,36 mg, 0,331 mmol).
EM: (EN/+) m/z: 560,3 [MH⁺] C₂₈H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 559,15

15 **Descripción 200:** 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (**D200**)

[0509]

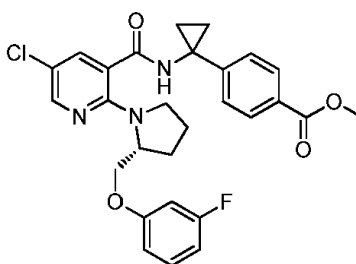


20 **[0510]** El compuesto del título (**D200**) (38 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 160 partiendo de 3-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**D40**) (100 mg, 0,338 mmol) y haciéndolo reaccionar en la segunda etapa con 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (**D97**) (61,8 mg, 0,169 mmol).

25 EM: (EN/+) m/z: 524,4 [MH⁺] C₂₈H₂₇ClF₃N₃O₄ requiere 523,17
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 6,59 (td, J = 2,4, 10,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 7,3, 10,8 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 7,3, 10,8 Hz, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 6,4, 12,2 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 7,8, 12,2 Hz, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 4H).

30 **Descripción 201:** 4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (**D201**)

35 [0511]



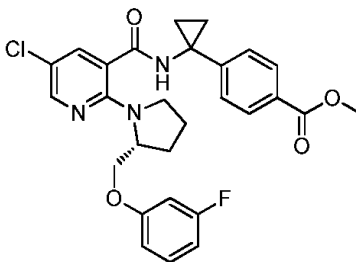
[0512] El compuesto del título (**D201**) (80 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 160 partiendo de 2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (**D42**) (100 mg,

0,338 mmol) y haciéndolo reaccionar en la segunda etapa con 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D97) (61,8 mg, 0,169 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 524,4 [MH⁺] C₂₈H₂₇ClFN₃O₄ requiere 523,17

5 **Descripción 202: 4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de (S)-metilo (D202)**

[0513]



10

[0514] El compuesto del título (**D202**) (89 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 160 partiendo de 2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D44) (100 mg, 0,338 mmol) y haciéndolo reaccionar en la segunda etapa con 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D97) (61,8 mg, 0,169 mmol).

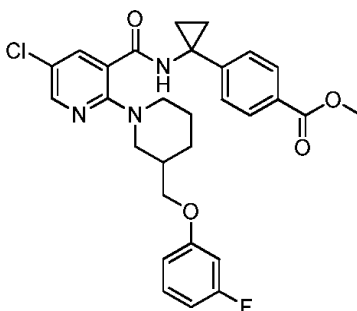
15

EM: (EN/+) m/z: 524,4 [MH⁺] C₂₈H₂₇ClFN₃O₄ requiere 523,17

20 **Descripción 203: 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D203)**

20

[0515]



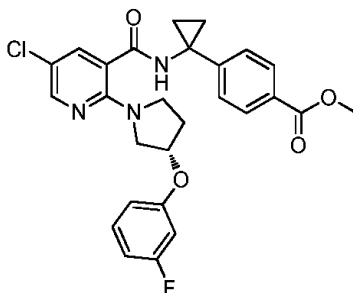
25

[0516] El compuesto del título (**D203**) (97 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 160 partiendo de 3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (D45) (100 mg, 0,323 mmol) y haciéndolo reaccionar en la segunda etapa con 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D97) (59 mg, 0,161 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 538,4 [MH⁺] C₂₉H₂₉ClFN₃O₄ requiere 537,18

30 **Descripción 204: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de (S)-metilo (D204)**

[0517]



35

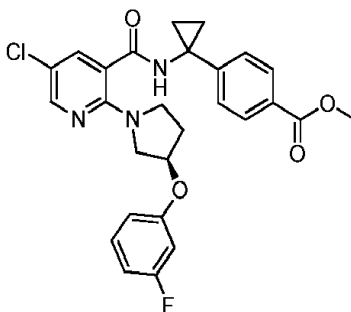
[0518] El compuesto del título (**D204**) (101 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 160 partiendo de 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D46) (100 mg, 0,355 mmol) y haciéndolo reaccionar en la segunda etapa con 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D) (0021/056/3) (65 mg, 0,177 mmol).

5 EM: (EN/+) m/z: 510,4 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClFN₃O₄ requiere 509,9

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,64 - 6,52 (m, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, J = 7,3, 7,3 Hz, 4H)

10 **Descripción 205: 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de (R)-metilo (D205)**

[0519]



15

[0520] El compuesto del título (**D205**) (96 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la Descripción 160 partiendo de 3-(3-fluorofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (D47) (100 mg, 0,355 mmol) y haciéndolo reaccionar en la segunda etapa con 4-(1-(2,5-dicloronicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D97) (0021/056/3) (65 mg, 0,177 mmol).

20

EM: (EN/+) m/z: 510,4 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClFN₃O₄ requiere 509,9

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm): 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 6,63 - 6,53 (m, 2H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 - 3,70 (m, 0H), 3,64 - 3,54 (m, 0H), 3,43 (s, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 1,40 - 1,34 (m, 4H)

25

Ejemplos

[0521] En los siguientes Ejemplos la estereoquímica relativa procede de la estereoquímica de los intermedios anteriores a partir de los cuales se sintetizaron los compuestos.

30

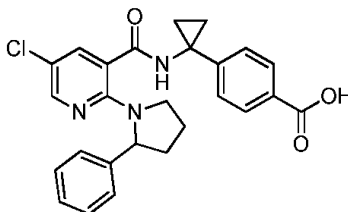
Ejemplos 1, 2 y 3:

[0522]

35 **ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E1)**

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1) (E2)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2) (E3)



40

[0523] A una solución enfriada en hielo de 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D142) (189 mg, 0,40 mmol) en una mezcla de metanol /tetrahidrofurano (10 ml/10 ml), se añadió NaOH 2 N (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta 0 °C, se acidificó con HCl 2,5 N (pH= 1-2) y se agitó a 0 °C durante 10 min. El sólido formado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (**E1**) (112 mg).

45

EM: (EN/+) m/z: 462 [MH⁺] C₂₆H₂₄ClN₃O₃ requiere 461,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,35 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 7,24 - 7,13 (5H, m), 5,35 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 3,61 - 3,56 (1 H, m), 3,14 - 3,11 (1 H, m), 2,36 - 2,34 (1 H, m), 1,83 - 1,65 (3H, m), 1,36 - 1,32 (4H, m)

El (E1) (14 mg) disuelto en etanol (1,5 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 µm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de hexano 80 %, etanol 20 % que contenía un 0,2 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 270 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (E2) (8 mg) y

(E3) (8 mg) en forma de enantiómeros únicos.

(E2): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 462 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₃ requiere 461,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 4H), 7,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 7,6, 12,0 Hz, 1H), 1,44 - 1,29 (m, 4H).

(E3): (enantiómero único 2)

EM: (EN/+) m/z: 462 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₃ requiere 461,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,31 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 4H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 5,35 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 7,3, 11,7 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 7,3 Hz, 4H)

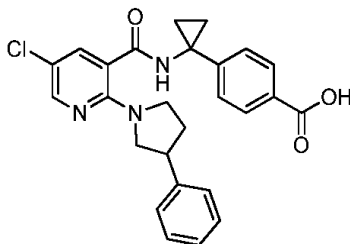
Ejemplos 4, 5 y 6:

[0524]

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E4)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E5) (enantiómero 1)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E6) (enantiómero 2)



[0525] El compuesto del título (E4) (53 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D143) (210 mg, 0,440 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 462 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₃ requiere 461,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,31 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,34 - 7,22 (7H, m), 3,63 - 2,51 (5H, m), 2,29 - 2,25 (1 H, m), 2,01 - 1,96 (1 H, m), 1,36 - 1,24 (4H, m)

El (E4) (25 mg) disuelto en etanol/cloroformo (7,5 ml/0,5 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack AD-H (2 x 25 cm, 5 µm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de heptano 70 %, etanol 30 % que contenía un 0,1 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 270 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (E5) (3 mg) y (E6) (3 mg) en forma de enantiómeros únicos.

EM: (EN/+) m/z: 462 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₃ requiere 461,15

(E5): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 462 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₃ requiere 461,15

(E6): (enantiómero único 2)

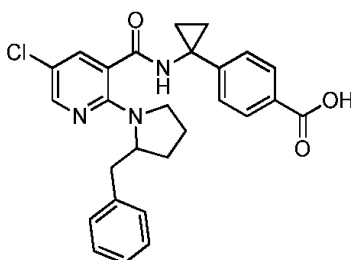
Ejemplos 7, 8 y 9:

[0526]

ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E7)

ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1) (E8)

ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2) (E9)



[0527] A una solución de 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D144) (60 mg, 0,122 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,7 mg, 0,18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 150 °C con radiación de microondas durante 10 min (2 ciclos de 5 min cada uno). Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y HCl 1 M (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**E7**) (mezcla racémica) (47 mg).

EM: (EN/+) m/z: 476,2 [MH⁺] C₂₇H₂₆CIN₃O₃ requiere 475,17

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,79 (s a, 1H) 9,24 (s, 1H) 8,26 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 7,88 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H) 7,71 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H) 7,38 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H) 7,09 - 7,33 (m, 5H) 4,43 (d, *J* = 5,87 Hz, 1H) 3,17 - 3,30 (m, 1H) 3,11 (dd, *J* = 12,72, 2,93 Hz, 1H) 2,89 - 3,04 (m, 1H) 2,54 - 2,61 (m, 1H) 1,75 (d, *J* = 5,38 Hz, 2H) 1,52 - 1,70 (m, 2H) 1,32 (s, 4H)

El (**E7**) (20,5 mg) disuelto en etanol (1,5 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack AD-H (2 x 25 cm, 5 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de heptano 70 %, etanol 20 % que contenía un 0,1 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 275 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (**E8**) (13 mg) (0022/057/1) y (**E9**) (14 mg) (0022/057/2) en forma de enantiómeros únicos.

