

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 367**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09716712 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2265578**

54 Título: **Derivados de azetidina**

30 Prioridad:

04.03.2008 GB 0804006

27.11.2008 GB 0821694

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

06.11.2015

73 Titular/es:

**VERNALIS (R&D) LTD. (100.0%)
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh
Berkshire RG41 5RD, GB**

72 Inventor/es:

**ROUGHLEY, STEPHEN;
WALLS, STEVEN;
HART, TERRENCE;
PARSONS, RACHEL;
BROUGH, PAUL;
GRAHAM, CHRISTOPHER y
MACIAS, ALBA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 550 367 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 azetidina

5 Esta invención se refiere a una clase de derivados de azetidina que son inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (AHAG) y que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades o trastornos clínicos que se benefician de la inhibición de la actividad de la AHAG tales como ansiedad, depresión, dolor, inflamación y trastornos de la alimentación, del sueño, neurodegenerativos y del movimiento.

Antecedentes de la invención

10 Los agonistas endógenos de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 incluyen la amida de ácidos grasos anandamida (AEA). La AEA se hidroliza en ácido araquidónico por la proteína amida hidrolasa de ácidos grasos (AHAG) que está unida a la membrana. En 1996, Cravatt y colaboradores (Cravatt, *Nature*, 1996, 384, 83) caracterizaron la AHAG. Posteriormente, se determinó que la AHAG, además, es responsable del catabolismo de un elevado número de amidas de ácidos grasos de señalización de lípidos, que incluyen: otro endocannabinoide importante, 2-araquidodilglicerol (2-AG) (*Science*, 1992, 258, 1946-1949); la sustancia inductora del sueño, oleamida (*Science*, 1995, 268, 1506); el agente supresor del apetito, N-oleoiletanolamina (OEA) (Rodríguez de Fonseca, *Nature*, 2001, 414, 209); y el agente antiinflamatorio palmitoiletanolamida (PEA) (Lambert, *Curr. Med. Chem.*, 2002, 9(6), 663).

20 Dado que estos inhibidores elevan las concentraciones de dichos lípidos de señalización endógenos y producen, de este modo, beneficiosos efectos farmacológicos asociados, se buscan inhibidores de la AHAG. Ha habido algunos informes acerca de los efectos de diversos inhibidores de AHAG en modelos preclínicos. Tales efectos incluyen propiedades analgésicas (véanse los documentos WO 02/087569, WO 04/033652); ansiedad (Kathuria, *Nat. Med.* 2003, 9(1), 76); espasticidad (Baker, *FASEB J.*, 2001, 15(2), 300).

25 Los resultados de los estudios de los efectos de determinados cannabinoides exógenos indican también que un inhibidor de AHAG puede ser útil para tratar diversas afecciones, enfermedades, trastornos o síntomas. Entre estos se incluyen dolor, náuseas/vómitos, anorexia, espasticidad, trastornos del movimiento, epilepsia y glaucoma. Hasta la fecha, los usos terapéuticos autorizados para los cannabinoides incluyen el alivio de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia entre pacientes con cáncer, y estímulo del apetito en pacientes con VIH/SIDA que experimentan anorexia como consecuencia del síndrome de emaciación.

30 Además de las indicaciones autorizadas, un campo terapéutico al que se ha prestado especial atención para el uso de cannabinoides es la anestesia, es decir, el tratamiento del dolor. Cinco pequeños estudios controlados aleatorios demostraron que el tetrahidrocannabinol THC es superior al placebo, produciendo analgesia relacionada con la dosis (Robson, *Br. J. Psychiatry* 2001, 178, 107-115).

35 Una serie de sujetos con esclerosis múltiple han afirmado que el cannabis les aporta beneficios tanto para el dolor como la espasticidad relacionados con la enfermedad, con el aval de pequeños ensayos controlados (Svendsen, *Br. Med. J.* 2004, 329, 253). De manera similar, varias víctimas de lesiones de la médula espinal tales como paraplejia han declarado que sus espasmos dolorosos se alivian después de fumar marihuana. Un informe que demostró que los cannabinoides parecen controlar la espasticidad y el temblor en el modelo CREA (siglas en inglés de *encefalomielitis autoinmune experimental recidivante crónica*) de esclerosis múltiple puso de manifiesto que estos efectos están mediados por los receptores CB1 y CB2 (Baker, *Nature* 2000, 404, 84-87). Se han iniciado ensayos clínicos de Fase 3 en pacientes con esclerosis múltiple y lesiones de la médula espinal con una mezcla en proporción estrecha de tetrahidrocannabinol/cannabidiol (THC/CBD).

40 Los cannabinoides produjeron reducciones relacionadas con la dosis de la presión intraocular (PIO) y, por lo tanto, pueden aliviar los síntomas del glaucoma. Los oftalmólogos han prescrito cannabis a pacientes con glaucoma en los que otros medicamentos no han logrado controlar adecuadamente la presión intraocular (Robson, 2001, véase más arriba).

45 Además de los efectos del inhibidor de AHAG sobre la AEA y otros endocannabinoides, se pueden utilizar inhibidores del catabolismo de AHAG de otros mediadores lipídicos para tratar otras indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, PEA ha demostrado tener efectos biológicos en modelos animales de inflamación, inmunosupresión, analgesia y neuroprotección (Ueda, *J. Biol. Chem.* 2001, 276(38), 35552). La oleamida, otro sustrato de AHAG, induce sueño (Boger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97(10), 5044; Mendelson, *Neuropsychopharmacology* 2001, 25, pág. 36).

50 Los inhibidores de AHAG se consideran potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, depresión, alcoholismo, adicción, suicidio, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ictus, vómitos, aborto espontáneo, implantación del embrión, choque endotóxico, cirrosis hepática, aterosclerosis, cáncer, lesiones traumáticas de cabeza, glaucoma y síndrome de implantación del cemento óseo.

55 Otras enfermedades o afecciones clínicas que podrían beneficiarse potencialmente de la inhibición de la actividad de AHAG incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, retinitis, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis inducida por el

5 virus de la inmunodeficiencia, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, dolor, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor no inflamatorio, cistitis hemorrágica dolorosa, obesidad, hiperlipidemia, trastornos metabólicos, alimentación y ayuno, alteración del apetito, estrés, memoria, envejecimiento, hipertensión, choque séptico, choque cardiogénico, inflamación y motilidad intestinales, síndrome del intestino irritable, colitis, diarrea, ileítis, isquemia, isquemia cerebral, isquemia hepática, infarto de miocardio, excitotoxicidad cerebral, convulsiones, convulsiones por fiebre, neurotoxicidad, neuropatías, sueño, inducción del sueño, prolongación del sueño, insomnio y enfermedades inflamatorias.

10 Enfermedades o trastornos neurológicos y psicológicos que podrían beneficiarse potencialmente de la inhibición de la actividad de AHAG incluyen, por ejemplo, dolor, depresión, ansiedad, glaucoma, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, alteraciones del sueño, trastornos respiratorios, alergias, lesiones traumáticas del cerebro, ictus, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastornos obsesivo-compulsivos, estrés, incontinencia urinaria por estrés, trastornos de déficit de atención e hiperactividad, esquizofrenia, psicosis, enfermedad de Parkinson, espasticidad muscular, epilepsia, disquinesia, trastornos convulsivantes, descompensación horaria ("jet lag") e insomnio.

15 Otras enfermedades o trastornos clínicos que podrían beneficiarse potencialmente de la inhibición de la actividad de AHAG incluyen, por ejemplo, una variedad de síndromes, enfermedades, trastornos y/o alteraciones metabólicas que incluyen, sin limitaciones, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, obesidad, aterosclerosis y arteriosclerosis.

20 Los inhibidores de AHAG son potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de síndromes, enfermedades, trastornos y/o afecciones dolorosas que incluyen, sin limitaciones, aquellos que se distinguen por dolor no inflamatorio, dolor inflamatorio, dolor neuropático periférico, dolor central, dolor de desafiliación, dolor nociceptivo crónico, estímulos de receptores nociceptivos, dolor fantasma y dolor agudo transitorio.

25 La inhibición de la actividad de AHAG se puede utilizar también en el tratamiento de una variedad de trastornos que comprenden inflamación. Estos trastornos incluyen, sin limitaciones, artritis (tal como artritis reumatoide, tendinitis del hombro o bursitis, artritis gotosa y polimialgia reumática), enfermedades inflamatorias específicas de órganos (tales como tiroiditis, hepatitis, enfermedades intestinales inflamatorias), asma, otras enfermedades autoinmunes (tales como esclerosis múltiple), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica y enfermedades cardiovasculares.

Los inhibidores de AHAG son potencialmente útiles en la prevención de la neurodegeneración o en la neuroprotección.

30 Además, se ha demostrado que cuando se reduce o no existe actividad de AHAG, uno de sus sustratos, la anandamida, actúa como sustrato para COX-2, que convierte la anandamida en prostamidas (Weber et al., *J. Lipid Res.* 2004; 45:757). En presencia de un inhibidor de AHAG pueden aumentar las concentraciones de determinadas prostamidas. Ciertas prostamidas se asocian con una reducción de la presión intraocular e hipotensión ocular. De este modo, los inhibidores de AHAG pueden ser útiles para tratar el glaucoma.

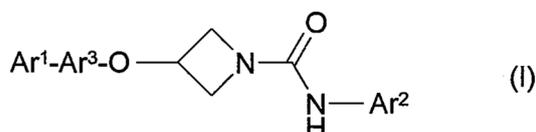
35 El documento US 5183902 describe compuestos de azetidina útiles para el tratamiento de la ansiedad y la tensión/espasticidad muscular. El documento US 6335445 describe compuestos de azetidina que tienen actividad inhibitoria de la NO sintasa. El documento WO 99/37614 describe compuestos de azetidina útiles en el tratamiento de la ansiedad y trastornos del SNC. El documento WO 2005/090347 describe compuestos que poseen actividad inhibitoria de AHAG.

40 Breve compendio de la invención

Esta invención pone a disposición una clase de derivados de azetidina, que se define y describe de forma más exhaustiva más adelante, que tienen actividad inhibitoria de AHAG. Los compuestos de la invención son de utilidad en el tratamiento de enfermedades o trastornos clínicos que se benefician de la inhibición de la actividad de AHAG. Estas enfermedades o trastornos se han descrito más arriba. De manera particular, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de la ansiedad, depresión, dolor, inflamación, un trastorno del sueño o un trastorno de la movilidad.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención ofrece un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



50

en la que Ar¹, Ar² y Ar³ son como se definen en la reivindicación 1.

En otros aspectos, la invención ofrece

- 5 a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o múltiples vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables;
 b) un compuesto de la fórmula (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno clínico que se beneficia de la inhibición de la actividad de AHAG;

10 Enfermedades o trastornos clínicos que se benefician de la inhibición de la actividad de AHAG incluyen los que se han mencionado anteriormente y, en particular, incluyen ansiedad, depresión, dolor (especialmente nociceptivo, neuropático, visceral, postoperatorio y dolor causado por cáncer), prurito, inflamación, trastornos del sueño y trastornos del movimiento.

Terminología

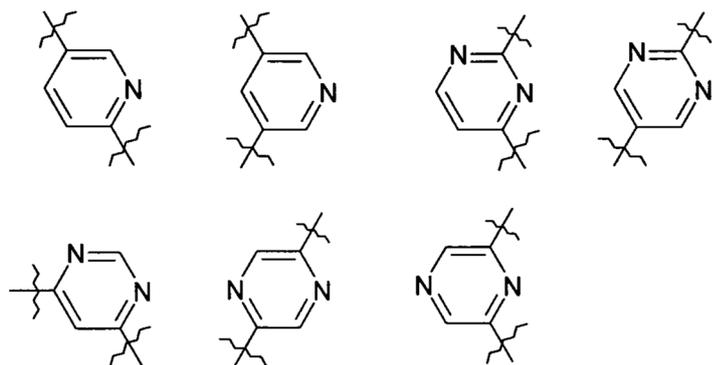
15 Como se usa en este documento, la expresión "alquilo-(C_a-C_b)", en la que a y b son números enteros, hace referencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. De esta forma, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, la expresión incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Como se usa en este documento, la expresión "fluoroalquilo-(C_a-C_b)", en la que a y b son números enteros, hace referencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono, en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de flúor. Esta expresión abarca mono-, di- y tri-fluorometilo.

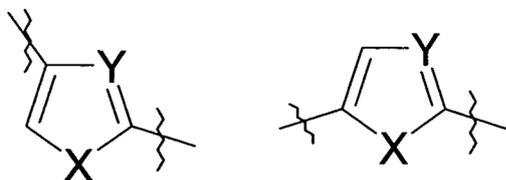
20 Como se usa en este documento, la expresión general "heteroarilo" se refiere a un radical aromático, monocíclico o bicíclico fusionado, que contiene uno o múltiples heteroátomos seleccionados de N, S y O. De manera particular, un radical heteroarilo monocíclico puede tener 5 ó 6 átomos de anillo. En un radical heteroarilo bicíclico fusionado, cada anillo fusionado puede tener 5 ó 6 átomos de anillo. Ejemplos ilustrativos de radicales heteroarilo son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

Un "radical divalente de fenileno" es un anillo de benceno con dos valencias aparentemente libres, e incluye 1,3-fenileno y 1,4-fenileno.

30 Un "radical divalente de heteroarileno" es un anillo de heteroarilo en el que dos átomos de carbono del anillo tienen valencias aparentemente libres. Por ejemplo, los radicales monocíclicos y divalentes de heteroarileno que tienen 6 átomos de anillo incluyen los siguientes restos de piridinileno, pirimidinileno y pirazinileno:



Los radicales monocíclicos y divalentes de heteroarileno con 5 átomos de anillo incluyen los de las fórmulas siguientes:



35

en las que X es -NH-, -N(CH₃)-, N(CH₂CH₃)-, -O- o -S-, e Y es =C- o =NH-.

A menos que se especifique lo contrario en el contexto en que se produce, el término "sustituido", según se aplica a cualquier resto fenilo o heteroarilo de este documento, significa sustituido con al menos un sustituyente seleccionado, por ejemplo, de alquilo-(C₁-C₆), fluoroalquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) (incluidas las sustituciones con metilendioxo y etilendioxo en los átomos de carbono adyacentes de un anillo aromático), fluoroalcoxi-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo-(C₁-C₆), benciloxi-alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆), benciloxi-alcoxi-(C₁-C₆), hidroxilo, hidroxilo-alquilo-(C₁-C₆), hidroxilo-alcoxi-(C₁-C₆), mercapto, mercapto-alquilo-(C₁-C₆), alquil-(C₁-C₆)-tio, ciclopropilo, halo (incluidos fluoro y cloro), nitro, nitrilo (ciano), -COOH, tetrazolilo, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NHCOOR^A, -NR^BCOOR^A, -NHSO₂OR^A, -NR^BSO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR^B, -NR^ACONHR^B, -NHCONR^AR^B o -NR^ACONR^AR^B, en los que R^A y R^B son, independientemente, un grupo alquilo-(C₁-C₄), o R^A y R^B, cuando están unidos al mismo nitrógeno pueden formar, junto con dicho nitrógeno, un grupo amino cíclico tal como un grupo morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo. Un "sustituyente opcional" puede ser uno de los grupos sustituyentes comprendidos en la descripción anterior.

Como se usa en este documento, el término "sal" incluye sales de adición de base, de adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son de carácter ácido pueden formar sales, incluidas sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metal alcalino-térreo, por ejemplo hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluidas sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, con ácidos inorgánicos, por ejemplo con hidrácidos halogenados tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico y p-tolueno-sulfónico y similares. Toda referencia general que se haga en este documento con respecto a un compuesto que esté comprendido dentro de la fórmula (I) se debe considerar como una referencia a ese compuesto, independientemente de si está o no en forma de sal.

