

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 056**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 491/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013 PCT/EP2013/075442**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086805**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013 E 13799543 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2928867**

54 Título: **Piridina-2-amidas útiles como agonistas de cb2**

30 Prioridad:

07.12.2012 EP 12196029

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

21.11.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GRETHER, UWE;
KIMBARA, ATSUSHI;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
RICKLIN, FABIENNE;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK;
ROMBACH, DIDIER;
SCHULZ-GASCH, TANJA y
WESTPHAL, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 643 056 T3

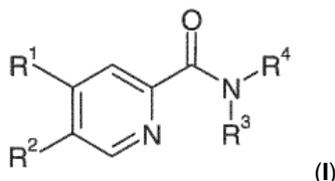
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Piridina-2-amidas útiles como agonistas de cb2

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



10

en la que

R^1 es halógeno, cicloalquilalcoxi, halofenilalquilo, oxetaniloxi, haloalcoxi, halofenilalcoxi o alquiloxetanilalcoxi;

15

R^2 es halógeno, cicloalquilo, haloazetidínilo, halopirrolidinilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo o halooxetanilo;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo y el otro es $-(CR^5R^6)-(CR^7R^8)_n-R^9$;

20

o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxo-5-aza-espiro[3.4]octilo, haloazetidínilo o halopirrolidinilo;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilalquilo, fenilalcoxilalquilo, hidroxialquilo, haloazetidínilalquilo, haloazetidínilcarbonilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, azetidínilcarbonilo, oxetanilalquilo y alquiloxetanilo;

25

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo, oxetanilo, oxanilo o dioxotietanilo;

30

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo;

R^9 es alquilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, ciano, piridinilo, alquilaminocarbonilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 5-alquil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, alquiltetrazolilo, alquiltiazol-2-ilo, 1H-tetrazolilo, 5-amino-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 5-alquil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, azetidínilcarbonilo, haloazetidínilcarbonilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 5-fenil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o haloalquilaminocarbonilo; y

35

n es 0 o 1;

40

a condición de que cuando R^3 y R^4 son ambos alquilo al mismo tiempo, entonces R^1 y R^2 no son ambos halógeno al mismo tiempo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

El compuesto de fórmula (I) es especialmente útil en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes *mellitus*, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

55

El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana o uveítis.

Los receptores cannabinoideos son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de

receptores acoplados a proteína G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor cannabinoide 1 (CB1) y receptor cannabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, complejo amigdalino, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente de forma periférica, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (Ashton, J. C. *et al.* *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., *et al.* *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), y en el aparato digestivo (Wright, K. L. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también se distribuye ampliamente en el cerebro, donde se encuentra principalmente en la microglía y no en las neuronas (Cabral, G. A. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado constantemente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que varios de los compuestos anteriores han demostrado que tienen efectos beneficiosos en modelos preclínicos para una serie de enfermedades humanas, incluyendo dolor crónico (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), aterosclerosis (Mach, F. *et al.* *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), regulación de la masa ósea (Bab, I. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), neuroinflamación (Cabral, G. A. *et al.* *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. *et al.* *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. *et al.* *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), fibrosis hepática (Julien, B. *et al.* *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de daño tisular que se produce en afecciones tales como apoplejía, infarto de miocardio, intervenciones vasculares o con derivación cardiopulmonar, y trasplante de órganos, así como un mecanismo importante de daño orgánico específico que complica el desarrollo del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas estas afecciones se caracterizan por una interrupción del riego sanguíneo normal que da como resultado una oxigenación tisular insuficiente. La reoxigenación, por ejemplo, la reperfusión, es el tratamiento definitivo para restablecer la oxigenación tisular normal. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una afección en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado un daño tisular adicional. El daño de la lesión de reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, llevados al área por la sangre recién regresada, liberan una serie de factores inflamatorios tales como interleucinas, así como radicales libres en respuesta al daño tisular. El torrente sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preconditionamiento isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades de protección endógena del cuerpo frente a la lesión causada por isquemia y reperfusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la reperfusión e isquemia transitoria no mortal de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión por isquemia/reperfusión "mortal" en un órgano o tejido remoto. El mecanismo real a través del que la reperfusión e isquemia transitoria de un órgano o tejido confiere protección se desconoce actualmente, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradichina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se incorpora al torrente circulatorio y activa su receptor respectivo en el tejido diana y, de este modo, recluta las diversas rutas intracelulares de cardioprotección implicadas en el preconditionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el preconditionamiento y contribuir a prevenir la lesión por reperfusión mediante regulación por disminución de la respuesta inflamatoria (Pacher, P. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Específicamente, recientes estudios que usan agonistas de fuentes de CB2 demostraron la eficacia de este concepto para reducir la lesión I/R en el corazón (Defer, N. *et al.* *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), el cerebro (Zhang, M. *et al.* *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), el hígado (Batkai, S. *et al.* *Faseb J* 2007, 21(8), 1788-800) y el riñón (Feizi, A. *et al.* *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Por otra parte, en los últimos años, un creciente conjunto de bibliografía indica que CB2 también puede ser de interés en un contexto subcrónico y crónico. La regulación por incremento específica de CB1 y CB2 ha demostrado estar asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. *et al.* *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) con una expresión relevante de CB2 en los miofibroblastos, las células responsables de la evolución de la fibrosis.