(**E8**): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 476,2 [MH⁺] C₂₇H₂₆CIN₃O₃ requiere 475,17

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,31 - 7,14 (m, 5H), 4,43 (s a, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,10 (dd, *J* = 3,4, 12,7 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 4H)

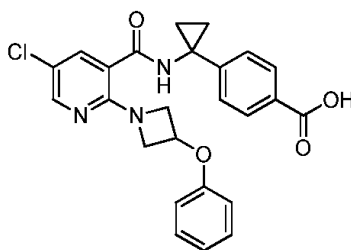
(**E9**): (enantiómero único 2)

EM: (EN/+) m/z: 476,2 [MH⁺] C₂₇H₂₆CIN₃O₃ requiere 475,17

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,31 - 7,13 (m, 5H), 4,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 1H), 3,10 (dd, *J* = 3,2, 13,0 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 1,32 (s, 4H)

Ejemplo 10: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (**E10**)

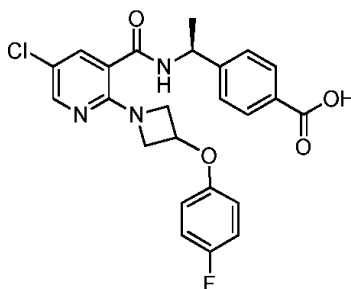
[0528]



El compuesto del título (**E10**) (160 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D145) (220 mg, 0,46 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 464 [MH⁺] C₂₅H₂₂CIN₃O₄ requiere 463,13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,31 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,85 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,80 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,34 - 7,30 (4H, m), 6,98 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz), 6,80 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,09 - 5,04 (1 H, m), 4,35 - 4,31 (2H, m), 3,83 - 3,80 (2H, m), 1,33 - 1,25 (4H, m)

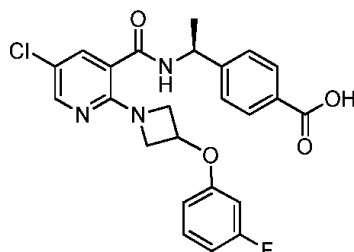
Ejemplo 11: ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico (E11)**[0530]**

5

[0531] El compuesto del título (**E11**) (88 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-etil)benzoato de (S)-metilo (D146) (100 mg, 0,206 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 470,2 [MH⁺] C₂₄H₂₁ClFN₃O₄ requiere 469,12

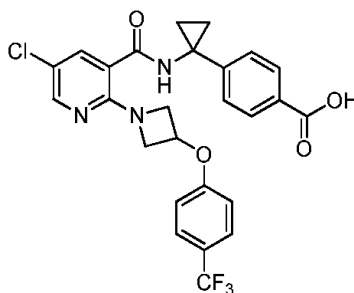
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,88 (s a, 1H), 9,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,02 (m, 2H), 6,86 - 6,65 (m, 2H), 5,07 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,97 (td, J = 3,0, 6,2 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 5,9, 9,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,60 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz), 3H)

Ejemplo 12: ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico (E12)**[0532]**

20 **[0533]** El compuesto del título (**E12**) (80 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de (S)-metilo (D147) (90 mg, 0,186 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 470,2 [MH⁺] C₂₄H₂₁ClFN₃O₄ requiere 469,12

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,83 (s a, 1H), 9,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,27 - 8,16 (m, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,21 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,68 (td, J = 2,3, 11,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 5,19 - 4,89 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 6,1, 10,0 Hz, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 3H)

Ejemplo 13: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E13)**[0534]**

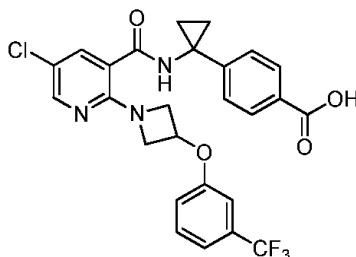
35 **[0535]** El compuesto del título (**E13**) (133 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D148) (140 mg, 0,25 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 532,2 [MH⁺] C₂₆H₂₁ClF₃N₃O₄ requiere 531,12

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,83 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,16 (td, *J* = 2,8, 5,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J* = 3,2, 10,0 Hz, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 4H)

5 **Ejemplo 14: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E14)**

[0536]

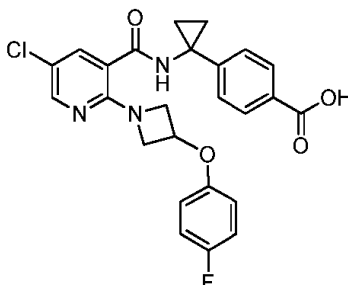


10 **[0537]** El compuesto del título (**E14**) (12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D149) (20 mg, 0,036 mmol)

15 EM: (EN/+) m/z: 532,2 [MH⁺] C₂₆H₂₁ClF₃N₃O₄ requiere 531,12
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,72 (m, 3H), 7,62 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,22 - 7,02 (m, 2H), 5,28 - 5,08 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 6,1, 10,0 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J* = 2,9, 9,8 Hz, 2H), 1,32 (s, 4H)

20 **Ejemplo 15: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E15)**

[0538]

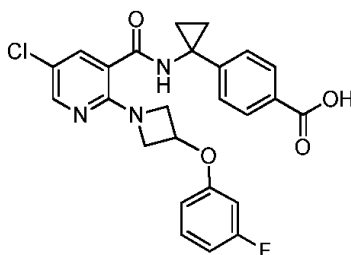


25 **[0539]** El compuesto del título (**E15**) (50 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D150) (75 mg, 0,151 mmol).

30 EM: (EN/+) m/z: 482,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClF₂N₃O₄ requiere 481,12
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,83 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 5,11 - 4,94 (m, 1H), 4,31 (dd, *J* = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J* = 3,4, 10,3 Hz, 2H), 1,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H)

35 **Ejemplo 16: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E16)**

[0540]



[0541] El ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E16) se preparó de acuerdo con dos procedimientos experimentales diferentes que se describen a continuación

5 Procedimiento A

[0542] El compuesto del título (**E16**) (47 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D151) (56 mg, 0,113 mmol).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,77 (s a, 1H) 9,26 (s, 1H) 8,23 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 7,84 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H) 7,80 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 7,19 - 7,47 (m, 3H) 6,81 (td, *J* = 8,56, 1,96 Hz, 1H) 6,73 (dt, *J* = 11,13, 2,26 Hz, 1H) 6,66 (dd, *J* = 8,07, 2,20 Hz, 1H) 5,09 (dt, *J* = 6,24, 3,00 Hz, 1H) 4,35 (dd, *J* = 9,78, 6,36 Hz, 2H) 3,82 (dd, *J* = 10,03, 3,18 Hz, 2H) 1,32 (d, *J* = 3,91 Hz, 4H)

15 Procedimiento B

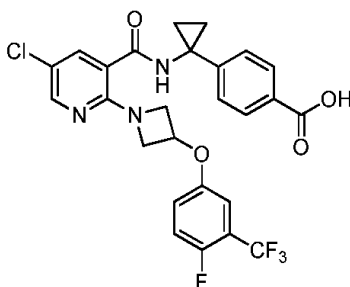
[0543] A una solución enfriada en hielo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D151) (3 g, 6,049 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (30 ml/10 ml), se añadió NaOH 1 N (9,07 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 12 horas, después se enfrió hasta 0 °C, se acidificó con HCl 1 N (pH= 1) y se agitó a 0 °C durante 10 min. El sólido formado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (**E16**) (2,46 g).

EM: (EN/+) *m/z*: 482,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClFN₃O₄ requiere 481,12

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,76 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,91 -7,72 (m, 3H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 6,89.-,6,60 (m, 3H), 5,09 (s a., 1H), 4,35 (dd, *J* = 6,1, 10 Hz, 2H), 3,82 (dd, *J* = 3,2, 10,0 Hz, 2H), 25 1,32 (d, *J* = 3,9 Hz, 4H)

Ejemplo 17: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E17)

30 **[0544]**



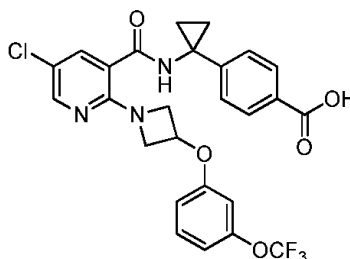
[0545] El compuesto del título (**E17**) (24 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D152) (25 mg, 0,044 mmol).

EM: (EN/+) *m/z*: 550,3 [MH⁺] C₂₆H₂₀ClF₄N₃O₄ requiere 549,11

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 7,96 (m, 3H), 7,67 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 5,37 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 6,5, 9,9 Hz, 2H), 4,04 (dd, *J* = 3,1, 9,9 Hz, 2H), 1,53 (s a, 4H)

40 **Ejemplo 18: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E18)**

[0546]



45

[0547] El compuesto del título (**E18**) (107 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D153) (115 mg, 0,204 mmol).

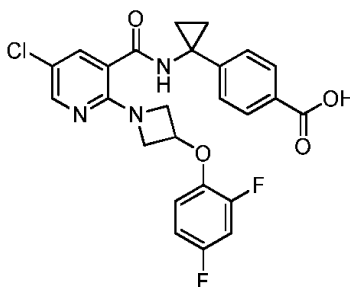
EM: (EN/+) m/z: 548,3 [MH⁺] C₂₆H₂₁ClF₃N₃O₅ requiere 547,11

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,77 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 2H), 3,83 (dd, J = 3,3, 9,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 4H)

Ejemplo 19: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E19)

10

[0548]



[0549] El compuesto del título (**E19**) (48 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D154) (50 mg, 0,097 mmol).

15

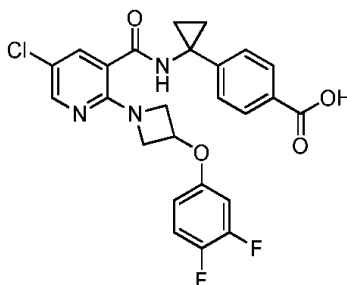
EM: (EN/+) m/z: 500,3 [MH⁺] C₂₅H₂₀ClF₂N₃O₄ requiere 499,11

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,82 (s a, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,05 - 6,86 (m, 2H), 5,10 (s a, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 2,8, 10,4 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 4H)

20

Ejemplo 20: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E20)

[0550]



25

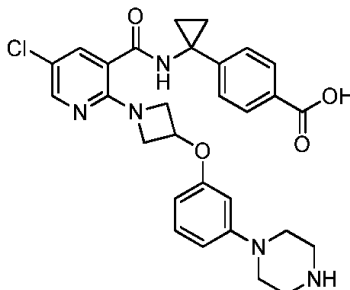
[0551] El compuesto del título (**E20**) (28 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D155) (48 mg, 0,093 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 500,3 [MH⁺] C₂₅H₂₀ClF₂N₃O₄ requiere 499,11

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,42 - 7,26 (m, 3H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,33 (dd, J = 6,1, 10,0 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 2,8, 9,9 Hz, 2H), 1,33 (s a, 4H)

Ejemplo 21: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E21)

[0552]



5

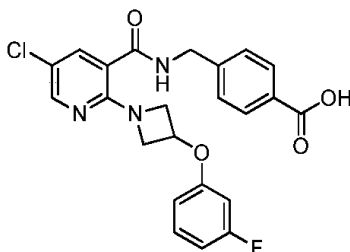
[0553] A una solución de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D156) (105 mg, 0,186 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), se añadió NaOH 1 N (0,28 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (pH= 1) y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se cargó en un cartucho Porapak RXN RP (5 g) eluyendo con agua + 0,1 % de ácido acético /acetonitrilo + 0,1 % de ácido acético desde 90/10 hasta 0/100. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**E21**) (79 mg).