Las sales adecuadas se pueden consultar en el "Manual de Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso" (*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*), de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Al igual que muchos compuestos orgánicos útiles en medicina, es de esperar que al menos una parte de los compuestos de la invención puedan ser recuperados en forma de hidratos y solvatos cristalinos. Evidentemente, estos hidratos y solvatos no son más que formas físico-químicas específicas de los compuestos activos de la invención y constituyen, por lo tanto, parte de la invención. Cualquier referencia genérica que se haga en este documento a un compuesto comprendido dentro de la fórmula (I) se debe considerar como referencia a ese compuesto, independientemente de si está o no en la forma de un hidrato o solvato. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de uno o múltiples moléculas farmacéuticamente aceptables de disolvente, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Características estructurales

En los compuestos de la invención:

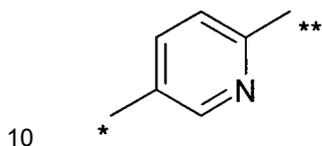
Ar¹ puede ser fenilo opcionalmente sustituido, o se puede seleccionar del grupo de grupos heteroarilo monocíclicos que consiste en, por ejemplo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En casos particulares, Ar¹ es fenilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, [1,2,3]oxadiazol-4-ilo, 1-, 4-pirazolilo, o [1,2,4]triazol-3-ilo, en donde cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido. En casos específicos, Ar¹ puede ser, por ejemplo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo o 2-metoxi-5-(metoxi-etoxi)-fenilo.

Ar² puede ser fenilo opcionalmente sustituido; o se puede seleccionar del grupo de grupos heteroarilo monocíclicos que consiste, por ejemplo, en piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; o se puede seleccionar del grupo de grupos heteroarilo bicíclicos fusionados que consiste, por ejemplo, en benzotienilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo e indazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En casos particulares, Ar² es fenilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, indazol-3-ilo, 5-oxadiazolilo o 5-tiadiazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

Los grupos Ar^2 actualmente preferidos incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, Ar^2 puede ser 3-piridilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.

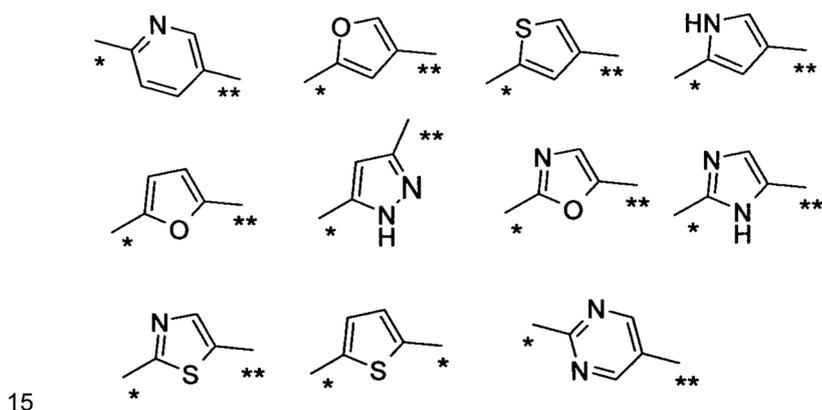
5 Ar^3 puede ser un radical fenileno opcionalmente sustituido tal como, por ejemplo, un radical 1,4-fenileno; o se puede seleccionar del grupo que consiste, por ejemplo, en radicales divalentes de piridinileno, tienileno, furileno, pirrolileno, imidazolileno, oxazolileno, isoxazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, pirazolileno, triazolileno, piridazinileno, pirimidinileno, pirazinileno, triazinileno, tiadiazolileno, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

Los radicales Ar^3 actualmente preferidos incluyen radicales fenileno o piridinileno tales como 1,4-fenileno divalente opcionalmente sustituidos, o un radical 2,5-piridinileno de fórmula:



en donde el enlace marcado con un solo asterisco está unido a Ar^1 y el enlace marcado con doble asterisco está unido al oxígeno que se muestra en Fórmula (I).

Otros ejemplos específicos de radicales heteroarileno Ar^3 incluyen el grupo siguiente de radicales divalentes, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido:



en los que el enlace marcado con un solo asterisco está unido a Ar^1 y el enlace marcado con doble asterisco está unido al oxígeno.

20 Por lo general, en Ar^1 , Ar^2 y Ar^3 no habrá presentes más de 2 sustituyentes opcionales por anillo. Cualquier sustituyente opcional en Ar^1 , Ar^2 y Ar^3 puede estar seleccionado independientemente, por ejemplo de cloro, flúor, bromo, ciclopropilo, metilo, mono-, di- o tri-metilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, 2-metoxietoxi, 2-benciloxi-etoxi, 2-hidroxi-etoxi, mono-, di- o tri-fluorometoxi, ciano, hidroxilo, $-CO_2R_1$ o SO_2R_1 , en donde R_1 es hidrógeno, metilo o etilo, tetrazolilo, $-NR_2R_3$, $-CH_2NR_2R_3$ y $-C(=O)NR_2R_3$, en donde R_2 y R_3 son, independientemente, hidrógeno, metilo o etilo.

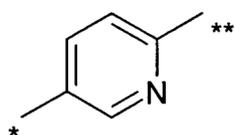
En algunos compuestos de la invención el radical Ar^1 - Ar^3 es 4-fenilfenilo, por ejemplo, un radical bifeníl-4-ilo.

25 En otros compuestos de la invención, Ar^2 es 2- ó 3-fluorofenilo o 3-piridilo.

En una subclase actualmente preferida de compuestos de la invención:

Ar^2 es 3-piridilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo;

Ar^3 es un 1,4-fenileno divalente opcionalmente sustituido, o un radical 2,5-piridinileno de fórmula:



en donde el enlace marcado con un solo asterisco está unido a Ar¹ y el enlace marcado con doble asterisco está unido al oxígeno; y

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

5 En esa subclase preferida, Ar¹ puede ser, por ejemplo, 2-fluorofenilo, 3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo, o 2-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-fenilo y, en la actualidad, se prefiere que Ar² sea piridazin-3-ilo;

Ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen los descritos en los Ejemplos de este documento.

Los compuestos de la invención que se prefieren actualmente por su combinación de buena potencia inhibitoria intrínseca de AHAG y altas y prolongadas concentraciones en plasma después de la administración oral, tal como se demuestran en ensayos con ratas de laboratorio, son:

- 10 piridin-3-ilamida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico;
 piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-carboxílico;
 piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico;
 piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-fenil-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico;
 piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico;

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Síntesis

Existen múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) a los que se refiere la presente invención, pero todas ellas se basan en técnicas químicas conocidas de las que el experto en química orgánica está al tanto. De esta forma, los compuestos según la fórmula (I) se pueden sintetizar según procedimientos descritos en la bibliografía convencional y que conoce el experto en la técnica. Fuentes bibliográficas típicas son "Advanced organic chemistry", 4^a edición, (Wiley), J. March, "Comprehensive Organic Transformation", 2^a edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2^a edición (Pergamon), A.R. Katritzky, artículos de revisión tales como los publicados en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev." o fuentes bibliográficas principales identificadas por búsquedas online de bibliografía convencional o de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein". Estos métodos bibliográficos incluyen los de los Ejemplos de preparación de este documento y métodos análogos a los mismos.

Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una azetidina de fórmula (II) o una sal de la misma con un isocianato de fórmula (III) para dar compuestos según la invención. Cualquier sustituyente opcional reactivo en Ar¹, Ar² y Ar³ puede estar protegido durante la reacción y ser desprotegido posteriormente:



(II)

(III)

30 En los Esquemas 1, 2 y 3 de los Ejemplos siguientes se resumen otras vías de síntesis para los compuestos de la invención.

Utilidades

35 Tal como se ha establecido anteriormente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos clínicos que se benefician de la inhibición de la actividad de AHAG, habiéndose citado más arriba ejemplos de tales enfermedades y trastornos.

40 Deberá entenderse que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto concreto empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de medicamentos y el mecanismo responsable y la gravedad de la enfermedad particular sometida a tratamiento. En general, una dosis apropiada para formulaciones de administración oral estará habitualmente en el intervalo de 0,1 a 3.000 mg, una, dos o tres veces al día, o la cantidad diaria equivalente administrada por inyección, inhalación, infusión u otras vías. Sin embargo, y tal como es convencional en la técnica, los niveles de dosis y frecuencia óptimos de administración se determinarán por ensayos clínicos.

- Los compuestos a los que se refiere la invención se pueden preparar para la administración por cualquier vía compatible con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones de administración oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, trociscos, líquidos o preparaciones de gel. Los comprimidos y cápsulas de administración oral pueden estar en forma de preparación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata, o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden estar recubiertos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones orales líquidas pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitan, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales. Otras formulaciones particulares para administración oral incluyen gomas de mascar y pastillas y piruletas para chupar que contienen el compuesto de la invención.
- Para la aplicación tópica sobre la piel, el medicamento se puede presentar en forma de crema, loción o ungüento. Las formulaciones en crema o ungüento que se pueden usar para el medicamento son formulaciones convencionales, bien conocidas en la técnica, por ejemplo tal como se describe en libros de texto habituales de productos farmacéuticos tales como la Farmacopea Británica. También se conocen en la técnica métodos de suministro a través de parches de liberación sostenida que se aplican sobre la piel.
- El ingrediente activo también se puede administrar por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, el medicamento puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. De manera conveniente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampón.
- El ingrediente activo se puede formular también para inhalación, por ejemplo en forma de nebulizador nasal, o polvo seco o inhaladores de aerosol. Para la administración por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en forma de micropartículas. Se pueden preparar por una variedad de técnicas que incluyen secado por pulverización, liofilización y micronización. La generación del aerosol se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, empleando preferiblemente aerosoles dosificadores activados por propelentes o la administración libre de propelentes de compuestos activos micronizados a partir, por ejemplo, de cápsulas de inhalación u otros sistemas de suministro de "polvo seco".
- Los compuestos de la invención se pueden administrar junto con otras clases de medicamentos farmacéuticamente activos.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y actividades de compuestos específicos de la invención.

Parte A: Ejemplos 1 a 4

- Mediante el uso de un espectrómetro de RMN Bruker DPX-400 MHz se llevó a cabo un análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz). La referencia espectral fue la desviación química conocida del disolvente de muestra. Se proporcionan los datos de RMN ^1H indicando la desviación química (δ), la multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; br, pico ancho; app, aparente, etc.), la integración (por ejemplo, 1H), la(s) constante(s) de acoplamiento (J) en Hz. Los datos de ^{13}C se notifican indicando la desviación química (δ). Los disolventes deuterados fueron adquiridos en las compañías Sigma-Aldrich Chemical Company o Fluorochem.

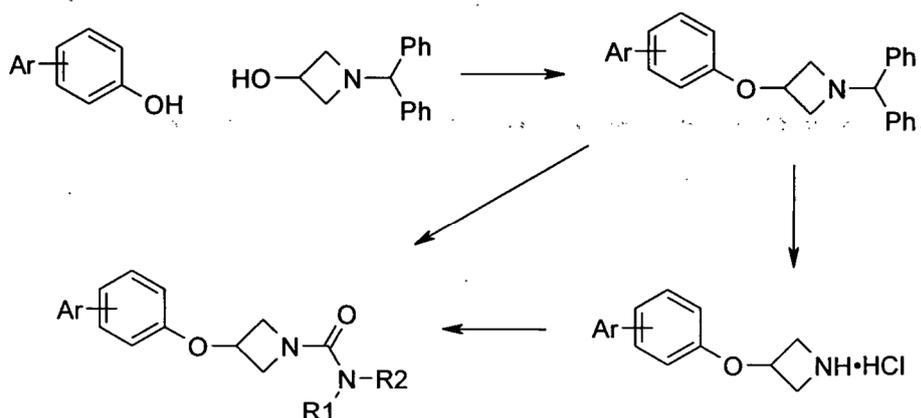
Los análisis de LCMS se llevaron a cabo en un instrumento HP1100, con una columna Luna de 3 μM , C18(2), 30 mm x 4,6 mm d.i. (*diámetro interno*) de Phenomenex, a una temperatura de 22°C, con un caudal de 2 mL min⁻¹, empleando los siguientes sistemas disolventes:

- Disolvente A: Agua de calidad HPLC + acetato de amonio 10 mM + 0,08% v/v de ácido fórmico.
- Disolvente B: acetonitrilo de calidad HPLC al 95% v/v + 5% v/v de Disolvente A + 0,08% v/v de ácido fórmico.
- Gradiente: 95:5 Disolvente A : Disolvente B, 0,00 a 0,25 min; 95:5 a 5:95 Disolvente A : Disolvente B, 0,25 a 2,50 min.; 5:95 Disolvente A : Disolvente B, 2,50 a 3,75 min.
- La detección UV se llevó a cabo a 230 nm, 254 nm y 270 nm. El espectrómetro de masa fue un instrumento HP1100MSD, Serie A, que funcionó en modo de ionización por electro-nebulización de iones positivos o negativos.

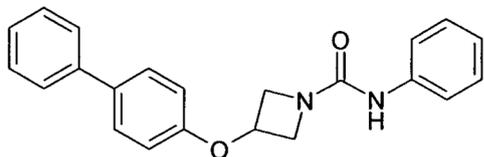
La exploración de rango de pesos moleculares es de 120 a 1000. Las muestras se suministraron como una solución 1 mM en DMSO, con inyección de llenado parcial del bucle de 5 μL .

Las purificaciones por HPLC preparativa se llevaron a cabo en un sistema de Autopurificación Waters FractionLynx MS, con una columna Gemini® de 5 μM C18(2), 100 mm x 20 mm d.i. de Phenomenex, con un caudal de circulación de 20 mL min^{-1} , con detección por matriz de diodos UV (210 a 400 nm) y recolección dirigida por la masa. En la Tabla 1 se muestran los gradientes usados para cada compuesto. Los Disolventes A y B son como se ha indicado anteriormente para las condiciones analíticas. El espectrómetro de masa fue un dispositivo Waters Micromass ZQ2000 que funciona en modos de ionización por electro-pulverización de iones positivos o negativos, con una exploración de rango de peso molecular de 150 a 1000.