De hecho, la activación del receptor CB2 por un agonista de CB2 selectivo ha demostrado que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerodermia difusa (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6) y el receptor CB2 ha surgido como una diana crítica en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. *et al.* *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) y en fisiopatología hepática, incluyendo fibrogénesis asociada con enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. *et al.* *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. *et al.* *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 286-9).

Se puede encontrar más información de antecedentes en los documentos WO 2012/032018, Tarek Sammakia *et al.*:

"Total Synthesis of Caerulomycin C via the Halogen Dance Reaction", Organic Letters, vol. 4, n.º 14, 1 de julio de 2002 (2002-07-01), páginas 2385-2388 y en los documentos WO 2012/168350.

Los compuestos de la invención se unen a y modulan el receptor CB2 y tienen actividad del receptor CB1 más baja.

5

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo y neopentilo.

10

15

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos particulares de "cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20

El término "cicloalquenilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo particular de cicloalquenilo es ciclobutenilo.

25

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquilo-O-en el que el término "alquilo" tiene la significación previamente dada, tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi. "Alcoxi" particulares son metoxi y etoxi y, en particular, metoxi.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

30

Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y particularmente flúor, cloro o bromo, más particularmente flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos.

35

El término "haloalquilo", solo o en combinación, indica un grupo alquilo sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a tres halógenos. "Haloalquilos" particulares son trifluorometilo y trifluoroetilo, en particular trifluorometilo.

40

El término "haloalcoxi", solo o en combinación, indica un grupo alcoxi sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a tres halógenos. "Haloalcoxi" particulares son trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, fluoroetiloxi, difluoroetiloxi y fluoropropiloxi. "Haloalcoxi" particulares adicionales son trifluoroetoxi y trifluoropropiloxi.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan el grupo -OH.

45

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "amino", solo o en combinación, significa el grupo amino primario (-NH₂), el grupo amino secundario (-NH-) o el grupo amino terciario (-N-).

50

El término "aminocarbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-NH₂.

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo -SO₂.

55

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables

65

particularmente preferentes de compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

5 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" quiere decir que compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiométílicos y ésteres pivaloiloximétílicos.