EM: (EN/+) m/z: 548,3 [MH⁺] C₂₉H₃₀ClN₅O₄ requiere 547,20

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,26 (dd, *J* = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,30 (dd, *J* = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J* = 2,7, 10,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 4H), 3,17 - 3,08 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H)

Ejemplo 22: ácido 4-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)benzoico (E22)

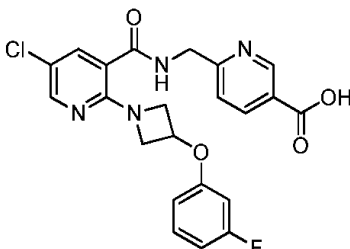
[0554]



25 **[0555]** El compuesto del título (**E22**) (46 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)benzoato de metilo (D157) (47 mg, 0,1 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 456,3 [MH⁺] C₂₃H₁₉ClFN₃O₄ requiere 455,10

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,08 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,34 (dd, *J* = 6,5, 9,9 Hz, 2H), 3,82 (dd, *J* = 3,1, 10,1 Hz, 2H)

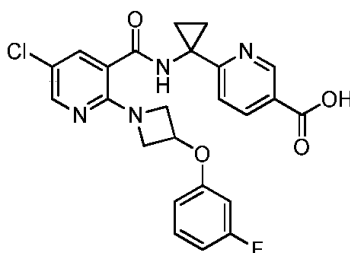
Ejemplo 23: ácido 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico (E23)**[0556]**

5

[0557] El compuesto del título (**E23**) (46 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)metil)nicotinato de etilo (D158) (59 mg, 0,121 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 457,3 [MH⁺] C₂₂H₁₈ClFN₄O₄ requiere 456,10

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,43 - 13,66 (m, 1H) 9,15 (t, *J* = 5,87 Hz, 1H) 8,94 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H) 8,07 - 8,29 (m, 2H) 7,76 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H) 7,16 - 7,42 (m, 1H) 6,80 (td, *J* = 8,44, 2,20 Hz, 1H) 6,67 - 6,75 (m, 1H) 6,55 - 6,67 (m, 1H) 5,09 (dt, *J* = 6,24, 3,00 Hz, 1H) 4,56 (d, *J* = 5,87 Hz, 2H) 4,36 (dd, *J* = 10,27, 6,36 Hz, 2H) 3,85 (dd, *J* = 10,27, 3,42 Hz, 2H)

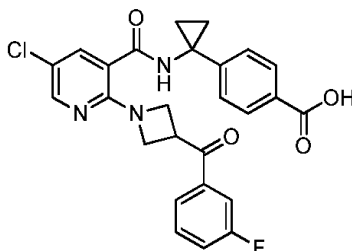
15 **Ejemplo 24: ácido 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico (E24)****[0558]**

20 **[0559]** A una solución de 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotinato de metilo (D159) (22 mg, 0,045 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (1,5 ml/0,5 ml), se añadió hidrato de hidróxido de litio (2,8 mg, 0,067 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente el residuo se recogió en agua (10 ml) y HCl 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**E24**) (19 mg).

25 EM: (EN/+) m/z: 483,2 [MH⁺] C₂₄H₂₀ClFN₄O₄ requiere 482,12

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,32 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 3H), 5,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 6,6, 10,0 Hz, 2H), 3,88 (dd, *J* = 2,9, 10,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,57 (m, 2H), 1,36 - 1,32 (m, 2H).

30

Ejemplo 25: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E25)**[0560]**

35

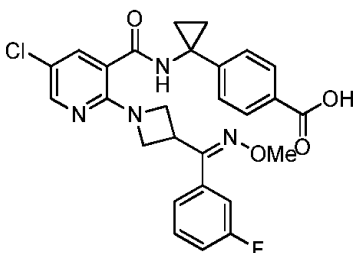
[0561] A una solución de 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotinato de metilo (D160) (40,5 mg, 0,079 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (1,5 ml/0,5 ml), se añadió hidrato de hidróxido de litio (10 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C con radiación de microondas durante 20 min (4 ciclos de 5 min cada uno). Después de la evaporación del disolvente el residuo se recogió en agua (5 ml) y HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**E25**) (29 mg)

EM: (EN/+) m/z: 494,2 [MH⁺] C₂₆H₂₁ClFN₃O₄ requiere 493,12

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 3H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 6,1, 8,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

Ejemplo 26: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)(metoxiimino)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla de isómeros) (E26)

[0562]



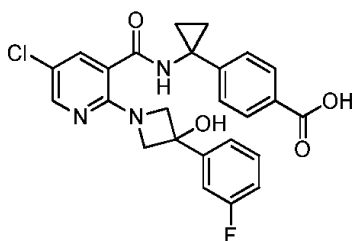
[0563] El ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E25) (12,6 mg, 0,025 mmol) se disolvió en piridina seca (1,2 ml), después se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (4,3 mg, 0,051 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un residuo que se lavó con metanol y se secó a vacío para dar el compuesto del título (**E26**) (0021/092/2) (3 mg).

EM: (EN/+) m/z: 523,3 [MH⁺] C₂₇H₂₄ClFN₄O₄ requiere 522,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,20 - 9,14 (m, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 5H), 4,28 - 4,10 (m, 3H), 3,89 - 3,81 (m, 3H), 3,72 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 4H).

Ejemplo 27: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E27)

[0564]



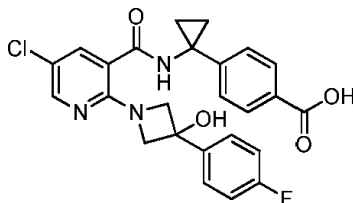
[0565] El compuesto del título (**E27**) (55 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 24 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D161) (63 mg, 0,127 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 482,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClFN₃O₄ requiere 481,12

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,76 (s a, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 3H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,26 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 3H), 1,31 (s, 4H).

Ejemplo 28: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E28)

[0566]



5

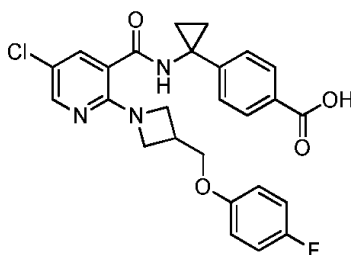
[0567] El compuesto del título (**E28**) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 24 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D162) (75 mg, 0,151 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 482,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClFN₃O₄ requiere 481,12

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,75 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 2H), 7,35 - 7,31 (m, J = 8,3 Hz), 2H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz), 2H), 6,31 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 1,31 (s, 4H).

15 **Ejemplo 29: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E29)**

[0568]



20

[0569] A una solución de ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (D163) (51,6 mg, 0,101 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano/ agua (2 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6,4 mg, 0,151 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C con radiación de microondas (2 ciclos de 6 min cada uno), después 6 min a 140 °C. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,1 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 min con radiación de microondas. Después de la evaporación del disolvente las capas orgánicas se diluyeron con agua (20 ml) y HCl 1 M (5 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**E29**) (42 mg).

25

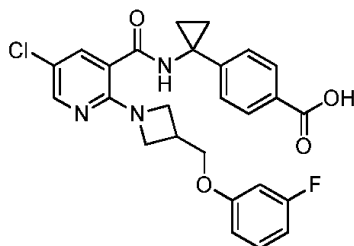
EM: (EN/+) m/z: 496,4 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,21 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,32 (s, 4H).

Ejemplo 30: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E30)

35

[0570]



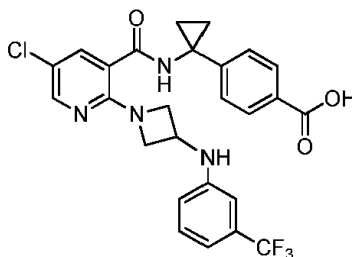
[0571] El compuesto del título (**E30**) (57 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 29 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiacetidin-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D164) (61 mg, 0,119 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,4 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,21 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,86 - 6,73 (m, 3H), 4,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,71 (dd, *J* = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 1,32 (s, 4H).

Ejemplo 31: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E31)

[0572]



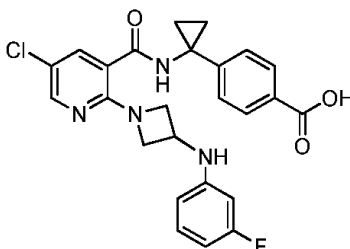
15 **[0573]** El compuesto del título (**E31**) (15 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D165) (16 mg, 0,029 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 531,2 [MH⁺] C₂₆H₂₂ClF₃N₄O₃ requiere 530,13

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 3H), 3,70 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,37 (s a, 1H), 1,32 (s, 4H)

Ejemplo 32: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E32)

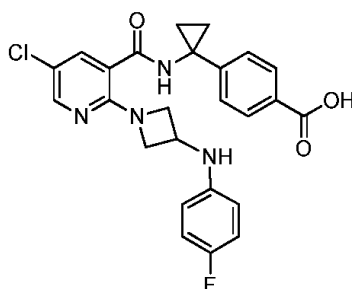
25 **[0574]**



30 **[0575]** El compuesto del título (**E32**) (15 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D166) (16 mg, 0,032 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 481,2 [MH⁺] C₂₅H₂₂ClFN₄O₃ requiere 480,14

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,76 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,40 - 6,31 (m, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 2H), 4,31 - 4,17 (m, 3H), 3,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,33 (s, 4H)

Ejemplo 33: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E33)**[0576]**

5

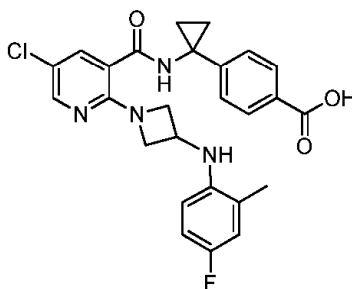
[0577] El compuesto del título (**E33**) (37 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D167) (42 mg, 0,092 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 481,3 [MH⁺] C₂₅H₂₂ClFN₄O₃ requiere 480,14

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,82 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,54 - 6,40 (m, 2H), 6,23 (s a, 1H), 4,33 - 4,06 (m, 3H), 3,66 (dd, J = 3,9, 8,8 Hz, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 4H)

Ejemplo 34: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E34)

15

[0578]

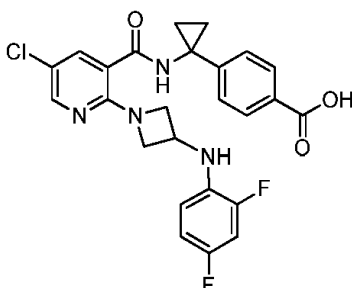
20 **[0579]** A una solución de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D168) (105 mg, 0,206 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), se añadió NaOH 1 N (0,309 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente orgánico se evaporó a vacío y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (pH= 5-6). El sólido obtenido se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (**E34**) (65 mg)

25 EM: (EN/+) m/z: 495,3 [MH⁺] C₂₆H₂₄ClFN₄O₃ requiere 494,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,81 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,21 (dd, J = 4,9, 8,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 4,2, 8,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,37 - 1,29 (m, 4H).