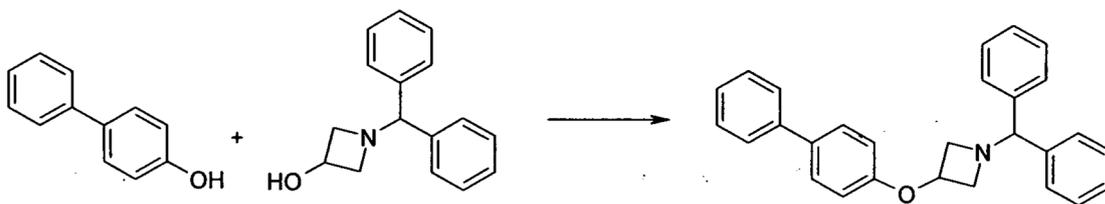
10 Esquema A:



Ejemplo 1: fenilamida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1: 1-benzhidril-3-(bifenil-4-iloxi)azetidina



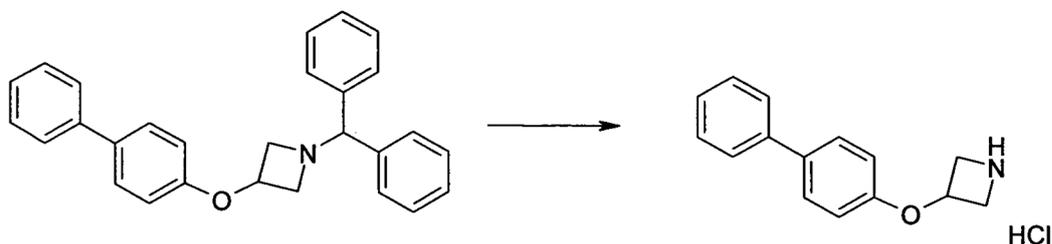
15 Durante 20 min, se agitaron 4-fenilfenol (8,51 g, 50 mmol), 1-benzhidrilazetidina-3-ol (11,97 g, 50 mmol) y trifetilfosfina (13,11 g, 50 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a temperatura ambiente hasta que se disolvieron completamente todos los reactivos. Gota a gota, se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (9,84 mL, 10,11 g, 50 mmol). Se forma un precipitado de color blanco y la reacción inicial es ligeramente exotérmica. Se descarta de inmediato el color amarillo. Después de 5 min, la reacción se calienta a temperatura de reflujo tras lo cual se disolvió el precipitado, y se agitó a esta temperatura durante 3,25 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se rascó con una espátula para inducir la cristalización. La mezcla se enfrió sobre hielo y se recogieron los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con más acetonitrilo frío y se secaron exhaustivamente para dar el éter (15,42 g, 79%) en forma de un polvo blanco; p.f. 141 a 142°C; R_f 0,68 (2:1 hexano : EtOAc); tiempo de retención en LCMS 2,57 min, m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,48 - 7,39 (m, 6H), 7,31 - 7,26 (m, 5H), 7,19 (tt, 2H, $J = 7,2$ y 2,0 Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,88 app qn, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,53 (s, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 2H) y 3,02 - 2,98 (m, 2H).

20

25

Etapa 2:

Hidrocloreuro de 3-(bifenil-4-iloxi)azetidina



5 1-benzhidril-3-(bifenil-4-iloxi)azetidina (15,40 g, 39,34 mmol) se disolvió en diclorometano (400 mL), se agitó y se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (8,49 mL, 11,25 g, 78,69 mmol) en porciones de 1 mL durante 10 min y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales a 0°C y, entonces, a temperatura ambiente durante 25,5 horas. Se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo adicional (4,25 mL, 5,63 g, 39,35 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 días. Los disolventes se evaporaron al vacío y se agregó metanol (300 mL) al sólido blanco resultante. La mezcla se calentó suavemente para disolverlo y después se dejó enfriar con agitación

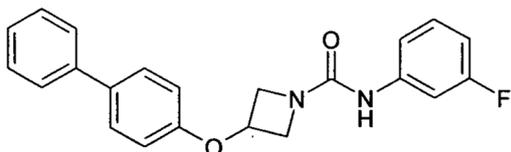
10 vigorosa, tras lo que se formó un precipitado blanco. Después de agitar durante 2 horas más a temperatura ambiente, se recogieron los sólidos por filtración para dar la *amina* (7,41 g, 72%) en forma de sólido blanco; p.f. > 195°C; tiempo de retención en LCMS, 1,64 min, m/z , 226,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9,26 (s ancho, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 4H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (tt, 1H, J = 7,3 y 1,2 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,13 (tt, 1H, J = 6,8 y 4,8 Hz), 4,46 (dd, 2H, J = 12,4 y 6,8 Hz) y 4,01 (dd, 2H, J = 12,4 y 4,8 Hz).

15 Etapa 3: fenilamida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

A una suspensión agitada de hidrocloreuro de 3-(1,1'-bifenil-4-iloxi)azetidina (100 mg, 382 μmol) en diclorometano (2,5 mL) se agregó trietilamina (63 μL, 48 mg, 478 μmol), seguida de isocianato de fenilo (35 μL, 38 mg, 320 μmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se cargó directamente en un cartucho SCX-2 pre-empacutado de 2 g y el producto se eluyó con 1:1 diclorometano : metanol (15 mL). Se evaporaron los

20 disolventes para dar la *urea* (113 mg, 100%) en forma de polvo blanco; tiempo de retención en LCMS, 2,57 min, m/z 345,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, 4H, J = 7,6 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,23 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,98 – 7,91 (m, 3H), 5,09 (m, 1H), 4,46 – 4,42 (m, 2H) y 3,95 – 3,91 (m, 2H).

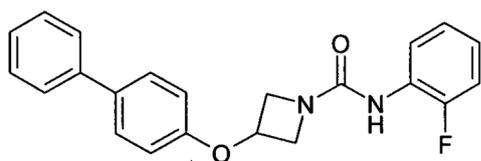
Ejemplo 2: (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 1, usando isocianato de 3-fluorofenilo en lugar de isocianato de fenilo. El producto se obtuvo en forma de polvo blanco; tiempo de retención en LCMS, 2,61 min, m/z , 363,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 4H), 7,51 – 7,41 (m, 3H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 6,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 5,12 – 5,07 (m, 1H), 4,46 (dd, 2H, J = 9,2 y 6,4 Hz) y 3,94 (dd, 2H, J = 9,2 y 4,0).

30

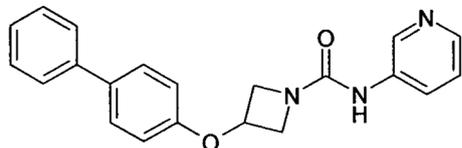
Ejemplo 3: (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico



35 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 1, usando isocianato de 3-fluorofenilo en lugar de isocianato de fenilo. El producto se purificó por trituración con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blancuzco; tiempo de retención en LCMS, 2,60 min, m/z , 363,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 5H), 7,44 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,14 – 7,08

(m, 2H), 6,06 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 4,45 (dd, 2H, J = 9,2 y 6,8 Hz) y 3,94 (dd, 2H, J = 9,2 y 3,6 Hz).

Ejemplo 4: piridin-3-ilamida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico



- 5 Se suspendió hidrocloreto de 3-(bifenil-4-iloxi)azetidina (3 g, 11,47 mmol) en diclorometano (45 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con trietilamina (4,0 mL, 28,68 mmol) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con 3-isocianato de piridina en porciones (1,15 g, 9,56 mmol). Se agitó a 0°C durante 10 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con diclorometano adicional (200 mL), se lavó con H₂O (2 x 100 mL), seguida de salmuera (50 mL), se secó (sobre MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido de color blanquizco. El sólido se trituró con éter dietílico, seguidamente se agitó durante 3 días con resina de isocianato MP (poliestireno metilo) en una mezcla de diclorometano / metanol / acetonitrilo. Se filtró la mezcla y se redujo a sequedad al vacío. El sólido resultante se trituró sucesivamente con éter dietílico, después acetonitrilo y se filtró para dar la *urea* (1,2 g, 36%) en forma de sólido blanco; R_f, 0,10 (MeOH-DCM al 5%), tiempo de retención en LCMS, 2,08 min, *m/z*, 346,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 8,05 – 8,01 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 4H), 7,44 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,3 y 4,7 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,14 – 5,08 (m, 1H), 4,49 (dd, 2H, J = 9,5 y 6,5 Hz), y 3,97 (dd, 2H, J = 9,5 y 3,98 Hz); RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) 156,2(C), 155,9(C), 141,4(CH), 139,6(C), 138,9(CH), 137,3(C), 133,4(C), 128,9(CH), 1218,1(CH), 126,9(CH), 126,8(CH), 126,3(CH), 123,9(CH), 115,1(CH), 65,6(CH) y 56,4(CH₂).

20 Parte B – Ejemplos 5-19

Procedimientos generales

- Todos los reactivos adquiridos en fuentes comerciales se usaron sin purificación ulterior. Los disolventes anhidros se adquirieron en fuentes comerciales y se usaron sin secado adicional. La cromatografía instantánea se llevó a cabo con cartuchos pre-empacutados de gel de sílice (Strata SI-1; 61 Å, Phenomenex, Cheshire, GB o IST Flash II, 54 Å, Argonaut, Hengoed, GB). La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Tipo 60 F₂₅₄ de Merck. Una vez visibles bajo UV, se pudo determinar el valor del factor de retención (R_f) de cada mancha, si fue apropiado, dividiendo la distancia recorrida por el producto por la distancia total recorrida por el disolvente (el frente disolvente).

- Algunos compuestos de la presente invención se caracterizaron por LC/MS (“Método A”), usando un LC/MSD de Hewlett Packard serie 1100 asociado con un detector de cuadrupolo (modo de ionización: pulverización de electrones positiva o negativa; columna: Phenomenex Luna 3 μM C18(2) 30 x 4,6 mm a 22°C. El tampón A se preparó disolviendo 1,93 g de acetato de amonio en 2,5 L de H₂O de calidad HPLC y agregando 2 mL de ácido fórmico. El tampón B se preparó agregando 132 mL de tampón A a 2,5 L de acetonitrilo de calidad HPLC y agregando 2 mL de ácido fórmico; gradiente de elución 95:5 a 5:95 tampón A : tampón B durante 3,75 min. (Volumen de inyección: 2 μL). Caudal = 2,0 mL/min. La detección UV se efectuó con un detector de matriz de diodos a 230, 254 y 270 nm. Los tiempos de retención (RT) se expresan en minutos. A menos que se indique lo contrario, la ionización es positiva.

- Algunos compuestos de la presente invención se caracterizaron por un método alternativo de LC/MS (“Método B”), usando un instrumento Agilent 1200 serie SL conectado a un cuadrupolo único Agilent MSD 6140 con una fuente multimodo; columna: Phenomenex Luna 2,5 μM C18, 50x2 mm, HST a 55°C, temperatura de columna. Tampón A: Agua / formiato de amonio / 0,04% (v/v) de ácido fórmico, pH = 3,5. Tampón B: Acetonitrilo / 5,3% (v/v) de A / 0,04% (v/v) de ácido fórmico. Los gradientes y caudales para el método B se muestran en la Tabla 1 (volumen de inyección: 2 μL). La detección UV se efectuó con un detector de matriz de diodos a 230, 254 y 270 nm. Los tiempos de retención (RT) se expresan en minutos. A menos que se indique lo contrario, la ionización es positiva.

Tabla 1. Gradientes y Caudales de Disolvente para el Método B de LC/MS

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (mL/min)
0,00	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (mL/min)
1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,1
1,95	95	5	1,1

El análisis por resonancia magnética nuclear (RMN) se llevó a cabo con un espectrómetro de RMN Bruker DPX-400 MHz. La referencia espectral fue la desviación química conocida del disolvente. Los datos de RMN de protones se notifican del modo siguiente: desviación química (δ) en ppm, multiplicidad (s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuartete; p = pentete, m = multiplete; dd = doblete de dobletes; br = ancho), integración, constante de acoplamiento.

Algunos compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa. Las purificaciones por HPLC preparativa se llevaron a cabo en un sistema de Autopurificación Waters FractionLynx MS, con una columna Gemini® de 5 μ m C18(2), 100 mm x 20 mm d.i. de Phenomenex, con un caudal de circulación de 20 mL min⁻¹, con detección por matriz de diodos UV (210 a 400 nm) y recolección dirigida por la masa. En la Tabla 1 se muestran los gradientes usados para cada compuesto. Los gradientes de disolventes apropiados para la elución del compuesto se determinaron para cada compuesto particular.

A pH 4: Disolvente A: Agua de calidad HPLC + acetato de amonio 10 mM + 0,08% v/v de ácido fórmico.

Disolvente B: 95% v/v de acetonitrilo de calidad HPLC + 5% v/v de Disolvente A + 0,08% v/v de ácido fórmico.

A pH 9: Disolvente A: Agua de calidad HPLC + acetato de amonio 10 mM + 0,08% v/v de solución de amoniaco.

Disolvente B: 95% v/v de acetonitrilo de calidad HPLC + 5% v/v de Disolvente A + 0,08% v/v de solución de amoniaco.

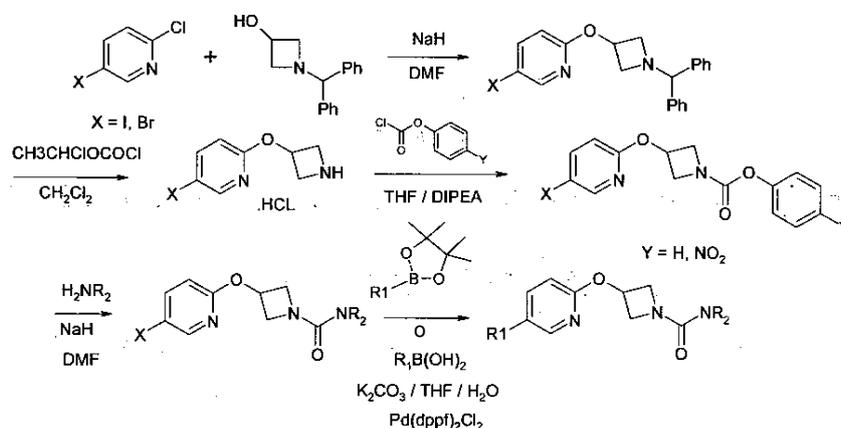
Con el uso de un espectrómetro de RMN Bruker DPX-400 MHz se llevó a cabo un análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H (400 MHz) y ¹³C (100 MHz). La referencia espectral fue la desviación química conocida del disolvente de muestra. Se proporcionan los datos de RMN ¹H indicando la desviación química (δ), la multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; br, ancho; app, aparente, etc.), la integración (por ejemplo, 1H), la(s) constante(s) de acoplamiento (J) en Hz. Los datos de ¹³C se notifican indicando la desviación química (δ). Los disolventes deuterados fueron adquiridos en las compañías Sigma-Aldrich Chemical Company o Fluorochem.

El espectrómetro de masa fue un dispositivo Waters Micromass ZQ2000 que funciona en modos de ionización por electro-pulverización de iones positivos o negativos, con una exploración de rango de peso molecular de 150 a 1000.

Los nombres químicos según la IUPAC se generaron usando el software AutoNom Standard.

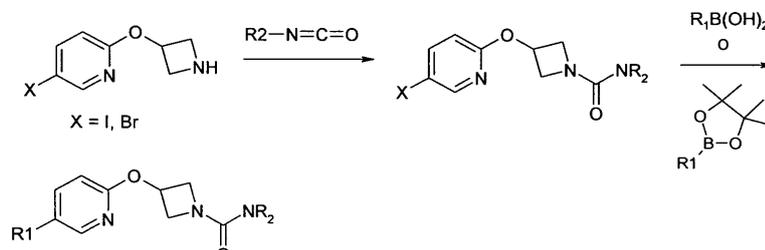
Algunos compuestos de los ejemplos se prepararon por la vía indicada en el Esquema 1.

Esquema 1



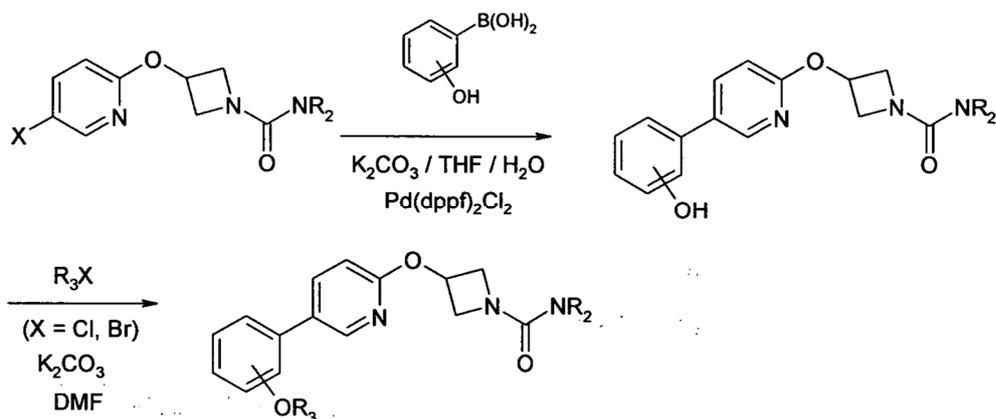
Algunos compuestos de los ejemplos se prepararon por la vía indicada en el Esquema 2.