Ejemplo 35: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E35)

30

[0580]

35

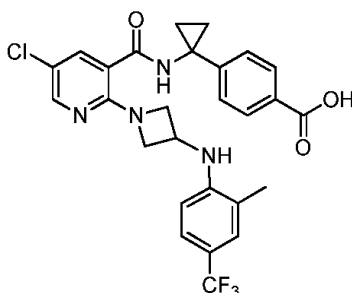
[0581] A una solución de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D169) (12 mg, 0,024 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), se añadió NaOH 1 N (0,036 ml). La mezcla de reacción se agitó 12 h a 60 °C. El disolvente orgánico se evaporó a vacío y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (pH= 2) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a vacío y el residuo se cargó en un cartucho SNAP-C18 Gold (15 g) eluyendo con H₂O-AcOH (0,1 %)/ CH₃CN-AcOH (0,1 %) desde 10/90 hasta 0/100. Las fracciones recogidas se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (**E35**) (5 mg)

EM: (EN/+) m/z: 499,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClF₂N₄O₃ requiere 498,13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,05 - 12,53 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 6,04 (s a, 1H), 4,21 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 3,77 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 4H)

Ejemplo 36: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (E36)

[0582]



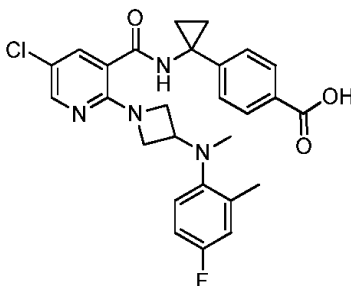
[0583] El compuesto del título (**E36**) (16 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 35 (tiempo de reacción = 2 h) partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2-metil-4-trifluorometil)fenil)amino)-azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D170) (27 mg, 0,048 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 545,2 [MH⁺] C₂₇H₂₄ClF₃N₄O₃ requiere 544,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,86 - 12,65 (m, 1H), 9,29 - 9,14 (m, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 4H), 6,46 - 6,32 (m, 1H), 6,14 - 5,99 (m, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 3H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 3H), 1,41 - 1,24 (m, 4H)

Ejemplo 37: 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico ácido (E37)

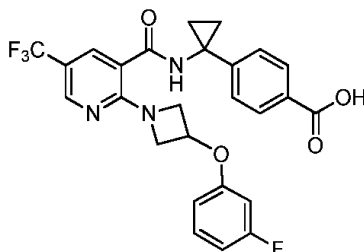
[0584]



[0585] A una solución partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D171) (56 mg, 0,107 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml), se añadió NaOH 1 N (0,16 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 60 °C. El disolvente orgánico se evaporó a vacío y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (pH= 2) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título (**E37**) (53 mg).

EM: (EN/+) m/z: 509,2 [MH⁺] C₂₇H₂₆ClFN₄O₃ requiere 508,17

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (dd, *J* = 2,9, 9,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,83 (m, 2H), 4,12 - 3,92 (m, 3H), 3,53 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,34 - 1,20 (m, 4H)

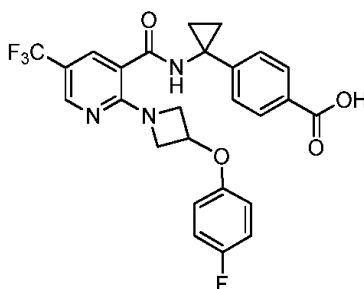
Ejemplo 38: ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E38)**[0586]**

5

[0587] El compuesto del título (**E38**) (41 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D172) (60 mg, 0,113 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 516,2 [MH⁺] C₂₆H₂₁F₄N₃O₄ requiere 515,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 3H), 6,81 (dt, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 6,1, 10,5 Hz, 2H), 3,91 (dd, *J* = 3,2, 10,5 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 4H)

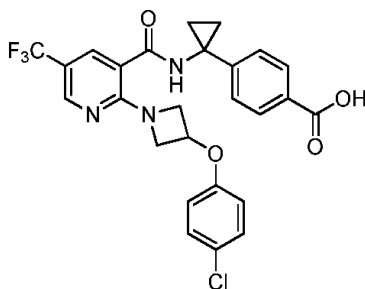
15 **Ejemplo 39: ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E39)****[0588]**

20

[0589] El compuesto del título (**E39**) (70 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D173) (75 mg, 0,141 mmol).

25 EM: (EN/+) m/z: 516,2 [MH⁺] C₂₆H₂₁F₄N₃O₄ requiere 515,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,84 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,95 - 6,73 (m, 2H), 5,14 - 4,89 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 3,4, 10,3 Hz, 2H), 1,43 - 1,22 (m, 4H)

30 **Ejemplo 40: ácido 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E40)****[0590]**

35

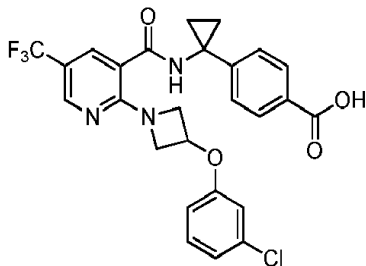
[0591] El compuesto del título (**E40**) (17 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D174) (23 mg, 0,042 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 532,3 [MH⁺] C₂₆H₂₁ClF₃N₃O₄ requiere 531,12

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,85 (s a, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,46 - 7,26 (m, 4H), 6,95 - 6,77 (m, 2H), 5,16 - 4,84 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 6,4, 10,3 Hz, 2H), 3,90 (dd, *J* = 2,8, 10,1 Hz, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 4H)

10 **Ejemplo 41: ácido 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E41)**

[0592]



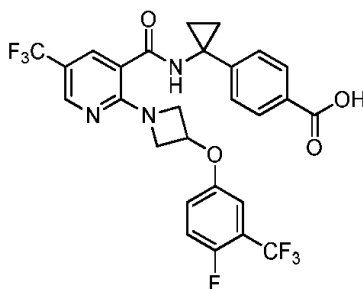
15 **[0593]** El compuesto del título (**E41**) (10 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D175) (12 mg, 0,0219 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 532,3 [MH⁺] C₂₆H₂₁ClF₃N₃O₄ requiere 531,12

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,77 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 5,21 - 5,02 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 6,1, 10,5 Hz, 2H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 4H)

25 **Ejemplo 42: ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (E42)**

[0594]



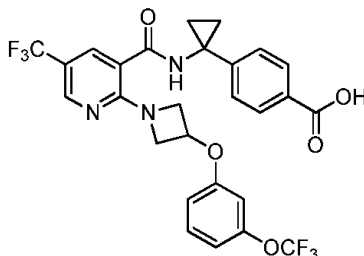
30 **[0595]** El compuesto del título (**E42**) (41 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D176) (50 mg, 0,083 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 584,4 [MH⁺] C₂₇H₂₀F₇N₃O₄ requiere 583,13

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,80 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 2,8, 5,7 Hz, 2H), 5,18 (td, *J* = 2,9, 6,2 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 6,2, 10,6 Hz, 2H), 3,93 (dd, *J* = 3,1, 10,4 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 4H)

Ejemplo 43: ácido 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E43)

[0596]



5

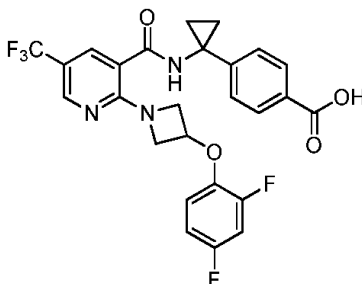
[0597] El compuesto del título (**E43**) (106 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D177) (113 mg, 0,189 mmol).

10 EM: (EN/+) m/z: 582,4 [MH⁺] C₂₇H₂₁F₆N₃O₅ requiere 581,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,23 - 5,02 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 6,2, 10,4 Hz, 2H), 3,92 (dd, J = 2,9, 10,3 Hz, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 4H)

15 **Ejemplo 44: ácido 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E44)**

[0598]



20

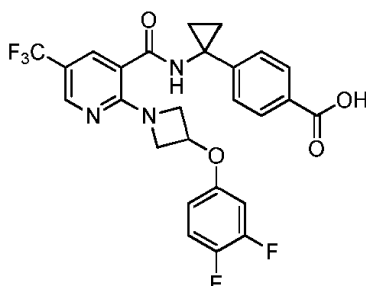
[0599] El compuesto del título (**E44**) (98 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D178) (106 mg, 0,193 mmol).

25 EM: (EN/+) m/z: 534,3 [MH⁺] C₂₆H₂₀F₅N₃O₄ requiere 533,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,82 (s a, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 5,23 - 4,93 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 6,2, 10,6 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 3,1, 10,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,27 (m, 4H)

30 **Ejemplo 45: ácido 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E45)**

[0600]



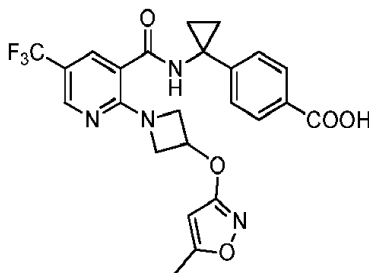
[0601] El compuesto del título (**E45**) (75 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D179) (79 mg, 0,144 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 534,3 [MH⁺] C₂₆H₂₀F₅N₃O₄ requiere 533,14

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,80 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,19 (m, 3H), 7,01 (ddd, *J* = 3,1, 6,6, 12,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (td, *J* = 2,8, 6,1 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 6,0, 10,4 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 3,2, 10,5 Hz, 2H), 1,42 - 1,26 (m, 4H)

- 10 **Ejemplo 46: ácido 4-(1-(2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E46)**

[0602]



- 15 **[0603]** El compuesto del título (**E46**) (18 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D180) (20 mg, 0,039 mmol).

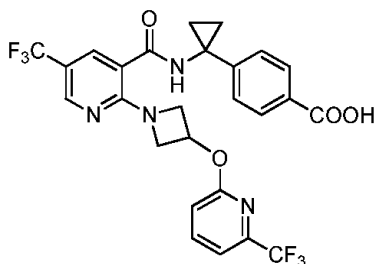
EM: (EN/+) m/z: 503,3 [MH⁺] C₂₄H₂₁F₃N₄O₅ requiere 502,15

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,04 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,36 (dd, *J* = 6,6, 10,3 Hz, 2H), 3,96 (dd, *J* = 2,7, 10,5 Hz, 2H), 2,34 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H)

Ejemplo 47: ácido 4-(1-(5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E47)

25

[0604]



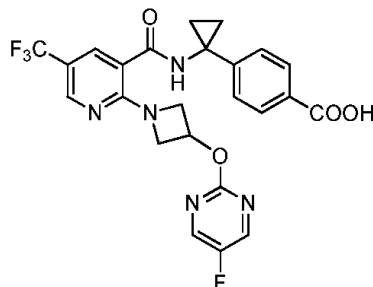
- 30 **[0605]** El compuesto del título (**E47**) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D181) (75 mg, 0,131 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 567,3 [MH⁺] C₂₆H₂₀F₆N₄O₄ requiere 566,14

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,74 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,51 - 5,30 (m, 1H), 4,43 (dd, *J* = 6,7, 10,6 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 3,3, 10,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 4H)

Ejemplo 48: ácido 4-(1-(2-(3-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E48)

[0606]



5

[0607] A una solución de 4-(1-(2-(3-((5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D182) (35 mg, 0,065 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua (3 ml/1 ml) se añadió NaOH 1 M (0,098 ml, 0,098 mmol). La mezcla se agitó 24 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, se añadió una solución de HCl 1 N hasta pH 2. El precipitado sólido se separó por filtración y se lavó con dietil éter para dar el compuesto del título (**E48**) (27 mg)

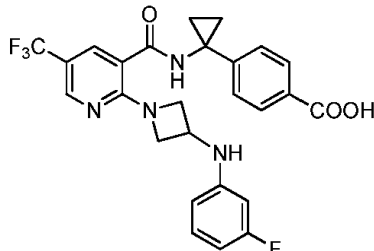
EM: (EN/+) m/z: 518,2 [MH⁺] C₂₄H₁₉F₄N₅O₄ requiere 517,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,82 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 5,34 (td, J = 2,9, 6,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6,4, 10,8 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 3,2, 10,5 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 4H).

15

Ejemplo 49: ácido 4-(1-(2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E49)

20 [0608]



[0609] El compuesto del título (**E49**) (14,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D183) (16 mg, 0,030 mmol).

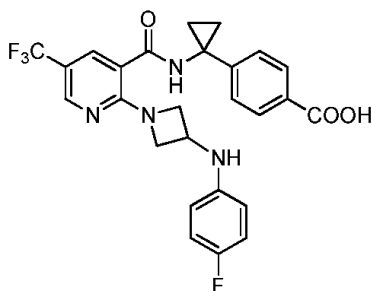
EM: (EN/+) m/z: 515,14 [MH⁺] C₂₆H₂₂F₄N₄O₃ requiere 514,16

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,67 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,42 - 6,33 (m, 1H), 6,32 - 6,20 (m, 2H), 4,39 - 4,29 (m, 2H), 4,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 4,2, 9,5 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 4H)

30

Ejemplo 50: ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E50)

35 [0610]



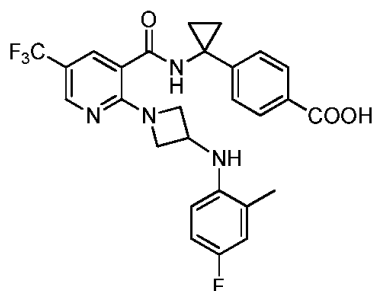
[0611] El compuesto del título (**E50**) (34 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D184) (35 mg, 0,066 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 515,14 [MH⁺] C₂₆H₂₂F₄N₄O₃ requiere 514,16

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,82 (s a, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 2H), 6,26 (s a, 1H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 (s a, 1H), 3,74 (dd, J = 4,2, 9,0 Hz, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 4H)

Ejemplo 51: ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E51)

[0612]



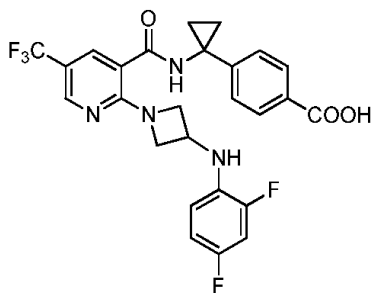
15 **[0613]** El compuesto del título (**E51**) (19 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D185) (20 mg, 0,036 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 529,4 [MH⁺] C₂₇H₂₄F₄N₄O₃ requiere 528,18

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,83 (s a, 1H), 9,48 - 9,20 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 - 7,82 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,98 - 6,71 (m, 2H), 6,21 (dd, J = 4,9, 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,21 (s a, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 4H)

Ejemplo 52: ácido 4-(1-(2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E52)

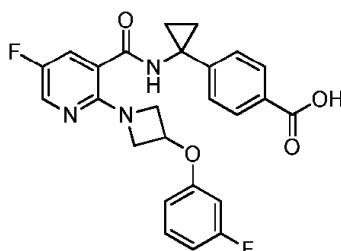
[0614]



30 **[0615]** El compuesto del título (**E52**) (34 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D186) (9 mg, 0,016 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 533,4 [MH⁺] C₂₆H₂₁F₅N₄O₃ requiere 532,15

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,83 (s a, 1H), 9,41 - 9,27 (m, 1H), 8,56 - 8,43 (m, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 3H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,11 (ddd, J = 2,7, 8,9, 11,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (dt, J = 5,6, 9,4 Hz, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,26 (s a, 1H), 3,86 (dd, J = 3,7, 9,0 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 4H)

Ejemplo 53: ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E53)**[0616]**

5

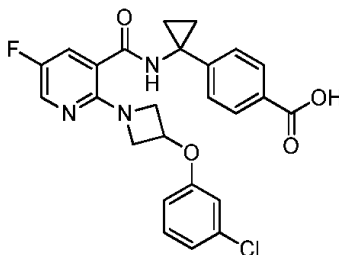
[0617] El compuesto del título (**E53**) (33 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D187) (43 mg, 0,089 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 466,3 [MH⁺] C₂₅H₂₁F₂N₃O₄ requiere 465,15

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,21 (m, 3H), 6,85 - 6,77 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,32 (s, 4H)

Ejemplo 54: ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E54)

15

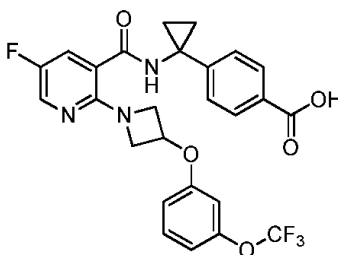
[0618]

20

[0619] El compuesto del título (**E54**) (11,6 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D188) (12 mg, 0,024 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 482,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClF₂N₃O₄ requiere 481,12

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,77 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 6,1, 9,5 Hz, 2H), 3,80 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 4H)

Ejemplo 55: ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E55)30 **[0620]**

35

[0621] El compuesto del título (**E55**) (24 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D189) (39 mg, 0,071 mmol).

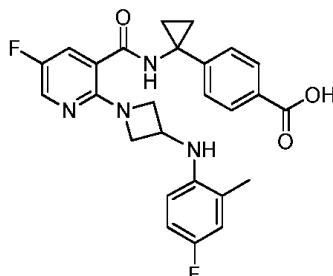
EM: (EN/+) m/z: 532,2 [MH⁺] C₂₆H₂₁F₄N₃O₅ requiere 531,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73

(dd, $J = 2,9, 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 5,13 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 6,4, 9,8$ Hz, 2H), 3,81 (dd, $J = 3,4, 9,8$ Hz, 2H), 1,32 (s, 4H)

5 **Ejemplo 56: ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (E56)**

[0622]



10 **[0623]** El compuesto del título (**E56**) (18 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 37 partiendo de 4-(1-(5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D190) (25 mg, 0,051 mmol)

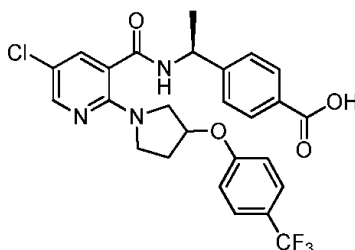
EM: (EN/+) m/z : 479,2 [MH^+] $C_{26}H_{24}F_2N_4O_3$ requiere 478,18

15 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,80 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,92 - 7,80 (m, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 2,9, 8,3$ Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,93 - 6,77 (m, 2H), 6,21 (dd, $J = 4,9, 8,8$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 3H), 3,74 (dd, $J = 4,2, 8,1$ Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,33 (s, 4H)

Ejemplo 57: ácido 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico (E57)

20

[0624]

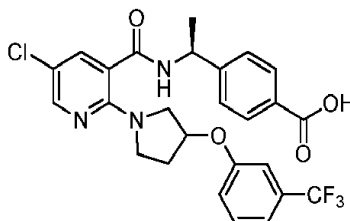


25 **[0625]** A una solución de 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de metilo (D191) (50 mg, 0,091 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (5,8 mg, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y HCl 1 M (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron el compuesto del título (**E57**) (40 mg).

30 EM: (EN/+) m/z : 534,2 [MH^+] $C_{26}H_{23}ClF_3N_3O_4$ requiere 533,13

Ejemplo 58: ácido 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico (E58)

35 **[0626]**



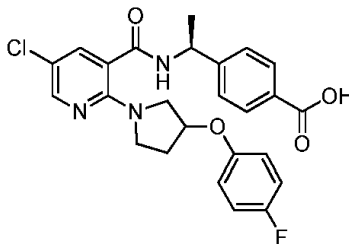
[0627] El compuesto del título (**E58**) (61 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de metilo (D192) (110 mg, 0,2 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 534 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 533,13

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,84 (s a, 2H), 9,06 (dd, J = 4,2, 7,6 Hz, 2H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,3, 10,3 Hz, 4H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 7H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 4H), 5,21 (s a, 1H), 5,16 - 5,02 (m, 3H), 3,77 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 4,4, 12,7 Hz, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 4H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 2,33 - 1,90 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

10 **Ejemplo 59: ácido 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)etil)benzoico (E59)**

[0628]



15 **[0629]** El compuesto del título (**E59**) (62 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)etil)benzoato de metilo (D193) (64 mg, 0,128 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 484 [MH⁺] C₂₅H₂₃ClF₂N₃O₄ requiere 483,14

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,07 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,99 - 7,85 (m, 4H), 7,61 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 5H), 7,10 (dt, J = 6,4, 8,8 Hz, 4H), 6,97 - 6,79 (m, 4H), 5,17 - 5,05 (m, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,91 (s a, 1H), 3,69 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 1H), 3,53 - 3,26 (m, 5H), 3,20 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,22 - 1,95 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

Ejemplo 60, 61 y 62:

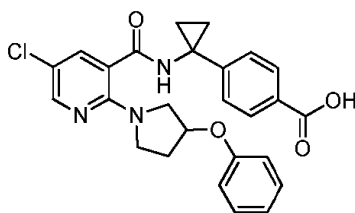
25

[0630]

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E60)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1) (E61)

30 **ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2) (E62)**



[0631] A una solución enfriada en hielo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D194) (100 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano (10 ml/10 ml) NaOH 2 N (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 3 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se evaporó el metanol y se añadió agua (10 ml). Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla se acidificó con HCl 2,5 N (pH= 1-2), después se agitó a 0 °C durante 30 min. El sólido amarillo pálido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y se lavó con DCM/MeOH (v/v, 20:1), se filtró y se secó para dar el compuesto del título (**E60**) (36 mg) en forma de un sólido blanco.

40 EM: (EN/+) m/z: 478 [MH⁺] C₂₆H₂₄ClN₃O₄ requiere 477,14

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 8,13 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,96 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,99 (1 H, s), 3,66 - 3,70 (2H, m), 3,50 - 3,51 (1 H, m), 3,37 (1 H, s), 2,18 (2H, s), 1,32 - 1,41 (4H, m).