Esquema 2



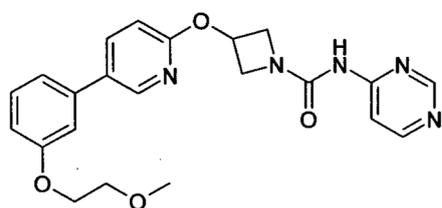
Algunos compuestos de los ejemplos se prepararon por la vía indicada en el Esquema 3. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocerán los métodos experimentales, reactivos y métodos de aislamiento de producto. Se entiende que también se pueden usar otros métodos.

Esquema 3



Ejemplo 5

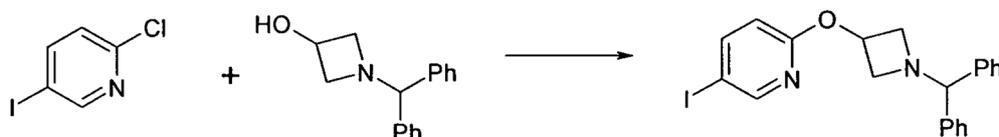
Pirimidin-4-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



10

Etapa 1

2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-yodo-piridina



15

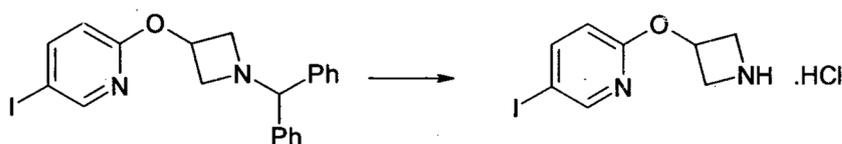
A una solución de 1-benzhidril-azetidín-3-ol (25,38 g, 0,106 mol) en dimetilformamida anhidra (400 mL) se agregó, bajo atmósfera de nitrógeno, hidruro sódico (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 6,36 g, 0,156 mol) en porciones. Esto determinó la formación de un precipitado y la aparición de efervescencia. Una vez terminada la

5 adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó a la mezcla de reacción una solución de 2-cloro-5-yodo-piridina (25,40 g, 0,106 mol) en dimetilformamida (100 mL) a través de un embudo de goteo durante 15 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 4,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL). Los disolventes se retiraron al vacío y el sólido residual se distribuyó entre acetato de etilo (600 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 300 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiraron al vacío los disolventes del filtrado para dar un sólido de color amarillo-pardo, que se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (33,41 g; 71%).

10 LCMS (Método A), RT = 2,19 min; m/z = 443 [M+H]⁺

Etapa 2

Hidrocioruro de 2-(azetidín-3-iloxi)-5-yodo-piridina



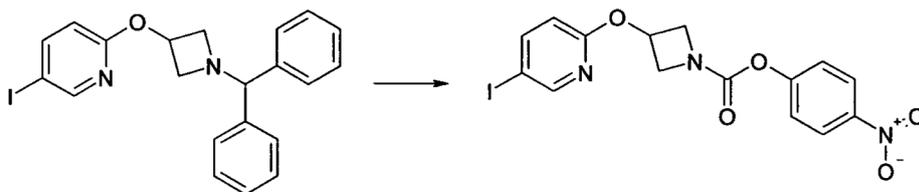
15 A una solución agitada de 2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-yodo-piridina (23,03 g, 0,052 mol) en diclorometano (250 mL) a temperatura ambiente se agregó, gota a gota a través de una jeringa, cloroformiato de 1-cloroetilo (12,8 mL, 0,104 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, a continuación, se agregó metanol (250 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo sólido resultante con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar el producto del título en forma de un sólido de color crema (17,8 g, rendimiento > cuantitativo). El producto crudo se usó directamente, sin purificación adicional.

20 LCMS (Método A), RT = 1,24 min; m/z = 277 [M+H]⁺

Etapa 3

(Intermedio 5)

25 Éster de 4-nitro-fenilo del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

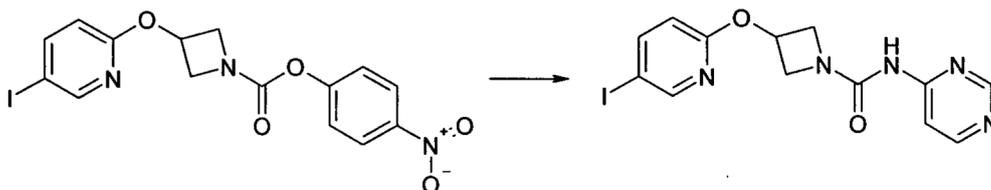


30 A una solución agitada de 2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-yodo-piridina (1,01 g, 2,29 mol) en diclorometano (40 mL) a temperatura ambiente, se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (692 mg, 3,44 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (25 g), eluyendo con diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (474 mg, 47%).

LCMS (Método A) RT = 2,54 min; m/z = 442 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 3,95 – 4,04 (m, 1H), 4,16 – 4,24 (m, 1H), 4,36 – 4,44 (m, 1H), 4,56 – 4,74 (m, 1H), 5,35 – 5,40 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,43 – 7,47 (m, 2H), 8,07 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 8,26 – 8,29 (m, 2H), 8,38 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

35 Etapa 4

Pirimidin-4-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

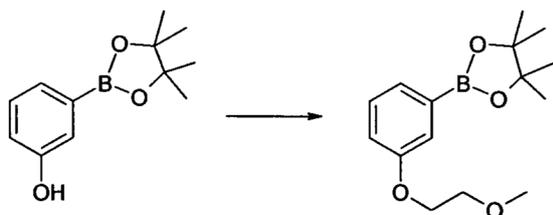


5 Por medio de una jeringa, se agregó una solución de 4-aminopirimidina (Aldrich, 243 mg, 2,54 mmol) en DMF anhidra (4 mL) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 185 mg, 4,62 mmol) en DMF anhidra (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 min y, a continuación, se agregó gota a gota una solución de éster de 4-nitro-fenil del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (1,02 g, 2,31 mmol) en DMF anhidra (6 mL), y la mezcla resultante, turbia y de color amarillo, se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL) y se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se retiraron los disolventes del filtrado al vacío para dar un sólido amarillo, que se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (594 mg, 65%) como un sólido incoloro.

LCMS (Método A) RT = 1,89 min; m/z = 398 $[M+H]^+$.

Etapa 5

2-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

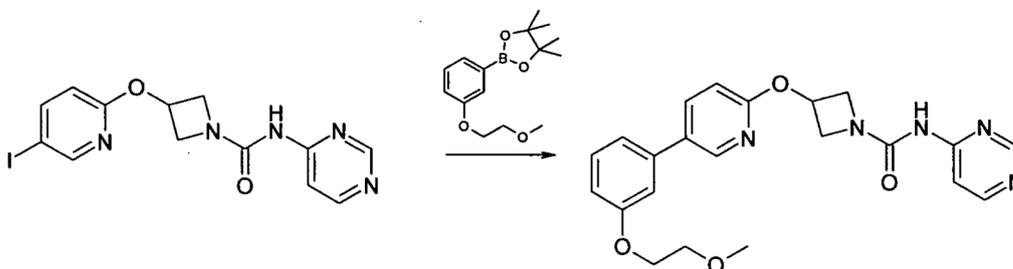


15 A una solución de éster pinacólico de ácido 3-hidroxifenilborónico (Apollo, 1,0 g, 4,55 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de potasio (1,88 g, 13,65 mmol). Se agregó éter metílico de 2-bromoetilo (0,41 mL, 5,46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, entonces, se distribuyó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (150 mL). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los disolventes del filtrado se retiraron al vacío para dar el producto del título en forma de un aceite de color pardo claro (1,1 g), que se usó sin purificación adicional.

LCMS (Método A) RT = 1,42 min; m/z = sin ionización.

Etapa 6

25 Pirimidin-4-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



30 A un vial de microondas que contenía pirimidin-4-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Etapa 4, 104 g, 0,26 mmol) y carbonato de potasio (108 mg, 0,786 mmol) se agregó una solución de 2-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Etapa 5, 109 mg, 0,39 mmol) en THF/H₂O (10:1; 3 mL). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y, a continuación, se agregó complejo de 1,1'-bis[(difenilfosino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH₂Cl₂ (21 mg, 10% en moles), y el vial se selló y se calentó a 100°C en un sintetizador de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó a través de Celita (2,5 g de cartucho IST). Se hicieron pasar 10 mL de acetato de etilo

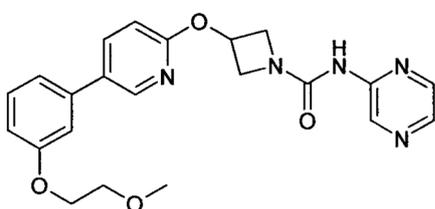
- adicionales a través de la almohadilla de Celita y el filtrado combinado se lavó secuencialmente con agua (30 mL), solución 1N de NaOH (30 mL), agua (30 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (30 mL). La mezcla se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío para dar una goma de color pardo, que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 50 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido gomoso. El producto se disolvió en diclorometano (25 mL) y se agregó NaOH 2N (acuoso, 25 mL), agitando vigorosamente la mezcla durante 1 h. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente del filtrado se retiró al vacío para dejar un sólido que se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de sólido incoloro (50 mg, 45%).

LCMS (Método A) RT = 1,97 min; m/z = 422 [M+H]⁺.

- 10 TLC: R_f = 0,39 (100% de EtOAc). RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 3,32 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,03 (m ancho, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,48 (m ancho, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,1, 2,5 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 5,7, 1,2 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,48 - 8,54 (m, 2H), 8,57 (m, 1H), 9,86 (s ancho, 1H).

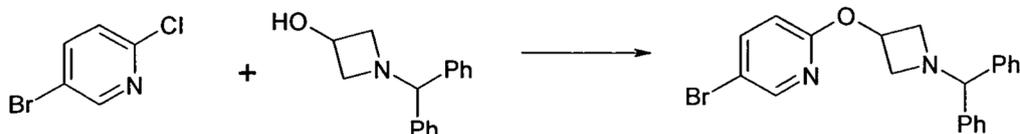
Ejemplo 6

- 15 Pirazin-2-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-bromo-piridina

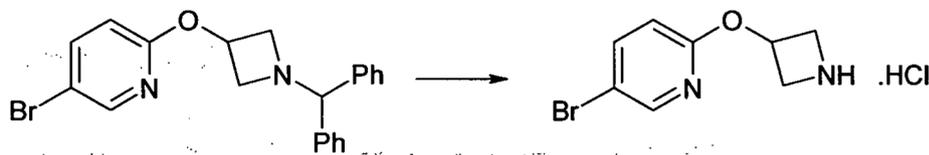


- 20 Este compuesto se preparó por el método esbozado en la Etapa 1 del Ejemplo 5. De este modo, se hicieron reaccionar 5-bromo-2-cloro-piridina (31,31 g, 0,163 mol) y 1-benzhidril-azetidín-3-ol (38,92 g, 0,163 mol) para dar el compuesto del título (44,14 g, 64%) en forma de sólido de color pardo claro.

LCMS (Método A) RT = 2,11 min; m/z = 397 [M+H]⁺.

Etapa 2

- 25 Hidrocloruro de 2-(azetidín-3-iloxi)-5-bromo-piridina

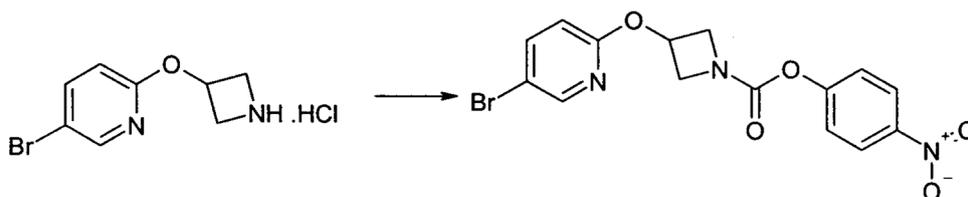


Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 2 del Ejemplo 5. De este modo, se hizo reaccionar hidrocloreto de 2-(azetidín-3-iloxi)-5-bromo-piridina (13,76 g, 0,035 mol) con cloroformiato de 1-cloro-etilo para dar el compuesto del título (10,22 g, rendimiento > cuantitativo) en forma de un sólido pardo.

- 30 LCMS (Método A) RT = 1,15 min; m/z = 231 [M+H]⁺.

Etapa 3

Éster 4-nitro-fenílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

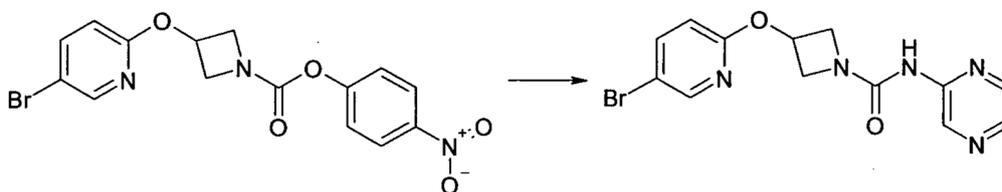


Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 3 del Ejemplo 5. De este modo, se hizo reaccionar hidrocloreto de 2-(azetidin-3-iloxi)-5-bromo-piridina (2,0 g, 7,53 mmol) con cloroformiato de 1-nitrofenilo para dar el compuesto del título (1,11 g, 37%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 LCMS (Método A) RT = 2,50 min; m/z = 396 $[M+H]^+$.

Etapa 4

Pirazin-2-ilamida del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

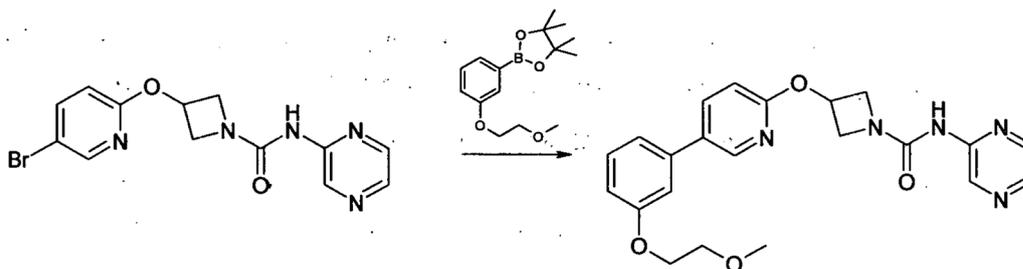


10 Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 4 del Ejemplo 5. De este modo, se hizo reaccionar éster 4-nitro-fenílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (905 mg, 2,30 mmol) con 2-amino-pirazina (243 mg, 2,53 mmol) para dar el compuesto del título (454 mg, 56%) en forma de un sólido de color blancuzco.

LCMS (Método A) RT = 1,86 min; m/z = 352 $[M+H]^+$.

Etapa 5

15 Pirazin-2-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



20 Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 6 del Ejemplo 5. De este modo, se hizo reaccionar pirazin-2-ilamida del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (100 mg, 0,285 mmol) con 2-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Ejemplo 5, Etapa 5, 118 mg, 0,855 mmol) para dar el compuesto del título (70 mg, 58%) en forma de un sólido incoloro.

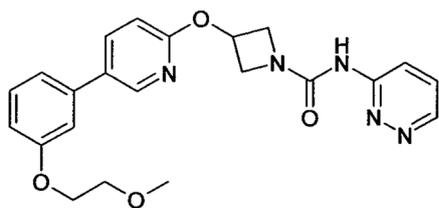
LCMS (Método A) RT = 2,01 min; m/z = 422 $[M+H]^+$.

TLC: Rf = 0,51 (100% de EtOAc).