45 El (**E60**) (23 mg) disuelto en etanol (4,5 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de heptano 70 %, etanol 30 % que contenía un 0,1 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 270 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (**E61**) (9 mg) y (**E62**) (9 mg) en forma de enantiómeros únicos.

(**E61**): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 478 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₄ requiere 477,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,08 (s a, 1H), 3,70 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,31 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 4H).

(E62): (enantiómero único 2)

EM: (EN/+) m/z: 478 [MH⁺] C₂₆H₂₄CIN₃O₄ requiere 477,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,08 (s a, 1H), 3,70 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,31 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 4H).

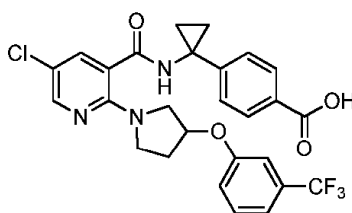
Ejemplo 63, 64 y 65:

[0632]

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E63) (0004/052/1)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1) (E64)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2) (E65)



25

[0633] El compuesto del título (**E63**) (88 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D195) (50 mg, 0,098 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃CIF₃N₃O₄ requiere 545,13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 5,24 (s a, 1H), 3,75 (dd, J = 4,2, 12,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,11 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,39 - 1,17 (m, 4H)

El (**E63**) (27,3 mg) se disolvió en cloroformo (150 µl) etanol (115 µl) y heptano (350 µl) y se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 µm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de heptano 70 %, etanol 30 % que contenía un 0,1 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 270 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (**E64**) (11 mg) y (**E65**) (7 mg) en forma de enantiómeros únicos.

(**E64**): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃CIF₃N₃O₄ requiere 545,13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,07 - 12,43 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 - 8,10 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 5,30 - 5,15 (m, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,29 - 2,04 (m, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 4H)

(**E65**): (enantiómero único 2)

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃CIF₃N₃O₄ requiere 545,13

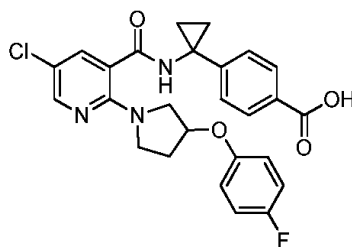
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,74 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 5,24 (s a, 1H), 3,74 (dd, J = 3,9, 12,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,34 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,21 (dd, J = 4,6, 9,0 Hz, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,39 - 1,18 (m, 4H)

50

Ejemplo 66, 67 y 68:

[0634]

- 5 **ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E66)**
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1) (E67)
 10 **ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2) (E68)**



15 **[0635]** El compuesto del título (**E66**) (23 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D196) (50 mg, 0,098 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,79 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 6,91 - 6,69 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 3,72 (dd, J = 4,3, 12,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 4H)

20 El (**E66**) (15 mg) disuelto en cloroformo (300 μl) y etanol (2,2 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de heptano 70 %, etanol 30 % que contenía un 0,1 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 270 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (**E67**) (3 mg) y (**E68**) (3 mg) en forma de enantiómeros únicos.

25 (**E67**): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,99 - 6,81 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 3,68 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1 H, bajo el pico del agua), 2,26 - 1,98 (m, 2H), 1,39 - 1,19 (m, 4H)

30 (**E68**): (enantiómero único 2)

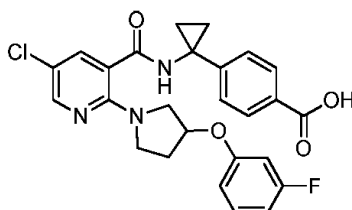
EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,78 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 3,68 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,53 (dt, J = 6,8, 10,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 1 H, bajo el pico del agua), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 4H)

Ejemplo 69, 70 y 71:

40 [0636]

- ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E69)**
 45 **ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1) (E70)**
ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2) (E71)



[0637] El compuesto del título (**E69**) (166 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoato de metilo (D197) (180 mg, 0,353 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,79 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 6,91 - 6,69 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 3,72 (dd, J = 4,3, 12,1 Hz, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 4H)

10 El (**E69**) (25 mg) disuelto en y etanol (3,7 ml) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de heptano 70 %, etanol 30 % que contenía un 0,1 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 270 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (**E70**) (11 mg) y (**E71**) (11 mg) en forma de enantiómeros únicos.

(**E70**): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,91 - 6,72 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 3,71 (dd, J = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 3,32 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 4H)

(**E71**): (enantiómero único 2)

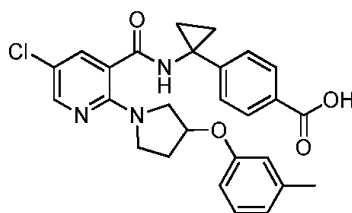
EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,27 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 3H), 6,88 - 6,71 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 3,72 (dd, J = 4,6, 12,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 2H), 3,32 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,11 (s a, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 4H)

Ejemplo 72: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E72**)**

25

[0638]



30 **[0639]** El compuesto del título (**E72**) (4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D198) (12 mg, 0,024 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 492,2 [MH⁺] C₂₇H₂₆ClN₃O₄ requiere 491,16

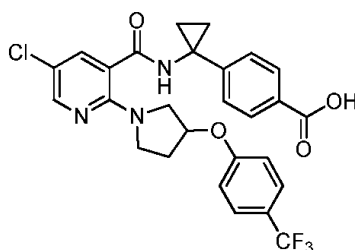
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,83 - 6,63 (m, 3H), 5,07 (s a, 1H), 3,70 (dd, J = 4,2, 12,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,41 (m, 2H), 3,30 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 2,04 (m, 2H), 1,42 - 1,14 (m, 4H)

Ejemplo 73, 74 y 75: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico (mezcla racémica) (E73**)**

40 **[0640]**

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (Enantiómero 1) (**E74**)

45 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (Enantiómero 2) (**E75**)



[0641] A una solución de 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D199) (24 mg, 0,428 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3 ml/1 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,7 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó 2 días a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se diluyó con agua (5 ml) y HCl 1 M (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas recogidas después de la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**E73**) (15 mg) en forma de mezcla racémica.

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,13

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ (ppm): 8,17 - 8,09 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,40 - 3,40 (m, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 4H)

El (**E73**) (12 mg) disuelto en una mezcla dimetilsulfóxido/etanol/hexano (200 μl/ 300 μl/ 200 μl) se separó mediante HPLC quiral [columna Daicel Chiralpack IC (2 x 25 cm, 5 μm de tamaño de partícula). Fase móvil: mezcla isocrática premezclada de hexano 80 %, isopropanol 20 % que contenía un 0,2 % de ácido trifluoroacético. Velocidad de flujo = 10 ml/min. Detección UV: 245 nm]. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente de los picos separados, dieron los compuestos del título (**E74**) (1 mg) y (**E75**) (1,3 mg) en forma de enantiómeros únicos.

(**E74**): (enantiómero único 1)

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,35 - 9,21 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 5,24 - 5,19 (m, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 4H)

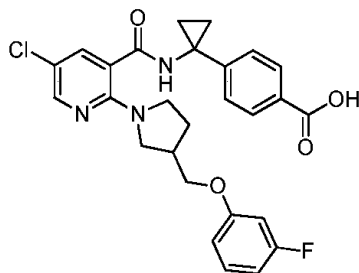
(**E75**): (enantiómero único 2)

EM: (EN/+) m/z: 546,2 [MH⁺] C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₄ requiere 545,13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,32 - 9,24 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 4H)

Ejemplo 76: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E76**)**

[0642]



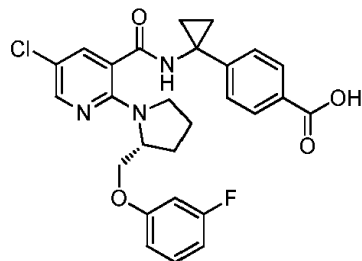
[0643] A una solución de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D200) (37 mg, 0,070 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1) (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (10 mg, 0,238 mmol) y la mezcla se agitó 20 min (4 ciclos de 5 min cada uno) con radiación de microondas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se diluyó con agua (5 ml) y HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un residuo que se purificó en un cartucho ISOLUTE SPE-Si (1 g) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 98:2. Las fracciones recogidas tras la evaporación del disolvente dieron el compuesto del título (**E76**) (18,2 mg)

EM: (EN/+) m/z: 510,3 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClF₃N₃O₄ requiere 509,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,77 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 3H), 3,23 (dd, J = 7,3, 10,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 8,1, 12,0 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 5,4 Hz, 4H).

Ejemplo 77: ácido 4(R)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (E77)

[0644]



5

[0645] El compuesto del título (E77) (23,2 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 76 partiendo de (R)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoato de metilo (D201) (78 mg, 0,149 mmol)

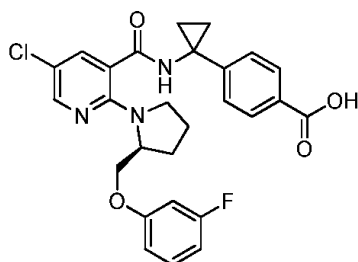
10 EM: (EN/+) m/z: 510,3 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClFN₃O₄ requiere 509,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,80 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 3,2, 9,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,10 - 1,85 (m, 3H), 1,78 (dd, J = 5,6, 10,5 Hz, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 4H).

15

Ejemplo 78: ácido 4(S)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (E78)

[0646]



20

[0647] El compuesto del título (E78) (28 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 76 partiendo de (S)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D202) (87 mg, 0,166 mmol)

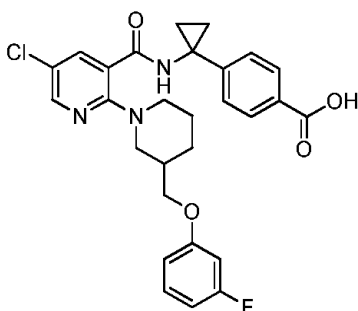
25 EM: (EN/+) m/z: 510,3 [MH⁺] C₂₇H₂₅ClFN₃O₄ requiere 509,15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,82 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,86 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 6,75 (dt, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 3,2, 9,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,10 - 1,86 (m, 3H), 1,78 (dd, J = 6,1, 10,5 Hz, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 4H).

30

Ejemplo 79: ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E79)

[0648]



35

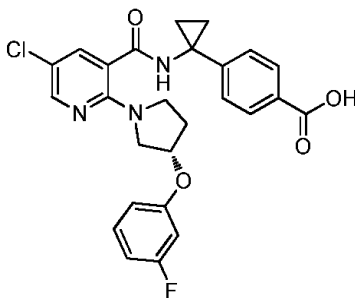
[0649] El compuesto del título (**E79**) (34,4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 76 partiendo de 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D203) (95 mg, 0,176 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 524,3 [MH⁺] C₂₈H₂₇ClFN₃O₄ requiere 523,17

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): = 9,28 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 6,81 - 6,71 (m, 3H), 3,92 - 3,73 (m, 3H), 3,59 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,02 (s a, 1H), 1,83 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,63 (s a, 1H), 1,49 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 4H).

10 **Ejemplo 80: ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E80)**

[0650]



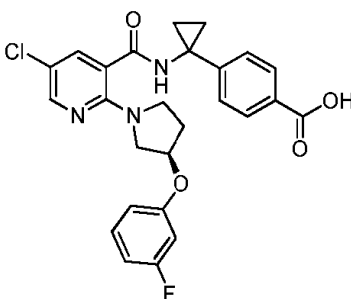
15 **[0651]** El compuesto del título (**E80**) (54,8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 76 partiendo de (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D204) (98 mg, 0,192 mmol)

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): = 12,77 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,85 - 6,73 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 3,71 (dd, *J* = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 4H).

Ejemplo 81: ácido (R)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (E81)

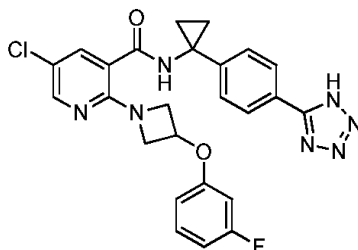
25 **[0652]**



30 **[0653]** El compuesto del título (**E81**) (48,4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 76 partiendo de (R)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoato de metilo (D205) (94 mg, 0,184 mmol).

EM: (EN/+) m/z: 496,2 [MH⁺] C₂₆H₂₃ClFN₃O₄ requiere 495,14

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): = 12,77 (s a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 6,85 - 6,73 (m, 3H), 5,13 (s a, 1H), 3,71 (dd, *J* = 4,4, 12,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 3,31 (s a, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 4H).

Ejemplo 82: N-(1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)-5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamida (E82)**[0654]**

5

[0655] A una mezcla de ácido 5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotínico (D77) (60 mg, 0,186 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml), se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (28,5 mg, 0,189 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (53,5 mg, 0,279 mmol) seguido de la adición de una solución de clorhidrato de 1-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropanamina (D17) (44,2 mg, 0,186 mmol) y trietilamina (26 µl, 0,189 mmol) en dimetilformamida seca. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo resultante se recogió en una solución de NH₄Cl sat. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas recogidas, después de la evaporación del disolvente, dieron un residuo que se lavó con metanol (2 ml) para dar el compuesto del título (**E82**) (30,8 mg)

10

15

EM: (EN/+) m/z: 506,2 [MH⁺] C₂₅H₂₁ClFN₇O₂ requiere 505,14

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,27 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 6,4, 9,8 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 3,4, 10,3 Hz, 2H), 1,33 (s, 4H).

20

Ejemplo 83: Determinación de los efectos *in vitro* de los compuestos de la invención*Expresión estable de receptores EP₄ humanos en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293)*

25

[0656] El clon de ADNc del receptor EP₄ humano (NMR_000958.2) se obtuvo de Invitrogen™: Ultimate® ORF Clone Collection - Clone ID IOH46525. La secuencia de codificación se subclonó en el vector de expresión pcDNATM6.2/V5 DEST mediante la tecnología Gateway (Invitrogen™).

Se transfectaron de modo estable células de riñón embrionario humanas (HEK-293) con el vector de expresión para el receptor EP₄ humano de acuerdo con el método descrito en el manual de Reactivos para Transfección FuGENE®6 (Roche Applied Science®).

30

Preparación de la fracción de membrana:

35

[0657] Las células transfectadas con EP₄ se crecieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía un 10 % de suero fetal bovino y 10 µg/ml de Blasticidina S HCl (medio de selección) a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % en aire.

Para la preparación de la membrana, las células en tubos se cosecharon mediante lisis hipotónica/mecánica con tampón TE (TRIS 5 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 5 mM, pH 7,4) frío (4 °C).

Las células se desprendieron y se lisaron con 10 ml de tampón de lisis hipotónico y mediante raspado. El lisado celular se agitó en un Vortex durante 30 s y se centrifugó a 40000 x g a 4 °C durante 22 min.

40

a) Ensayo de unión a la membrana de la [³H]-Prostaglandina E₂

45

[0658] El sedimento de membrana se resuspendió en el mismo tampón (TRIS 5 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 5 mM, pH 7,4), y la concentración de proteína se determinó mediante el método de Bradford (ensayo Bio-Bad®).

Esta preparación de membrana se almacenó en un congelador a -80 °C hasta su uso en el ensayo de unión.

Se efectuaron ensayos de unión a las membranas ([³H]-PGE₂) hacia receptores EP₄ humanos (transfectante humano EP₄/HEK293, véase más arriba) y receptores EP₂ humanos (transfectante humano EP₂/HEK293, adquirido a PerkinElmer Inc) en tampón MES-KOH 10 mM pH6, que contenía MgCl₂ 10 mM y CaCl₂ 1 mM para el ensayo de unión a EP₄ o Tris-Cl 50 mM, BSA al 0,5 % para el ensayo de unión a EP₂ (de acuerdo con las indicaciones del proveedor).

50

Se incubaron diez microgramos de proteína de las fracciones de membranas en un volumen total de 0,1 ml (EP₄) o 0,2 ml (EP₂) con [³H]-PGE₂ (PerkinElmer Inc, 171 Ci/mmol) 1 nM (EP₄) o 3 nM (EP₂). En ambos ensayos para determinar la unión total o unión no específica, se añadieron DMSO al 1 % o prostaglandina E₂ 1 µM (EP₄) o 100 µM (EP₂) a las mezclas de reacción, respectivamente. La incubación se efectuó en una placa de polipropileno de 96 multipocillos durante 90 min (EP₄) o 60 min (EP₂) a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre mediante filtración rápida en un colector de vacío sobre filtros de fibra de vidrio (Unifilter GFB96,

55

PerkinElmer Inc) pre-humedecidos en un 0,3 % de polietilenimina. Los filtros se lavaron con tampón enfriado en hielo pH 7,4 (HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, BSA al 0,1 % para el ensayo de unión a EP₄ o Tris-Cl 50 mM para el ensayo de unión a EP₂) y la unión residual de la [³H]-PGE2 se determinó mediante un contador de centelleo sólido (TopCount, PerkinElmer Inc).

5 [0659] En experimentos de competición estándar los compuestos se ensayaron en un intervalo de concentraciones desde 1 nM hasta 1 μM, y se determinó la CI50. La afinidad (K_i) de cada compuesto se calculó de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prousoff: $K_i = CI50 / (1 + ([C]/K_d))$. Los resultados se expresaron como pK_i (- log₁₀ K_i (M))

10 [0660] Los compuestos de los Ejemplos 1 a 82 se ensayaron de acuerdo con el método del Ejemplo 83a en un intervalo de concentraciones finales desde 1 nM hasta 1 μM. Todos los compuestos mostraron afinidades por el EP₄ de buenas a excelentes con valores de pK_i desde 6 hasta 8,5 para el receptor EP₄

b) *Ensayo del AMPc en membranas EP₄ humanas de células transfectadas.*

15 [0661] El ensayo se basa en la competición entre el AMPc endógeno y el AMPc biotinilado añadido de modo exógeno. La captura del AMPc se consigue usando un anticuerpo específico conjugado con perlas dadoras.

Las membranas celulares preparadas tal y como se ha descrito anteriormente, se resuspendieron en 1 ml de tampón de estimulación (HBSS 1X + BSA al 0,1 % + IBMX 0,5 mM + HEPES 5 mM + MgCl₂ 10 mM + GTP 1 nM + GDP 20 10 μM + ATP 100 μM - pH 7,4). Las membranas celulares se dispensaron en microplacas blancas de 384 pocillos a una concentración final de 1 μg/pocillo y se usaron para la determinación del AMPc con el ensayo funcional de AMPc de AlphaScreen (EnVision - PerkinElmer). Una mezcla de membrana celular/perlasceptoras anti-AMPc (5 μl) y una mezcla de los compuestos analizados (disueltos en 100 % de DMSO hasta una concentración final máxima de 0,01 % de DMSO)/PGE2 (5 μl) se incubaron a temperatura ambiente (22-23 °C) durante 30 min en la 25 oscuridad. El AMPc biotinilado y las perlas dadoras (15 μl) se dispensaron en cada pocillo para iniciar la reacción de competición. Después de 1 h de incubación a TA (22-23 °C) en la oscuridad, se leyó la placa usando una plataforma EnVision para determinar el nivel de AMPc (excitación: 680 nm; emisión: 520, 620 nm).

En cada experimento:

30 Curva estándar de AMPc (intervalo de concentraciones desde 1x10⁻⁶ hasta 1x10⁻¹¹ M en intervalos logarítmicos) con un control negativo (sin AMPc)
un control positivo: forskolina 10 μM

Los estudios de antagonismo se efectuaron estimulando la membrana celular de las células HEK293 con PGE2 35 3 nM. La señal de AlphaScreen se representa como una función de la concentración logarítmica del AMPc y se determina la CI50 funcional. El valor de la CI50 se calcula mediante regresión lineal.

[0662] Algunos compuestos se ensayaron de acuerdo con el método del Ejemplo 83b. Todos los compuestos mostraron un antagonismo frente al EP₄ de bueno a excelente con valores de la CI50 funcional desde 386 nM hasta 40 7,7 nM en el receptor EP₄.

[0663] Los resultados del ensayo de unión a la membrana y del ensayo del AMPc en membranas EP₄ humanas de células transfectadas para una selección de los compuestos preferidos se resumen en la tabla 1.

45

Tabla 1

Ejemplo	PK _i de unión	CI50 funcional (nM)
E 1	6,4	235
E 3	7,5	133
E 4	6,7	102
E 10	7,8	46
E 11	7,0	386
E 12	7,8	102
E 13	7,6	187
E 14	8,3	38
E 15	7,9	70
E 16	8,5	40
E 17	7,7	82
E 18	7,9	22
E 19	7,3	87
E 20	8,0	70

ES 2 545 110 T3

Ejemplo	PKi de unión	CI50 funcional (nM)
E 21	7,2	191
E 22	7,5	119
E 24	7,5	92
E 25	7,2	135
E 28	7,1	197
E 31	8,1	47
E 32	7,6	76
E 33	8,2	44,5
E 34	8,5	43
E 35	8,2	59
E 36	8,4	30
E 37	7,9	31
E 38	7,9	19,3
E 39	8,1	72
E 40	8,3	10
E 41	8,3	7,7
E 42	8,5	35
E 43	8,5	38
E 44	8,0	17,5
E 45	8,5	10
E 47	7,2	228
E 49	7,6	69
E 50	7,9	23
E 51	8,2	28
E 52	7,7	74
E 53	7,5	80
E 54	7,6	75
E 55	7,5	126
E 56	8,0	46
E 60	7,1	96,5
E 62	7,6	46
E 63	7,5	145
E 64	7,5	99
E 65	7,4	65
E 66	7,4	43
E 68	7,5	66
E 69	7,3	308
E 71	7,4	110
E 76	7,5	24
E 77	8,0	90
E 80	7,4	99
E 82	8,3	27

Ejemplo 84: Determinación de la farmacocinética (PK) de los compuestos de la invención

5 **[0664]** La farmacocinética de los compuestos E10, E16, E34, E38, E51, se estudió en ratas macho Han Wistar. Las ratas se trataron intravenosamente y oralmente (n = 3 para cada vía de dosificación) con los compuestos formulados como soluciones. A las ratas se les colocó una cánula yugular para un muestreo en serie. Se adquirió un perfil completo para cada rata. Los extractos de plasma se analizaron cuantitativamente mediante un método bioanalítico de CL-EM/EM específico y sensible. Se limitaron las variaciones intraindividuales entre las tres ratas de cada grupo

ES 2 545 110 T3

(el CV para los parámetros farmacocinéticos era inferior al 50 %).