25 RMN 1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 3,32 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,21 – 7,25 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,29 (m, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 9,17 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 9,65 (s ancho, 1H).

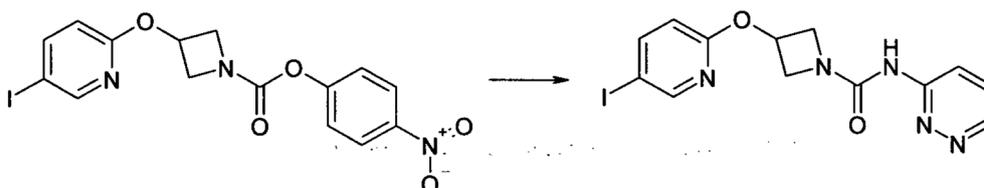
Ejemplo 7

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1 carboxílico



Etapa 1

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

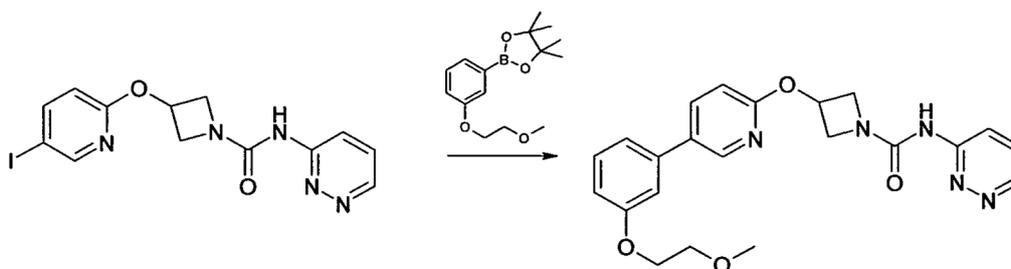


- 5 A una solución de hidruro sódico (60% en peso en aceite mineral, 2,1 g, 52,4 mmol) en DMF (50 mL), enfriada en un baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó (gota a gota) una solución de 3-aminopiridazina (2,74 g, 28,79 mmol) en DMF (50 mL). Después de varios minutos, se agregó una solución de éster 4-nitro-fenílico del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Etapa 3 del Ejemplo 5); 11,54 g, 26,18 mmol) en DMF (40 mL). Después de 5 min, se retiró el baño refrigerante y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5
- 10 h. Se agregó solución saturada de bicarbonato sódico (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (500 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío para dar un producto crudo que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (7,52 g, 72%) en forma de un sólido incoloro.

LCMS (Método A) RT = 1,84 min; m/z = 398 $[M+H]^+$.

15 Etapa 2

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



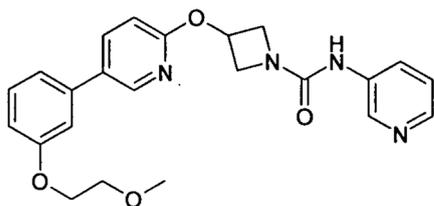
- 20 Este compuesto se preparó de manera similar al método esbozado para la Etapa 6 del Ejemplo 5. De esta forma, se hizo reaccionar piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (456 mg, 1,15 mmol) con 2-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (Etapa 5 del Ejemplo 5, 392 mg, 1,50 mmol) para dar el compuesto del título (120 mg, 25%) como un polvo incoloro.

LCMS (Método A) RT = 1,18 min; m/z = 422 $[M+H]^+$.

- 25 RMN 1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 3,32 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,04 (m ancho, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,49 (m ancho, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,21 – 7,25 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 9,1, 4,5 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 9,1, 1,4 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 4,5, 1,4 Hz), 8,85 (dd, 1H, J = 4,5, 1,4 Hz), 9,97 (s, 1H).

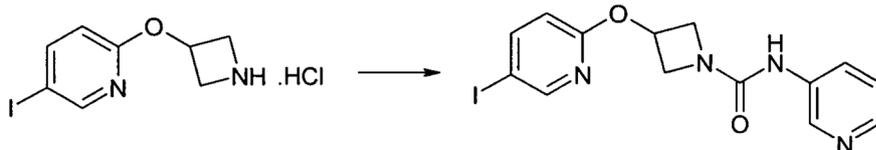
Ejemplo 8

Piridin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

Piridin-3-ilamida del ácido 3-(yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

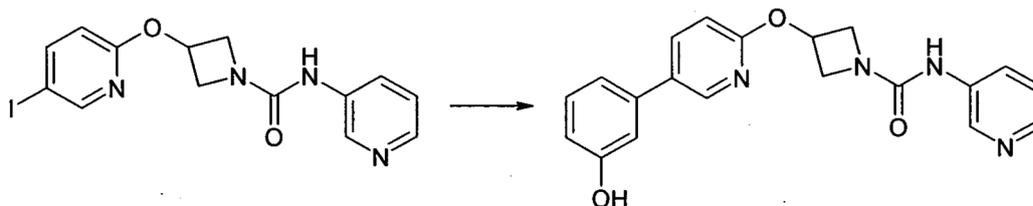


- 5 Se suspendió hidrocloreto de 2-(azetidin-3-iloxi)-5-yodo-piridina (4,2 g, 13 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) y se agregó trietilamina (5,5 mL). Se agregó 3-isocianato de piridina (1,45 g, 11,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes de la suspensión se retiraron al vacío y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo (400 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita y se separaron las fases del filtrado. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 mL), a continuación, solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 mL), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Se retiraron al vacío los disolventes del filtrado para dar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con una mezcla de 1:19 de solución de amoníaco 7N en metanol : diclorometano. Se obtiene de este modo el compuesto del título (2,0 g, 42%) en forma de sólido incoloro.

- 15 LCMS (Método A) RT = 1,04 min; m/z = 397 $[M+H]^+$.

Etapa 2

Piridin-3-ilamida del ácido 3-[5-(3-hidroxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico

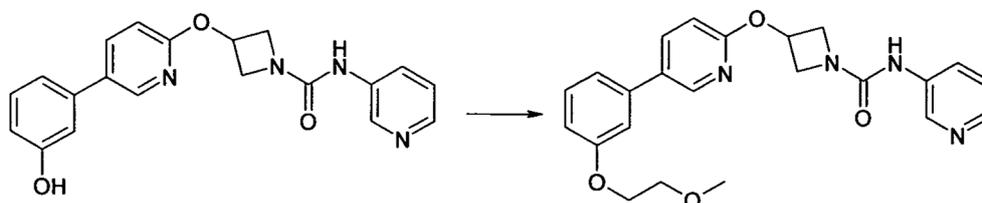


- 20 Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 6 del Ejemplo 5. De este modo, se hizo reaccionar piridin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (300 mg, 0,76 mmol) con ácido 3-hidroxifenilborónico (156 mg, 1,14 mmol) para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de 1:19 a 1:9 de solución de amoníaco 7N en metanol : diclorometano. Se obtiene así el compuesto del título (130 mg, 47%) como un polvo incoloro.

LCMS (Método A) RT = 0,97 min; m/z = 363 $[M+H]^+$.

25 Etapa 3

Piridin-3-ilamida del ácido 3-[5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



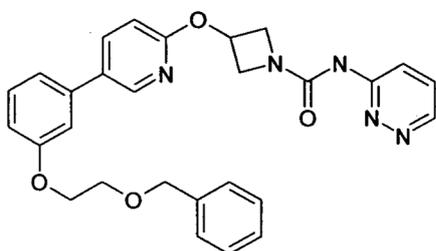
A una solución de piridin-3-ilamida del ácido 3-[5-(3-hidroxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (20 mg, 55 μmol) en DMF (0,5 mL) se agregó carbonato de potasio (23 mg, 165 μmol). Se agregó éter metílico de 2-bromo-etilo (6 μL , 66 μmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C en un sintetizador de microondas durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y el disolvente se retiró al vacío. Se purificó el producto crudo por HPLC preparativa para dar el producto del título como un sólido incoloro (6,7 mg, 29%).

LCMS (Método A) RT = 1,11 min; m/z = 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 3,32 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 8,3, 4,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,93 (dm, 1H), 8,09 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 4,5, 1,6 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,66 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,75 (s, 1H).

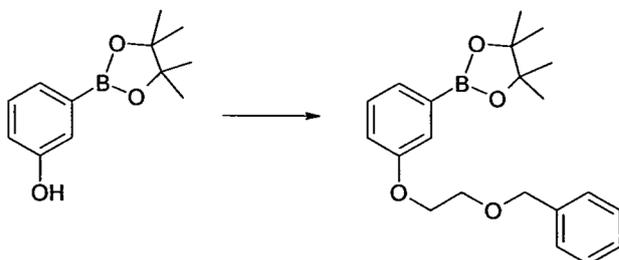
Ejemplo 9

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[3-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

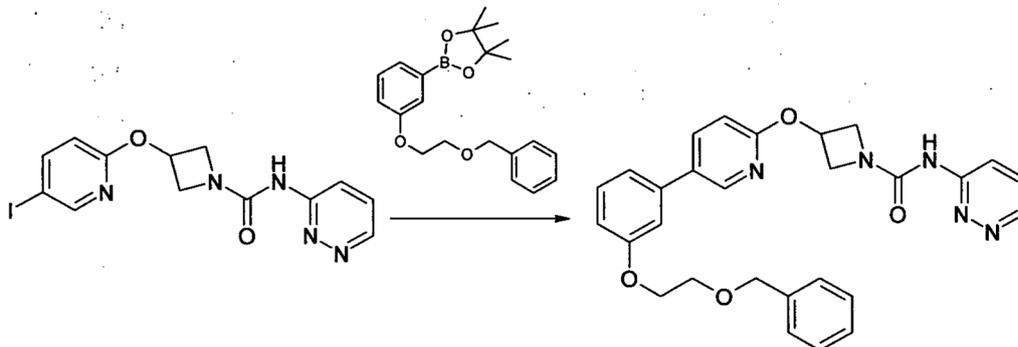
2-[3-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolano



Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 5 del Ejemplo 5. De este modo, se hizo reaccionar éster pinacólico del ácido 3-hidroxifenilborónico (500 mg, 2,27 mmol) con éter bencil-2-bromoetilico (0,54 mL, 3,41 mol) y el producto crudo se utilizó sin purificación adicional después del procesamiento.

Etapa 2

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[3-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 6 del Ejemplo 5. De esta forma, se hizo reaccionar piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 7, Etapa 1) (600

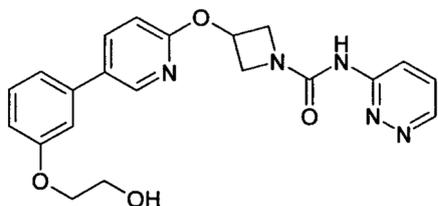
mg, 1,15 mmol) con 2-[3-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolano (1,5 eq.). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 4:1 acetato de etilo : hexano para dar el compuesto del título (214 mg, 28%) en forma de una espuma de color pardo.

LCMS (Método B) RT = 1,37 min; m/z = 498 $[M+H]^+$.

- 5 RMN 1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 3,80 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,21 – 7,25 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,33 – 7,39 (m, 5H), 7,59 (dd, 1H, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 9,1, 1,3 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,84 (dd, 1H, J = 4,5, 1,3 Hz), 9,97 (s ancho, 1H).

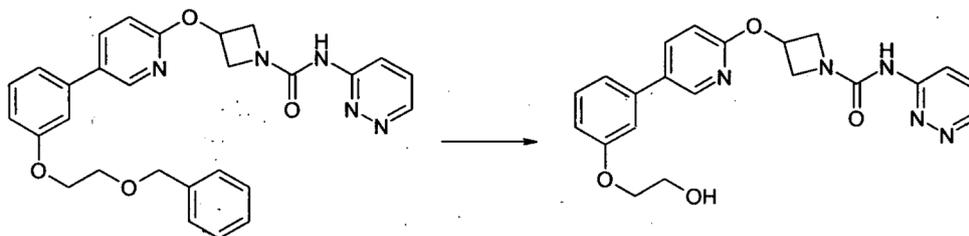
Ejemplo 10

- 10 Piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



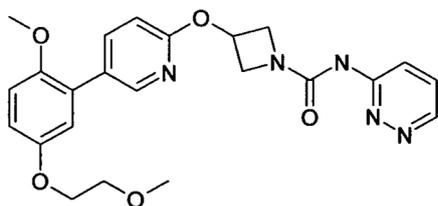
- 15 Se disolvió piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 9, 325 mg, 0,65 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de agua helada y se agregó, gota a gota, tribromuro de boro en solución de diclorometano (1M, 0,98 mL, 0,98 mmol), con la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Se recogió el precipitado por filtración y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y, a continuación, con metanol al 5-10% en DCM. Una purificación adicional por HPLC preparativa a pH 4 dio el compuesto del título (13 mg, 5%) en forma de sólido incoloro.

LCMS (Método B) RT = 1,05 min; m/z = 408 $[M+H]^+$.

- 25 RMN 1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 3,73 (m, 2H), 4,00 – 4,09 (m, 4H), 4,49 (m, 2H), 4,89 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 5,40 (m, 1H), 6,94 (dm, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,20 – 7,25 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 8,6, 2,8 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 8,8, 1,2 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,84 (dd, 1H, J = 4,8, 1,7 Hz), 9,97 (s ancho, 1H).

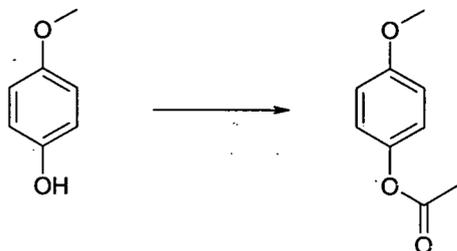
Ejemplo 11

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[2-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

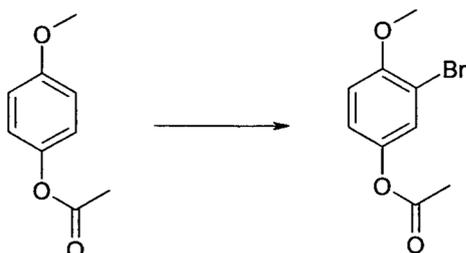
Éster 4-metoxi-fenílico de ácido acético



- 5 A una solución de 4-metoxifenol (5,185 g, 41,77 mmol) en éter anhidro (200 mL) enfriada en un baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó trietilamina (14,55 mL, 104,43 mmol). Gota a gota, se agregó cloruro de acetilo (5,94 mL, 83,53 mmol) y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 min más. La mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiraron los disolventes del filtrado al vacío para dar el compuesto del título (7,45 g, cuantitativa) como un líquido de color pardo.
- 10 LCMS: (Método A) RT = 1,88 min; sin ionización.
TLC: $R_f = 0,72$ (7:3 EtOAc : hexano).

Etapa 2

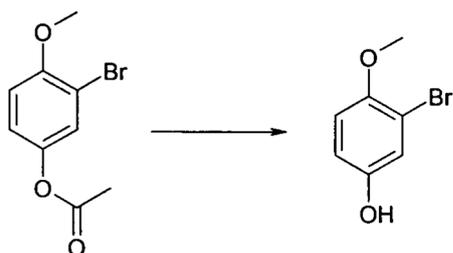
Éster 3-bromo-4-metoxi-fenílico de ácido acético



- 15 A una mezcla de éster 4-metoxi-fenílico de ácido acético (1,0 g, 6,02 mmol) y acetato sódico (940 mg, 11,46 mmol) se agregó ácido acético (2,24 mL, 7,4 mmol). Se agregó, gota a gota, una solución de bromo (0,37 mL, 6,02 mmol) en ácido acético (2,1 mL), y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se agregaron otros 0,6 mL de ácido acético, seguido por otro 0,1 mL de bromo. La mezcla se agitó durante 2 horas y, a continuación, se distribuyó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó secuencialmente
- 20 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 150 mL), solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se retiraron los disolventes del filtrado al vacío, para dar un aceite que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (1,2 g, 81%) como un aceite de color pardo claro.
- 25 LCMS: (Método A) RT = 2,11 min; sin ionización.
TLC: $R_f = 0,20$ (1:9 EtOAc : hexano).

Etapa 3

3-bromo-4-metoxi-fenol



5 A una solución de éster 3-bromo-4-metoxi-fenílico de ácido acético (1,2 g, 4,9 mmol) en metanol (18,5 mL) se agregó una solución de hidróxido de potasio (290 mg, 5,19 mmol) en agua (2,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, los disolventes se retiraron al vacío y se agregó agua (40 mL). La mezcla se acidificó por la adición gota a gota de una solución acuosa 1,2 M de HCl (4,3 mL) y se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los disolventes del filtrado se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (976 mg, 98%) como un sólido de color amarillo pálido.

LCMS: (Método A) RT = 2,11 min; sin ionización.

10 TLC: R_f = 0,28 (1:4 EtOAc : hexano).

Etapa 4

2-bromo-1-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno



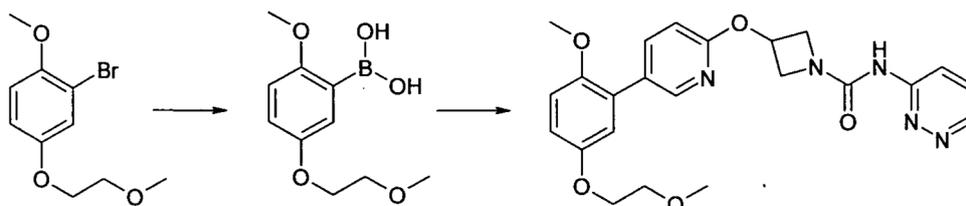
15 A una mezcla de carbonato de potasio (136 mg, 0,99 mmol) y 3-bromo-4-metoxi-fenol (100 mg, 0,49 mmol) en DMF (2 mL) se agregó éter metílico de 2-bromoetilo (0,07 mL, 0,74 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se distribuyó entre acetato de etilo (20 mL x 2) y agua (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (40 mL) y se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron al vacío para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (113 mg, 88%) como un líquido incoloro.

20 LCMS: (Método A) RT = 2,12 min; sin ionización.

TLC: R_f = 0,34 (1:4 EtOAc : hexano).

Etapa 5

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[2-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



25 Una solución de 2-bromo-1-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-benceno (110 mg, 0,42 mmol) en THF anhidro (2 mL) se enfrió a -78°C con un baño de CO₂-acetona bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó borato de tri-isopropilo (0,19 mL, 0,842 mmol), seguido de una solución de n-butil-litio (2,5M en hexanos, 0,22 mL, 0,55 mmol). Se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente, se retiraron al vacío los disolventes para dar un sólido incoloro. Al ácido borónico crudo se agregó piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 7, Etapa 1)

30

- (150 mg, 0,38 mmol), solución acuosa 1M de bicarbonato sódico (1,26 mL), DMF (7 mL) y complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH₂Cl₂ (15 mg). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se distribuyó entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). Se separó la fase orgánica, que se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 mL) y se secó sobre sulfato sódico. Se retiraron al vacío los disolventes para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (77 mg, 41%) como una espuma de color amarillo pálido.

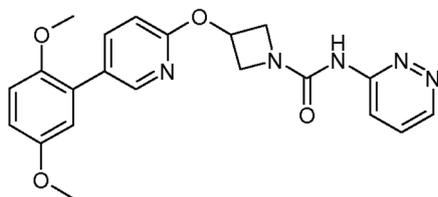
LCMS: (Método A) RT = 1,94 min; m/z = 450 [M-H]⁻ (ionización negativa).

TLC: R_f = 0,21 (100% EtOAc)

- 10 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 3,45 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 5,48 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,91 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H, J = 9,1, 4,8 Hz), 7,47 (s ancho, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,38 (dd, 1H, J = 9,1, 1,3 Hz), 8,84 (dd, 1H, J = 4,5, 1,3 Hz).

Ejemplo 12

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2,5-dimetoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



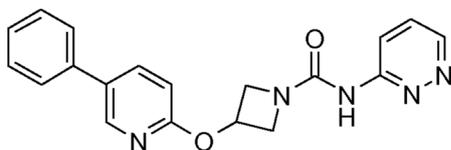
- 15 Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 6 del Ejemplo 5. De esta forma, se hizo reaccionar piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) con ácido 2,5-dimetoxi-benceno-borónico (N° CAS 107099-99-0, 69 mg, 0,38 mmol) para dar el compuesto del título (84 mg, 83%) como un polvo blancuzco.

- 20 LCMS: (Método B) RT = 1,19 min; m/z = 408 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,00 – 4,08 (m, 2H), 4,46 – 4,51 (m, 2H), 5,36 – 5,41 (m, 1H), 6,91 – 6,97 (m, 3H), 7,04 – 7,06 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 4,5, 9,1 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 1,5, 9,1 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,85 (dd, 1H, J = 1,4, 4,6 Hz), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 13

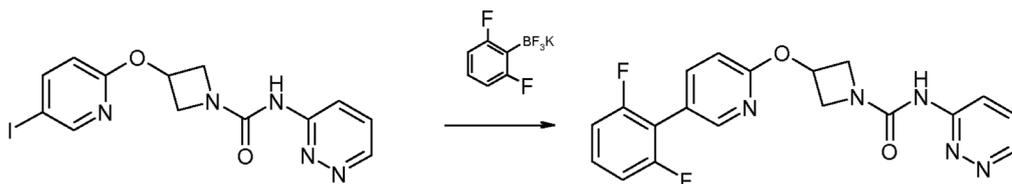
- 25 Piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-fenil-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico



- 30 Este compuesto se preparó por el método esbozado para la Etapa 6 del Ejemplo 5. De esta forma, se mezclaron piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (750 mg, 1,89 mmol), ácido benceno-borónico (345 mg, 2,83 mmol), carbonato de potasio (783 mg, 5,67 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) (complejo con diclorometano; 155 mg, 0,19 mmol) y THF-H₂O (10:1, 15 mL), se sellaron en dos viales para microondas y se calentaron a 100°C durante 2 horas. Los viales se combinaron, se evaporaron y se cargaron en un cartucho de 50 g de SiO₂ en DCM, secando exhaustivamente. El producto se eluyó con 1:1 iso-hexano : EtOAc a EtOAc y el producto obtenido tras la evaporación de las fracciones que contuvieron producto se trituró en 2:1 éter dietílico : iso-hexano y se recogió por filtración, para dar el producto (702 mg, 54%) como un polvo blanco;
- 35 p.f., 201 a 202°C; R_f, 0,17 (EtOAc); LCMS RT, 1,19 min [Método B], m/z 348 [M+H]⁺, 100%; ()_H (399 MHz; DMSO-d₆) 9,97 (1H, s ancho), 8,85 (1H, dd, J = 4,5 y 1,3 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 2,5 y 0,5 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 9,1 y 4,5 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,68 – 7,66 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,1 y 4,5 Hz), 7,49 – 7,45 (2H, m), 7,39 – 7,36 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,6 y 0,5 Hz), 5,40 (1H, tt, J = 6,6 y 4,0 Hz), 4,48 (2H, dd, J = 8,6 y 6,6 Hz), y 4,04 (2H, dd, J = 9,6 y 3,0 Hz).

- 40 Ejemplo 14

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



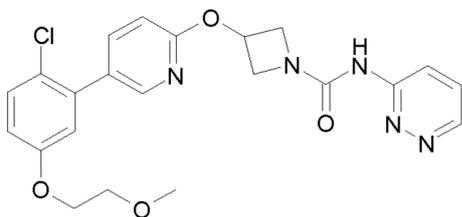
Se combinaron piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (50 mg, 0,126 mmol), 2,6-difluoro-fenil-trifluoroborato de potasio (29 mg, 0,132 mmol), trietilamina (0,05 mL, 0,38 mmol), complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH_2Cl_2 (5 mg, 5% en moles) y EtOH (108 mg, 0,786 mmol), y se calentaron a 80°C durante 16 h. La reacción no se completó, por lo que se agregaron cantidades adicionales de 2,6-difluoro-fenil-trifluoroborato de potasio (29 mg, 0,132 mmol), complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH_2Cl_2 (5 mg, 5% en moles) y trietilamina (0,05 mL, 0,38 mmol), y la mezcla se calentó durante 5 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de hacerla pasar a través de una almohadilla de Celita y se lavó con EtOAc y MeOH. Estas sustancias orgánicas se evaporaron al vacío para dar un aceite crudo, que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0 a 4% de MeOH en CH_2Cl_2 para dar un producto todavía impuro, en forma de aceite de color pardo. Éste se purificó por HPLC (pH 4, $\text{HCO}_2\text{NH}_4/\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (8 mg, 17%).

LCMS: (Método B) RT = 1,2 min; m/z = 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 4,06 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,41 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 8,6, 0,5 Hz), 7,26 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H, J = 4,5 Hz), 7,89 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H, J = 9,0, 1,5 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,85 (dd, 1H, J = 4,5, 1,3 Hz), 9,97 (s ancho, 1H).

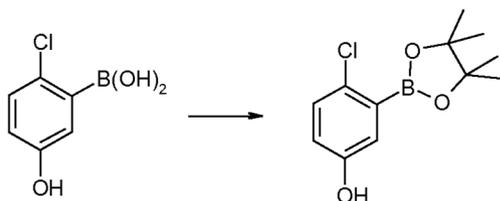
Ejemplo 15

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[2-cloro-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



20 Etapa 1

4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol

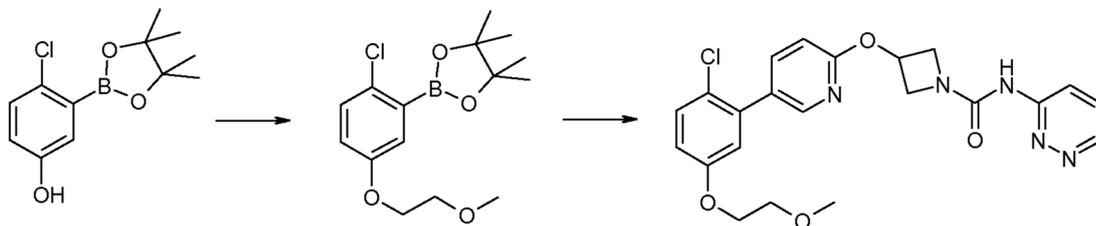


Se combinaron ácido 2-cloro-5-hidroxifenil-borónico (409 mg, 2,37 mmol), pinacol (336 mg, 2,85 mmol), tolueno (20 ml) y tamices moleculares de 4 Angstrom (400 mg), y se calentaron a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y, a continuación, se distribuyó entre EtOAc (2 x 30 mL) y agua (30 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (500 mg, 83%).

LCMS: (Método A) RT = 2,35 min; m/z = 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

30 Piridazin-3-ilamida del ácido 3-{5-[2-cloro-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico



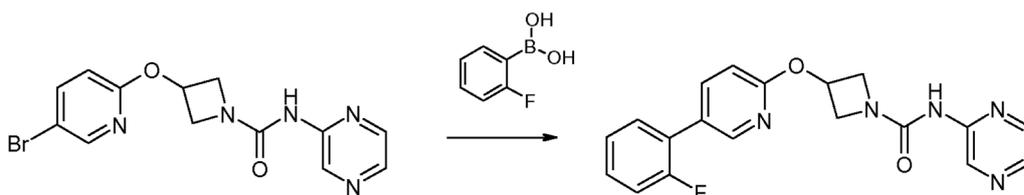
Se combinaron 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (495 mg, 1,95 mmol), PPh₃ (765 mg, 292 mmol) y THF (11 ml) bajo N₂ a temperatura ambiente. A continuación, se agregó 2-metoxietanol (0,18 mL, 2,34 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 min. Entonces, se enfrió la mezcla a 0°C y se agregó, gota a gota, DIAD (0,57 mL, 2,92 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc (2 x 30 mL) y agua (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para dar el producto crudo en forma de aceite amarillo, que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexano para dar un producto todavía impuro, en forma de sólido de color blancuzco. Éste se combinó con piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (64 mg, 0,162 mmol), solución de NaHCO₃ 1M (0,19 mL, 0,194 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 2% en moles) y DMF (4 mL). La mezcla se desgasificó mediante el burbujeo de N₂ a través de la misma durante 5 min y, subsiguientemente, se calentó a 80°C durante 2 h bajo N₂. La reacción se dejó enfriar antes de filtrarla a través de una almohadilla de Celita y antes de distribuirla entre EtOAc (2 x 20 mL) y agua (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para dar un aceite crudo, que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar un producto todavía impuro, en forma de aceite de color pardo. Éste se purificó por HPLC (pH 4, HCO₂NH₄/HCO₂H/H₂O/MeCN) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (48 mg, 26%).

LCMS: (Método B) RT = 1,28 min; *m/z* = 456 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 3,30 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,41 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 4,5 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 9,1, 1,5 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,85 (dd, 1H, J = 4,5, 1,5 Hz), 9,97 (s ancho, 1H).

Ejemplo 16

Pirazin-2-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



A una mezcla de pirazin-2-ilamida del ácido 3-(bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 6, Etapa 4; 100 mg, 0,285 mmol), ácido 2-fluoro-fenil-borónico (Aldrich, 60 mg, 0,428 mmol), carbonato de potasio (118 mg, 0,86 mmol) y complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH₂Cl₂ (23 mg, 10% en moles) en un vial de microondas, se agregó THF/H₂O (10:1, 3 mL). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y se selló el vial, que se calentó a 100°C en un sintetizador de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celita (2,5 g, cartucho IST). Se hicieron pasar 10 mL adicionales de acetato de etilo a través de la almohadilla de Celita y el filtrado combinado se lavó secuencialmente con agua (25 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (25 mL). La mezcla se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Se retiraron al vacío los disolventes del filtrado para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 50 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido gomoso que se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (67 mg, 64%).

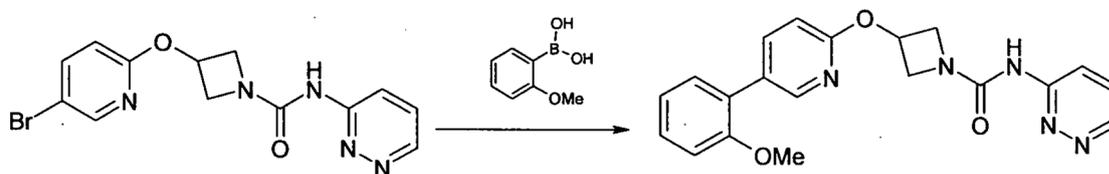
LCMS: (Método A) RT = 2,09 min; *m/z* = 366,1 [M+H]⁺

TLC: R_f = 0,16 (EtOAc / hexano, 1:1)

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 4,00 – 4,07 (m, 2H), 4,44 – 4,57 (m, 2H), 5,37 – 5,43 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,29 – 7,37 (m, 2H), 7,40 – 7,48 (m, 1H), 7,54 – 7,60 (m, 1H), 7,95 – 7,99 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,29 – 8,31 (m, 1H), 8,34 . 8,36 (m ancho, 1H), 9,17 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,65 (s 1H).