Después de la inyección intravenosa todos los compuestos mostraron un volumen de distribución (Vss) moderado que variaba entre 230 y 1100 ml, inferior a diez veces el agua corporal total de la rata, sugiriendo una distribución moderada del compuesto fuera del compartimento sanguíneo.

- 5 Se obtuvo un intervalo de valores de aclaramiento para las diferentes estructuras, que variaban de valores bajos a valores altos (desde 160 hasta 860 ml/h). Después de la administración oral, la absorción fue bastante rápida con una concentración de aclaramiento máxima que se alcanzó a los 15 minutos para todos los compuestos. La biodisponibilidad oral absoluta fue buena para todos los compuestos con una F superior al 40 %, y que alcanzó el 90 % para el compuesto E16.

10

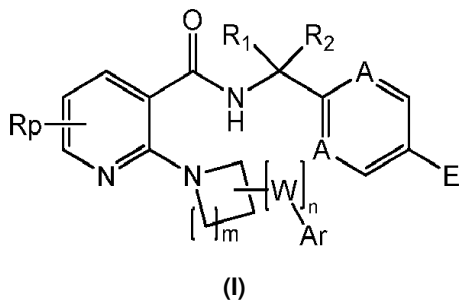
Ej.	Vía	Dosis (mg/kg)	CLp* (ml/h)	Vss* (ml)	t1/2* (h)	ABC 0-t (ng.h/ml)	ABC inf* (ng.h/ml)	F %	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	Túltimo (h)
E10	i.v.	2,0	161	307	3,96	3090	3150				24
	p.o.	2,0			4,85	1720	1820	56	923	0,25	24
E16	i.v.	2,0	160	394	5,62	3290	3330				24
	p.o.	2,0			3,12	2990	3000	91	1800	0,25	24
E34	i.v.	1,0	863	227	0,34	300	302				2
	p.o.	1,0			1,16	125	128	42	98,1	0,25	6
E38	i.v.	1,0	341	1070	5,9	816	832				24
	p.o.	1,0			2,59	551	598	59	374	0,25	6
E51	i.v.	1,0	675	447	1,12	385	389				6
	p.o.	1,0			1,14	225	231	58	151	0,25	6

* Las expresiones Aclaramiento, Volumen, Vida media y ABC inf pueden tomarse automáticamente de los cálculos extrapolados al infinito de la regresión no revisada, indicativa solo; los valores de Aclaramiento y ABC normalmente nunca se verán muy afectados por el error, los Volúmenes de distribución y la Vida media pueden o no ser evaluados de forma precisa a partir de los datos recogidos.

En resumen, las tablas para volúmenes de comunicaciones preliminares se pueden tomar a partir de los datos hasta el tiempo último, en cuyo caso se aproximará por defecto debido a la falta de datos de la fase terminal.

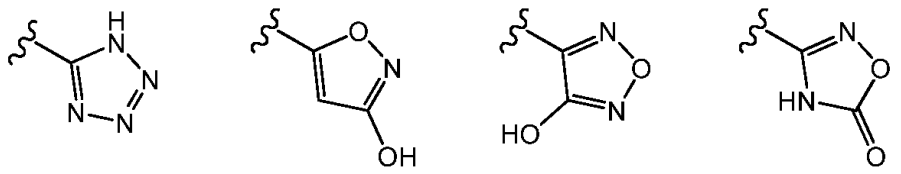
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piridinamida de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R₁ y R₂ son de modo independiente hidrógeno, alquilo (C1-C3), lineal o ramificado, o, tomados conjuntamente, forman un anillo de ciclopropilo;
- R se selecciona de modo independiente de entre el grupo que consiste en halógenos y trifluorometilo y p es 1, 2 o 3;
- A es C o N;
- E es un grupo de la fórmula (B) o (C), en la que
- B es C(O)OH, C(O)O-alquilo(C1-C3), y
- C se selecciona de entre el grupo que consiste en:



- m es 1, 2 o 3,
- n es 0 o 1,
- W es -O-, -O-alquilo(C1-C3)-; -alquilo(C1-C3)O-; -C(O)-; -C(= N-O-alquilo(C1-C3))-; -NH- o -NH-alquilo(C1-C3)-;
- Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, -NH-alquilo(C1-C3)-; -N-alquilo(C1-C3)-alquilo(C1-C3)-, un anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente al Ar y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, estando tal anillo heteroaromático sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo(C1-C3), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C3)carbonilo.

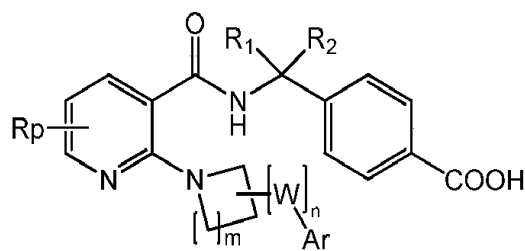
2. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 1 y R se selecciona de entre halógeno y trifluorometilo.

3. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que p es 1 y R es halógeno, preferentemente es cloro.

4. El derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ y R₂ se seleccionan de entre hidrógeno, metilo o juntos forman un anillo de ciclopropano.

5. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R₁ y R₂ juntos forman un anillo de ciclopropano.

6. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de piridinamida de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ia), en la que E es COOH y A es C:



(Ia)

5 en la que R_p , R_1 , R_2 , W , Ar , m y n tienen el mismo significado que en la Fórmula (I).

7. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 6, en el que m es 1 o 2.

8. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que n es 0 y W es un enlace.

10 9. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, W se selecciona de entre el grupo que consiste en O , NH y N -alquilo($C1-C3$).

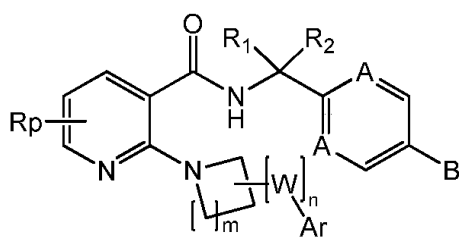
15 10. El derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que Ar es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, $-NH$ -alquilo($C1-C3$); $-N$ -alquilo($C1-C3$)-alquilo($C1-C3$)-, un anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, que está unido covalentemente al Ar , y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N , O y S .

20 11. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Ar es fenilo sustituido con halógeno, siendo dicho halógeno preferentemente F .

25 12. El derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que Ar es preferentemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S , O y N , estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo($C1-C3$), cicloalquiloxi($C3-C5$), alquil($C1-C3$)carbonilo.

13. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 12, en el que Ar es piridina.

30 14. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de piridinamida de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ib), en la que E es B:



(Ib)

35 15. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 14, en el que m es 1 y 2.

16. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que n es 0 y W es un enlace.

40 17. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que W se selecciona de entre el grupo que consiste en O , NH y N -alquilo($C1-C3$).

45 18. El derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, $-NH$ -alquilo($C1-C3$); $-N$ -alquilo($C1-C3$)-alquilo($C1-C3$)-, un anillo heterocíclico con de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, que está unido covalentemente al Ar , y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N , O y S .

50 19. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 18, en el que Ar es fenilo sustituido con halógeno, siendo dicho halógeno preferentemente F .

20. El derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que Ar es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, estando tal anillo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo(C1-C3), cicloalquilo(C3-C5), alquil(C1-C3)carbonilo.

5

21. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Ar es piridina.

22. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de la Fórmula (I) se selecciona de entre el grupo que consiste en:

10

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

15

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)

ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)

ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)

ácido 4-(1-(2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-5-cloronicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)

20

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico

ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

25

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

30

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)benzoico

ácido 6-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico

ácido 6-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico

35

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)(metoxiimino)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla isomérica)

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

40

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico

45

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

50

ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

55

ácido 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(5-metilisoxazol-3-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-(trifluorometil)-2-(3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(5-fluoropirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

60

ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

65

ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico

ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 5 ácido 4-((1S)-1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 10 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 15 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(m-toliloxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 20 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4(R)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4(S)-4-(1-(5-cloro-2-(2-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 25 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)metil)piperidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (R)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico, y
 N-(1-(4-(1 H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)-5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)-azetidín-1-il)nicotinamida.

23. El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el derivado de la Fórmula (I) se
 30 selecciona de entre el grupo que consiste en:

ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(2-fenilpirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 35 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenilpirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)etil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 40 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 45 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(piperazin-1-il)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)benzoico
 ácido 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorobenzoil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 50 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenoxi)metil)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 55 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((2-metil-4-(trifluorometil)fenil)amino)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)(metil)amino)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 60 ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 65 ácido 4-(1-(2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(2,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico

- ácido 4-(1-(2-(3-(3,4-difluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-(trifluorometil)-2-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((3-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 5 ácido 4-(1-(2-(3-((2,4-difluorofenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 10 ácido 4-(1-(5-fluoro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxipirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (mezcla racémica)
 15 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 1)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (mezcla racémica)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(4-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (mezcla racémica)
 20 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico (enantiómero 2)
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((3-fluorofenoxi)metil)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)pirrolidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 N-(1-(4-(1 H-tetrazol-5-il)fenil)ciclopropil)-5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)-azetidín-1-il)nicotinamida.
- 25 **24.** El derivado de piridinamida de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el derivado de la Fórmula (I) se selecciona de entre el grupo que consiste en:
- ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-fenoxiazetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)ciclopropil)-benzoico
 30 ácido 6-((5-cloro-2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)nicotinamido)metil)nicotínico
 ácido 4-(1-(5-cloro-2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)nicotinamido)-ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-(3-fluorofenoxi)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclopropil)benzoico
 ácido 4-(1-(2-(3-((4-fluoro-2-metilfenil)amino)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)-nicotinamido)ciclopropil)benzoico.
- 35 **25.** Una composición farmacéutica que comprende un derivado de piridinamida de la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 26.** Un derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para su uso como medicamento.
- 40 **27.** Un derivado de piridinamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento de patologías que requieren el uso de un antagonista del receptor EP4.
- 28.** El derivado de piridinamida para su uso de acuerdo con la reivindicación 27, en la que tal patología se selecciona de entre el grupo que consiste en el dolor agudo y crónico, el dolor inflamatorio, la osteoartritis, un trastorno asociado a la inflamación tal como la artritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la endometriosis y la migraña.
- 45