Ejemplo 17

Piridazin-3-ilamina del ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



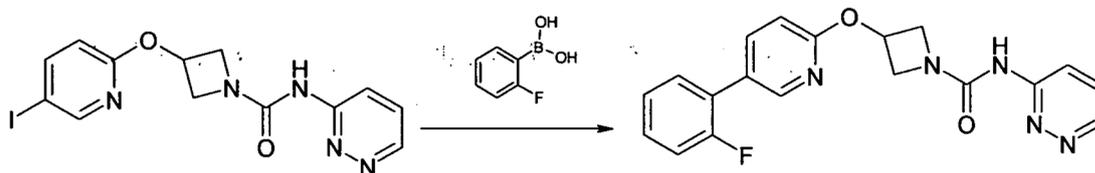
5 A un vial de microondas que contenía piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 19, Etapa 1) (1,5 g, 4,28 mmol) y carbonato de potasio (1,78 g, 12,86 mmol) se agregó una solución de ácido 2-metoxi-fenil-borónico en THF/H₂O (10:1; 40 mL). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y, a continuación, se agregó complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-
10 paladio(II) con CH₂Cl₂ (0,350 g, 10% en moles) y el vial se selló y se calentó a 100°C en un sintetizador de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (100 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se retiraron al vacío los disolventes del filtrado para dar una goma de color pardo que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 80 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido de color amarillo pálido. El producto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,098 g, 68%).

LCMS: (Método A) RT = 2,04 min; *m/z* = 378 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 3,78 (s, 3H), 4,04 (m ancho, 2H), 4,49 (m ancho, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,04 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 7,5, 1,6 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H, J = 9,1, 4,7 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 9,1, 1,4 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,85 (dd, 1H, J = 4,7, 1,4 Hz), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 18

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



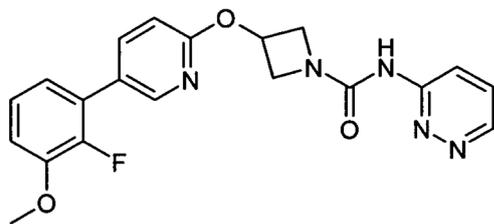
25 A un vial de microondas que contenía piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 7, Etapa 1) (0,480 g, 1,21 mmol) y carbonato de potasio (0,50 g, 3,63 mmol) se agregó una solución de ácido 4-fluorofenil-borónico (0,254 mg, 1,81 mmol) en THF/H₂O (10:1; 10 mL). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y, a continuación, se agregó complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-
30 paladio(II) con CH₂Cl₂ (0,099 g, 10% en moles) y el vial se selló y se calentó a 100°C en un sintetizador de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (20 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se retiraron al vacío los disolventes del filtrado para dar una goma de color pardo que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 50% a 100% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido de color blanco (0,235 g, 53%).

LCMS: (Método B) RT = 1,20 min; *m/z* = 366 [M+H]⁺.

35 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 4,05 (m ancho, 2H), 4,50 (m ancho, 2H), 5,41 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,29 – 7,38 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,54 – 7,62 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H, J = 9,1, 1,4 Hz), 8,36 (app s, 1H), 8,85 (dd, 1H, J = 4,6, 1,4 Hz), 9,97 (s, 1H).

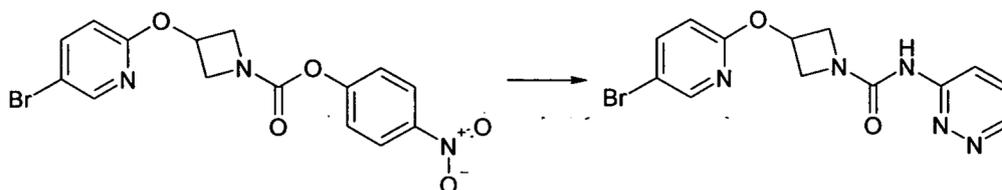
Ejemplo 19

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

Síntesis de piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico

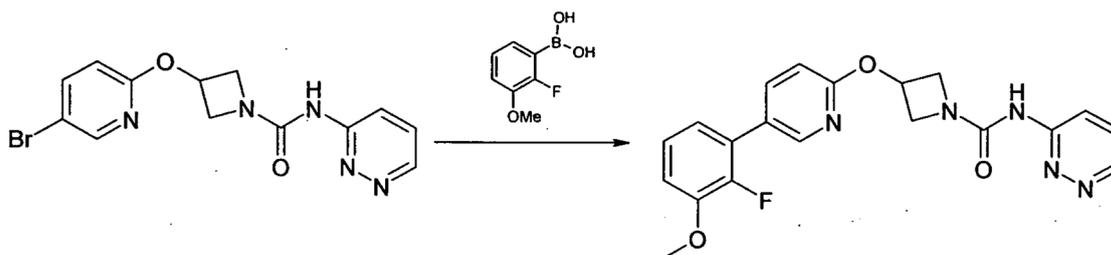


- 5 A una solución de hidruro sódico (60% en peso en aceite mineral) (0,946 g, 23,6 mmol) en DMF (21 mL), enfiada en un baño de hielo y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó (gota a gota) una solución de aminopiridazina (1,24 g, 13,01 mmol) en DMF (21 mL). Después de varios minutos, se agregó una solución de éster 4-nitro-fenílico del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (Ejemplo 10, Etapa 3; 4,66 g, 11,83 mmol) en DMF (17 mL). Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se agregó solución saturada de bicarbonato sódico (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 400 mL).
 10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (500 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se retiraron los disolventes del filtrado al vacío para dar un producto crudo que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (3,32 g, 80%) como un sólido incoloro.

LCMS: (Método A) RT = 1,81 min; m/z = 352 [M+H]⁺.

15 Etapa 2

Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



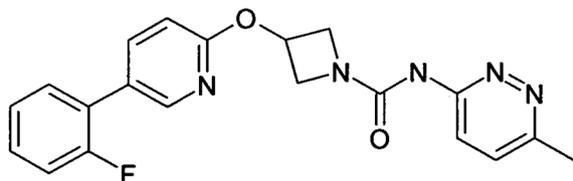
- A un vial de microondas que contenía piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico (preparada en la Etapa 1) (0,100 g, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (0,105 g, 0,76 mmol) se agregó una solución de ácido 2-fluoro-3-metoxi-fenil-borónico (0,065 g, 0,38 mmol) en THF/H₂O (10:1; 2 mL). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min y, a continuación, se agregó complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH₂Cl₂ (0,020 g, 10% en moles) y el vial se selló y se calentó a 100°C en un sintetizador de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción enfiada se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (20 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se retiraron al vacío los disolventes del filtrado para dar una goma de color pardo que se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 80% a 100% de acetato de etilo en hexano para dar un sólido de color blancuzco (0,079 g, 78%).
 20
 25

LCMS: (Método B) RT = 1,18 min; m/z = 408 [M+H]⁺.

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 4,05 (m ancho, 2H), 4,49 (m ancho, 2H), 5,41 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,08 (m, 1H), 7,17 – 7,26 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H, J = 9,1, 4,6 Hz), 7,94 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H, J = 9,1, 1,4 Hz), 8,33 (app s, 1H), 8,85 (dd, 1H, J = 4,6, 1,4 Hz), 9,96 (s, 1H).

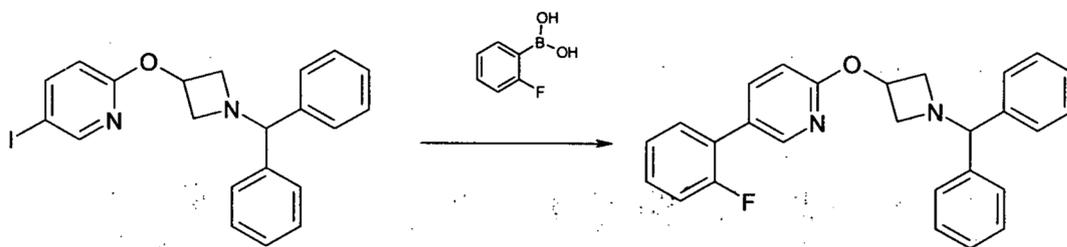
Ejemplo 20

5 (6-metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



Etapa 1

2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-(2-fluoro-fenil)-piridina



10

A una solución de ácido 2-fluoro-borónico (1,45 g, 10,36 mmol) y 2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-yodo-piridina (3,53 g, 7,97 mmol) en DMF (180 mL) se agregó hidrógeno carbonato sódico (2,01 g) suspendido en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una corriente de nitrógeno durante 1 h y, a continuación, se agregó complejo de 1,1'-bis[(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II) con CH_2Cl_2 (326 mg, 5% en moles) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

15

La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (400 mL), se filtró sobre Celita, y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (3 x 150 mL) y, seguidamente, solución saturada de cloruro sódico (150 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se retiraron al vacío los disolventes del filtrado y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (4% de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (2,18 g, 67%).

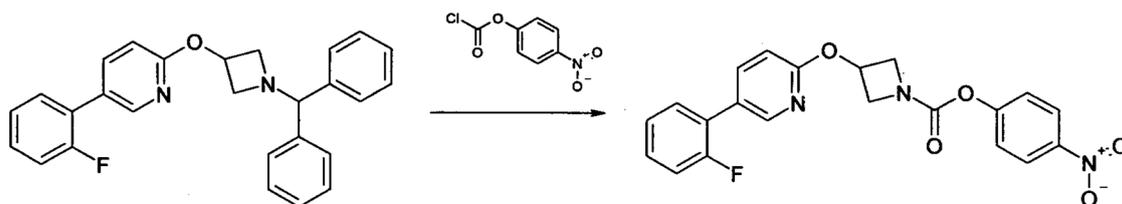
20

LCMS: (Método A) RT = 2,54 min; m/z = 411[M+H] $^+$.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 3,12 - 3,20 (m, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 5,27 - 5,33 (M, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,11 - 7,22 (m, 4H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,43 - 7,46 (m, 4H), 7,75 - 7,78 (m, 1H), 8,21 - 8,28 (m, 1H).

Etapa 2

25 Éster 4-nitro-fenílico del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



30

A una solución agitada de 2-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-5-(2-fluoro-fenil)-piridina (996 mg, 2,43 mmol) en diclorometano (25 mL) a temperatura ambiente se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (734 mg g, 3,64 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con diclorometano (150 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (3 x 150 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se

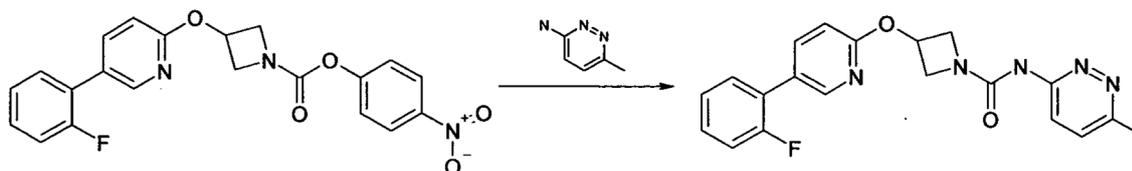
retiraron al vacío los disolventes del filtrado y el residuo se purificó por trituración con éter terc.-butílico de metilo (25 mL) para dar, después de la filtración, un sólido de color amarillo (786 mg, 79%).

LCMS: (Método A) RT = 2,46 min; m/z = 410 [M+H]⁺.

5 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 4,20 – 4,26 (m, 1H), 4,26 – 4,34 (m, 1H), 4,52 – 4,60 (m, 1H), 4,60 – 4,72 (m, 1H), 5,46 – 5,52 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15 – 7,25 (m, 2H), 7,33 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 7,31 – 7,43 (m, 3H), 7,82 – 7,86 (m, 1H), 8,25 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 8,28 – 8,32 (m, 1H).

Etapas 3

(6-metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



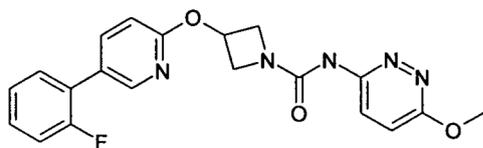
10 A una solución de 6-metil-piridazin-3-ilamina (60 mg, 0,55 mmol, [N° CAS 18591-82-7]) en DMF (3 mL), a 0°C, se agregó hidruro sódico (20 mg, 0,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a 0°C durante 15 min, se agregó, gota a gota, una solución de éster 4-nitro-fenílico de ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (102 mg, 0,25 mmol) en DMF (4 mL). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (2 x 50 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 40% en DCM) para dar el compuesto del título (48 mg, 49%).

LCMS: (Método A) RT = 1,86 min; m/z = 380 [M+H]⁺.

20 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 2,60 (s, 3H), 4,19 – 4,23 (m, 2H), 4,54 – 4,58 (m, 2H), 5,45 – 5,50 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,14 – 7,24 (m, 2H), 7,27 – 7,41 (m, 3H), 7,80 – 7,84 (m, 1H), 8,25 – 8,30 (m, 2H).

Ejemplo 21

(6-metoxi-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



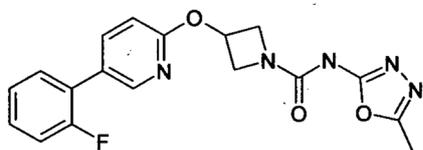
25 A una solución de 6-metoxi-piridazin-3-ilamina (39 mg, 0,31 mmol, [N° CAS 7252-84-8]) en DMF (3 mL), a 0°C, se agregó hidruro sódico (20 mg, 0,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a 0°C durante 15 min, se agregó, gota a gota, una solución de éster 4-nitro-fenílico de ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (102 mg, 0,25 mmol) en DMF (4 mL). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (2 x 50 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (35 mg, 37%).

LCMS: (Método A) RT = 1,97 min; m/z = 396 [M+H]⁺.

35 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 4,03 (s, 3H), 4,21 – 4,25 (m, 2H), 4,55 – 4,59 (m, 2H), 5,45 – 5,50 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,15 – 7,25 (m, 2H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,81 – 7,84 (m, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 9,3 Hz).

Ejemplo 22

(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



5 A una solución de 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (31 mg, 0,31 mmol, [N° CAS 52838-39-8]) en DMF (3 mL), a 0°C, se agregó hidruro sódico (20 mg, 0,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a 0°C durante 15 min, se agregó, gota a gota, una solución de éster 4-nitro-fenílico de ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (102 mg, 0,25 mmol) en DMF (4 mL). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (2 x 50 mL) y, a continuación,

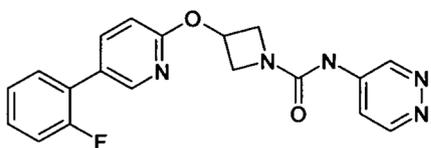
10 solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, 11%).

LCMS: (Método A) RT = 1,77 min; m/z = 370 [M+H]⁺.

15 RMN ¹H (400 MHz; CD₃OD) δ 2,34 (s, 3H), 3,96 – 4,00 (m, 2H), 4,36 – 4,40 (m, 2H), 5,33 – 5,39 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,18 – 7,29 (m, 2H), 7,36 – 7,41 (m, 1H), 7,46 – 7,50 (m, 1H), 7,88 – 7,91 (m, 1H), 8,29 (s ancho, 1H).

Ejemplo 23

Piridazin-4-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



20 A una solución de piridazin-4-ilamina (30 mg, 0,31 mmol, [N° CAS 20744-39-2]) en DMF (3 mL), a 0°C, se agregó hidruro sódico (20 mg, 0,5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a 0°C durante 15 min, se agregó, gota a gota, una solución de éster 4-nitro-fenílico de ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (102 mg, 0,25 mmol) en DMF (4 mL). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (2 x 50 mL) y, a continuación,

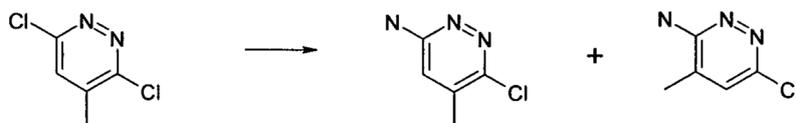
25 solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 16%).

LCMS: (Método A) RT = 1,74 min; m/z = 366 [M+H]⁺.

30 RMN ¹H (400 MHz; CD₃OD) δ 4,15 – 4,18 (m, 2H), 4,56 – 4,61 (m, 2H), 5,46 – 5,51 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,19 – 7,29 (m, 2H), 7,37 – 7,42 (m, 1H), 7,46 – 7,50 (m, 1H), 7,91 – 7,94 (m, 1H), 7,95 – 7,98 (m, 1H), 8,31 (s ancho, 1H), 8,87 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 9,26 – 9,28 (m, 1H).

Ejemplo 24

6-cloro-4-metil-piridazin-3-ilamina y 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina



35 Una solución de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (3,0 g, 18,40 mmol) en amoníaco (28-30%; 150 mL) se calentó a 130°C en un matraz de reacción presurizado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente

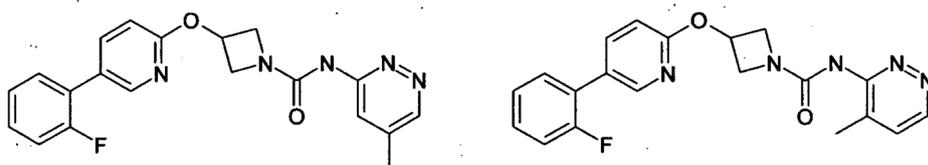
y se extrajo con diclorometano (10 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de los compuestos del título (853 mg; 32%).

LCMS: (Método A) RT = 0,45 min; m/z = 144 [M+H]⁺.

5 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 6,47 (s ancho, 2H), 6,49 (s ancho, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

Ejemplo 25

(5-metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico y (4-metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico



10 A una solución de la mezcla de 6-cloro-4-metil-piridazin-3-ilamina y 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina (143 mg, 1,0 mmol) en DMF (6 mL), a 0°C, se agregó hidruro sódico (80 mg, 2,0 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a 0°C durante 15 min, se agregó, gota a gota, una solución de éster 4-nitro-fenílico de ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (204 mg, 0,5 mmol) en DMF (6 mL). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico (2 x 50 mL) y, a continuación, solución saturada de cloruro sódico (50 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron al vacío y se separaron parcialmente los regioisómeros por cromatografía instantánea (metanol al 4% en DCM), los cuales se hidrogenaron por separado a presión atmosférica (Pd/C al 10%, etanol) para dar, tras la purificación por HPLC preparativa, los regioisómeros.

20 (5-metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (24 mg, 6%)

LCMS: (Método A) RT = 1,91 min; m/z = 380 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz; CD₃OD) δ 2,38 (s, 3H), 4,15 – 4,18 (m, 2H), 4,56 – 4,61 (m, 2H), 5,45 – 5,51 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,19 – 7,29 (m, 2H), 7,37 – 7,41 (m, 1H), 7,46 – 7,50 (m, 1H), 7,90 – 7,93 (m, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 8,31 (s ancho, 1H), 8,69 (s ancho, 1H).

25 (4-metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico (11 mg, 3%)

LCMS: (Método A) RT = 1,82 min; m/z = 380 [M+H]⁺.

Resultados biológicos

Parte A

Ensayo de inhibición de AHAG en ratas

30 De la forma descrita en la bibliografía, se aisló proteína AHAG activa (30-579) de ratas. Se clonó la secuencia de codificación de los aminoácidos 30-579 de AHAG de rata en el vector de expresión pET28a para dar un segmento His-tag N-terminal. Después de la expresión, se aisló el AHAG provisto de His-tag (30-579) usando un método basado en el de Patricelli et al., 1998; *Biochemistry* vol. 37, pág. 15177 con una combinación de sefarosa quelante, sefarosa de heparina y cromatografía de exclusión por tamaño.

35 La actividad de AHAG se determinó midiendo la liberación de la 7-amino-4-metil cumarina (AMC), altamente fluorescente, generada durante la hidrólisis del sustrato araquinodoil 7-amino-4-metil cumarina amida (AAMCA) por AHAG. La inhibición de AHAG se determinó como una reducción porcentual de la fluorescencia, determinada en ausencia de compuesto.

40 El ensayo se llevó a cabo en placas de 384 pocillos de paredes negras y fondo transparente. Se pre-incubaron 27,5 µL de proteína AHAG (en tampón de ensayo AHAG: Hepes 50 mM, 0,01% de Triton X-100, EDTA 1 mM, 0,5 mg/ml de BSA (libre de ácidos grasos), pH 8,2), a 120 nM, con concentraciones crecientes de compuestos (2,5 µL en DMSO al 100%) durante 0, 1 ó 3 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 2,5 µL de DMSO para los controles "totales" (100% de actividad de AHAG) y se utilizaron 2,5 µL de URB-597, un inhibidor conocido de la actividad de AHAG (a una concentración final de saturación de 10 mM), para los controles "no específicos" (0% de actividad de AHAG). A continuación, se agregaron 20 µL de sustrato AAMCA 7,5 µM (en tampón de ensayo de AHAG) a todos los pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales. La fluorescencia se determinó a una

5 longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm, usando un lector de placas Flexstation (Molecular Devices, GB). La inhibición de la actividad de AHAG por medio de los compuestos se determinó como la reducción porcentual en unidades de fluorescencia relativa (RFU) en comparación con los controles “totales” (en ausencia de compuesto) menos los controles “no específicos”. Se determinaron los valores de CI_{50} a partir de curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos, en XL-Fit, usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoidea).

La Tabla 1 siguiente ofrece los resultados de la incubación durante 3 horas en el ensayo de los compuestos de los Ejemplos 1 a 4 de este documento en el citado ensayo de inhibición de AHAG en ratas.

Tabla 1

Ejemplo nº	CI_{50} (nM) de AHAG de rata	n
	180 minutos	
2	279	6
1	135	11
3	77	2
4	67	4

10

Parte B

Ensayo de AHAG 1 humana

15 La actividad de AHAG 1 humana se determinó midiendo la liberación de la 7-amino-4-metil cumarina (AMC) altamente fluorescente, generada durante la hidrólisis del sustrato araquinodoil 7-amino-4-metil cumarina amida (AAMCA) por AHAG. La inhibición de AHAG 1 humana se determinó como una reducción porcentual de la fluorescencia, determinada en ausencia de compuesto.

20 El ensayo se llevó a cabo en placas de 384 pocillos de paredes negras y fondo transparente. Se pre-incubaron 27,5 μ L de proteína AHAG 1 humana (en tampón de ensayo AHAG: Hepes 50 mM, 0,01% de Triton X-100, EDTA 1 mM, 0,5 mg/ml de BSA (libre de ácidos grasos), pH 8,2), a 10 nM, con concentraciones crecientes de compuestos (2,5 μ L en DMSO al 100%) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron 2,5 μ L de DMSO para los controles “totales” (100% de actividad de AHAG) y se utilizaron 2,5 μ L de URB-597, un inhibidor conocido de la actividad de AHAG (a una concentración final de saturación de 10 μ M), para los controles “no específicos” (0% de actividad de AHAG). A continuación, se agregaron 20 μ L de sustrato AAMCA 7,5 μ M (en tampón de ensayo de AHAG) a todos los pocillos y se incubó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. La fluorescencia se determinó a una
25 longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm, usando un lector de placas Flexstation (Molecular Devices, GB). La inhibición de la actividad de AHAG 1 humana por medio de los compuestos se determinó como la reducción porcentual en unidades de fluorescencia relativa (RFU) en comparación con los controles “totales” (en ausencia de compuesto) menos los controles “no específicos”. Se determinaron los valores de CI_{50} a partir de curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos, en XL-Fit, usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros
30 (Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoidea).

La Tabla 2 muestra los resultados de la incubación durante 1 hora del ensayo de los compuestos de los Ejemplos 5 a 19 de este documento en el citado ensayo de inhibición de AHAG humana.

Tabla 2

Ejemplo nº	CI_{50} (nM) de AHAG humana
	60 minutos (n = 2)
5	9
6	73
7	19
8	18

Ejemplo n°	CI ₅₀ (nM) de AHAG humana
	60 minutos (n = 2)
9	3
10	49
11	19
12	12
13	38
14	14
15	7
16	42
17	12
18	16
19	26

Parte C

Modelo de Dolor Inflamatorio en la Rata: Hiperalgnesia Térmica Inducida por Carragenina

- 5 En ratas Wistar machos se evaluó la sensibilidad al dolor aplicando un haz concentrado de luz sobre las patas traseras y registrando el tiempo transcurrido hasta la retirada de la pata, antes y después de la administración intraplantar local de carragenina. Después de 3 h se evaluó nuevamente la sensibilidad al dolor térmico en patas traseras tratadas y no tratadas, antes de la administración del compuesto de prueba o vehículo. Se administró indometacina como control positivo.

Procedimiento

- 10 Se marcó la cola de ratas Sprague Dawley machos y se les aclimató a las jaulas plantares en 3 ocasiones separadas (6, 5 y 1 día antes del día de la prueba) durante al menos 5 min en cada ocasión. El día previo a la prueba, las ratas se habituaron a la sala de ensayo durante al menos 30 min antes de efectuar la prueba. Las ratas fueron introducidas en jaulas plantares de Hargreaves, se dejó que se acostumbraran durante aproximadamente 3 a 5 min y se les estimuló con la fuente de calor radiante móvil. En 2 ocasiones (separadas por 3 min), se determinó la latencia para retirar las patas traseras tanto izquierda como derecha de la fuente de calor. El valor medio de los 2 ensayos se registró como el valor basal para cada animal. En el estudio, no se usaron las ratas 18 y 30 porque mostraron lecturas basales muy altas, sustituyéndolas por las ratas 61 y 63. A continuación, las ratas fueron distribuidas a los grupos de tratamiento farmacológico, asegurando el mantenimiento del equilibrio de las latencias basales entre grupos.
- 20 El día de la prueba, se administró carragenina lambda (100 µL de 1% en solución salina) o solución salina por vía intraplantar en la pata trasera derecha, 3 horas antes de la prueba. Cuatro horas antes de la prueba, las ratas recibieron VER-158416 (1, 3 ó 10 mg/kg) o vehículo (5% de EtOH : 95% de metilcelulosa al 1% en agua) por vía oral. Subsiguientemente, 30 min antes de la prueba, se administró a las ratas una segunda inyección de indometacina 10 mg/kg o de vehículo (50% de Na₂CO₃ 0,1M : 47,5% de solución salina tamponada con fosfato (PBS) : 2,5% de HCl 1M), por vía i.p. A la hora de prueba programada después del tratamiento farmacológico, se evaluó nuevamente, en una única lectura, la latencia para retirar la pata de la fuente de calor radiante.

Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 13 anterior se analizó de la forma siguiente:

- 30 Se administró a las ratas carragenina intraplantar en t = 0; el compuesto del Ejemplo 13 (1, 3 y 10 mg/kg por vía oral), o vehículo (5% de EtOH : 95% de metilcelulosa al 1% en agua) en t = 2 h; indometacina (10 mg/kg, i.p.) o vehículo en t = 2,5 h, y la sensibilidad térmica se midió en t = 3 h. De este modo, todas las ratas recibieron una administración tanto oral como intraperitoneal (i.p.).

5 El compuesto del Ejemplo 13 (1, 3, 10 mg/kg, por vía oral) provocó una inhibición relacionada con la dosis de la hipersensibilidad térmica inducida por carragenina, que alcanzó significación estadística (véase grupo de vehículo/carragenina; ANOVA de un factor, seguido de ensayos de Newman-Keuls post hoc) a las dosis de 3 y 10 mg/kg. El compuesto no redujo la sensibilidad al dolor por debajo de los niveles normales y no tuvo efecto sobre la sensibilidad al dolor térmico en la pata contralateral. El efecto máximo del compuesto fue similar al del control positivo indometacina.

Bibliografía

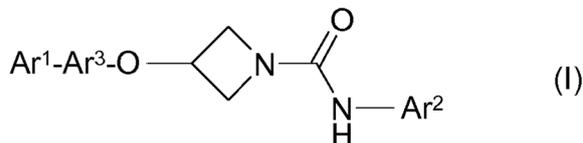
Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C., Joris, J., (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, 32, 77-88.

Hedo, G., Laird, J.M.A., Lopez-Garcia, J.A., (1999). Time course of spinal sensitization following carrageenan-induced inflammation in the young rat: a comparative electrophysiological and behavioural study in vitro and in vivo. *Neuroscience*, 92, 309-318

Morris, C.J., (2003). Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods in Mol Biol.*, 225, 115-121.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

5 Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico con 5 ó 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico con 5 ó 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido, o heteroarilo bicíclico fusionado, con 5 ó 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido; y

10 Ar³ es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en fenileno opcionalmente sustituido y radicales de heteroarileno monocíclico, con 5 ó 6 átomos de anillo en cada anillo fusionado, opcionalmente sustituidos; y en donde cualquier sustituyente opcional en Ar¹, Ar² y Ar³ se selecciona, independientemente, de cloro, flúor, bromo, ciclopropilo, metilo, mono-, di- o tri-metilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, 2-metoxietoxi, 2-benciloxi-etoxi, 2-hidroxi-etoxi, mono-, di- o tri-fluorometoxi, ciano, hidroxilo; -CO₂R₁ y -SO₂R₁, en donde R₁ es hidrógeno, metilo o etilo; tetrazolilo; -NR₂R₃, -CH₂NR₂R₃ y -C(=O)NR₂R₃, en donde R₂ y R₃ son, independientemente, hidrógeno, metilo o etilo.

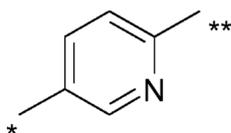
15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar² es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Ar² es 3-piridilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

20 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar³ es un radical fenileno o piridinileno divalente opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que Ar³ es un 1,4-fenileno divalente opcionalmente sustituido, o un radical 2,5-piridinileno de la fórmula:

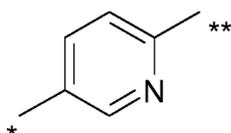


25 en la que el enlace marcado con un solo asterisco está unido a Ar¹ y el enlace marcado con asterisco doble está unido al oxígeno.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Ar² es 3-piridilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo;

Ar³ es un 1,4-fenileno divalente opcionalmente sustituido o un radical 2,5-piridinileno de la fórmula:



30 en la que el enlace marcado con un solo asterisco está unido a Ar¹ y el enlace marcado con asterisco doble está unido al oxígeno; y

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

35 8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que Ar¹ es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo, o 2-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-fenilo.

9. Un compuesto según las reivindicaciones 7 u 8, en el que Ar² es piridazin-3-ilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
Piridin-3-ilamida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-azetidina-1-carboxílico,
Piridazin-3-ilamida del ácido 3-(5-fenil-piridin-2-iloxi)-azetidina-1-carboxílico,
- 5 Piridazin-3-ilamina del ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
Piridin-3-ilamida del ácido 3-{5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi}-azetidina-1-carboxílico,
Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[3-(2-benciloxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
- 10 Pirazin-2-ilamida del ácido 3-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
Piridazin-3-ilamida del ácido 3-[5-[2-cloro-5-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-piridin-2-iloxi]-azetidina-1-carboxílico,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones
15 anteriores, junto con uno o múltiples vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en medicina.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de una enfermedad o un
trastorno clínico que se beneficie de la inhibición de la actividad de AHAG, seleccionada de entre dolor agudo o
crónico, vértigo, vómitos, náuseas, trastornos alimentarios, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades
20 neurodegenerativas agudas o crónicas, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia
renal, cánceres, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias,
víricas o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, molestias oculares, afecciones pulmonares,
enfermedades gastrointestinales, hipertensión relacionada con el glaucoma e incontinencia urinaria.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de la ansiedad,
25 depresión, dolor, inflamación, prurito, un trastorno del sueño o un trastorno del movimiento.