10 Si uno de los compuestos de fórmula (I) o materiales de partida contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.^a Ed., 1999, Wiley, New York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la bibliografía. Los ejemplos de grupos protectores son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetilcarbamato (Fmoc), 2-trimetilsililetilcarbamato (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y *p*-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

20 El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

El término "átomo de carbono asimétrico" quiere decir un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

25 La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) en la que

R^1 es halógeno, halofenilo, cicloalquilalcoxi, halofenilalquilo, oxetaniloxi, haloalcoxi o halofenilalcoxi;

30 R^2 es halógeno, cicloalquilo, haloazetidínilo o halopirrolidínilo;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo y el otro es $-(CR^5R^6)-(CR^7R^8)_n-R^9$;

o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxo-5-aza-espiro[3.4]octilo o haloazetidínilo;

35 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo y alquilsulfonilalquilo;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo u oxetanilo;

40 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo;

45 R^9 es alquilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, ciano, piridinilo, alquilaminocarbonilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo o 5-alquil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; y

n es 0 o 1;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En la definición de R^3 y R^4 , un haloazetidínil particular es difluoroazetidínil.

En la definición de R^5 y R^6 formando un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos, cicloalquilos particulares son ciclopentilo y ciclohexilo.

55 En la definición de R^7 y R^8 formando un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos, cicloalquilos particulares son ciclopentilo y ciclohexilo.

La invención se refiere en particular a:

60 Un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es haloalcoxi;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es trifluoroetoxi, trifluoropropiloxi, difluoroetiloxi, fluoroetiloxi o fluoropropiloxi;

65 Un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es trifluoroetoxi o trifluoropropiloxi;

- Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es yodo, ciclopropilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi, fluorofenilmetilo, oxetaniloxi, trifluoroetoxi, fluorofenilmetoxi o trifluoropropiloxi;
- 5 Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es cicloalquilo o haloazetidino;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es ciclopropilo, ciclobutilo o difluoroazetidino;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es cloro, bromo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluoroazetidino o difluorpirrolidino;
- 10 Un compuesto de fórmula (I) en la que uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro es-(CR⁵R⁶)-(CR⁷R⁸)_n-R⁹;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre alquilo, cicloalquilalquilo, alquilsulfonilalquilo y cicloalquilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxotietano;
- 15 Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre metilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilmetilo y ciclopropilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxotietano;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre alquilo, cicloalquilalquilo y alquilsulfonilalquilo;
- 20 Un compuesto de fórmula (I) en la que uno de R⁵ y R⁶ es alquilo y el otro es cicloalquilalquilo o alquilsulfonilalquilo;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre metilo, ciclopropilmetilo y metilsulfonilmetilo;
- 25 Un compuesto de fórmula (I) en la que uno de R⁵ y R⁶ es metilo y el otro es ciclopropilmetilo o metilsulfonilmetilo;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, en particular neopentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo o metilsulfonilmetilo;
- 30 Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y etilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopentilo o ciclohexilo;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno al mismo tiempo;
- 35 Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁹ es 5-alquil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o aminocarbonilo;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁹ es 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o aminocarbonilo;
- 40 Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁹ es 5-alquil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo;
- Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁹ es 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo; y
- 45 Un compuesto de fórmula (I) en la que n es 0.
- La invención también se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre éster metílico del ácido 2-[(5-cloro-4-yodo-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- 50 ((S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-ciclopentil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55 ((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 60 ((R)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- ((R)-1-hidroximetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 5 ((R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 10 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-ciclopropil-3-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 15 (1-hidroximetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 20 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 (1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 30 ((S)-1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 35 ((R)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 3-([5-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]carbonil)amino)-2,3-dimetilbutanoato de metilo
- 40 (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-1-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1,1-dimetil-2-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 45 ((R)-1,1-dimetil-2-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (3-oxazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 50 ((S)-1-hidroximetil-1-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico;
- 55 ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 60 (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 5 ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 (1-hidroximetil-ciclopropil)-amida del ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
- (1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 20 (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroxi-ciclopentilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 25 (2-hidroxi-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 30 (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 ((R)-1-carbamoilmetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [(S)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 50 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 55 *tert*-butilamida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-(2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-5-il)-metanona;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 65 [(R)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;

- [(S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-metanona;
- 5 (1-carbamoil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
(1-carbamoil-1,3-dimetil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butyl]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 (3-dimetilcarbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[(R)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 30 [(S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(2-ciclopropil)-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 [(S)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[(S)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 50 [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 55 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butyl]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [(S)-2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
[(R)-2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 65 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-

- etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico);
- [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(R)-1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 [(S)-1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- tert*-butil-etilamida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 20 *tert*-butil-etilamida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico; y
- 30 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido-5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico.
- La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:
- 35 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-fenilmetoxipropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 40 (2S)-1-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- (2S)-1-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclobutil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 5-ciclobutil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 55 5-ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 60 (2R)-1-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-hidroxoxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 5-ciclobutil-N-[(2S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

ES 2 643 056 T3

- 5-ciclobutil-N-[(2R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(1-idroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5 (5-(ciclobuten-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(1-idroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 5-(3-fluorooxetan-3-il)-N-[(2S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(3-fluorooxetan-3-il)-N-[(2R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 25 N-(1-amino-2-metil-3-metilsulfonil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 30 N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 40 N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-idroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-idroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 50 N-(2-ciano-1-ciclopropilpropan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 55 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 5-ciclopropil-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(2-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1H-tetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1H-tetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1R)-1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5 N-[1-amino-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 N-[1-(azetidina-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(3-fluorooxetan-3-il)-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 15 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 N-(1-amino-3-ciclopropil-2-metil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-ciclopropil-2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 30 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(3-amino-1-ciclopropil-3-oxopropil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 40 5-ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[1-(azetidina-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 55 N-[1-(azetidina-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 60 5-ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

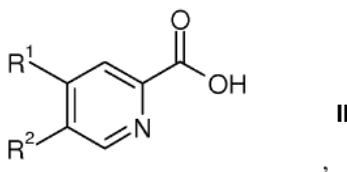
- N-[(2R)-2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5 N-[(2S)-2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 20 5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-N-[2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 30 N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 40 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[(2R)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1R)-1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(1-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 55 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 60 5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-(3-fluoropropilcarbamoil)pentan-3-il]-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxamida;
- 65 N-[3-[[3-cloro-2-fluoropropil]carbamoil]pentan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-fluoro-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 10 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 30 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[2-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 40 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 45 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- 50 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 55 N-[(2R)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 N-[(2S)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;

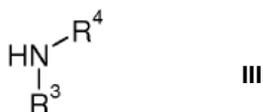
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1R)-2-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1S)-2-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)-N-[(2R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)-N-[(2S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]piridin-2-carboxamida;
- 35 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- (S)-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 40 (R)-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 5-(1-fluorociclobutil)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-((R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-((S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 50 5-ciclopropil-N-((R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-((S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 55 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1-fluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2R)-1-fluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 60 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 65 5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;

- 5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 5 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
- 10 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 10 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
- 15 (R)-N-(1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
- N-((S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 20 N-((R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- N-((S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- N-((R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 25 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida; y
- 5-cloro-N-(1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-4-(2-fluoroetoxi)picolinamida.
- 30 La invención también se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre
- 35 [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico; y
- 50 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico.
- La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:
- 55 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 10 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida; y
- 15 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida.
- El compuesto (-)-[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico es un objeto particular de la invención.
- El compuesto (+)-[1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico es otro objeto particular de la invención.
- 20 El compuesto N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida es también un objeto particular de la invención.
- 25 El compuesto N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida es otro objeto particular más de la invención.
- El compuesto N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida es otro objeto particular de la invención.
- 30 El compuesto (-)-N-[4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida es también un objeto particular de la invención.
- 35 El compuesto N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida es otro objeto particular más de la invención.
- El compuesto 5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonyl)propan-2-il)picolinamida es otro objeto particular de la invención.
- 40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende acoplar un compuesto de fórmula II



- 45 en el que R¹ un R² son como se ha definido anteriormente en el presente documento, con una amina de fórmula III



- 50 en la que R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente en el presente documento, por procedimientos de acoplamiento de amidas conocidos en la técnica como, por ejemplo, con la ayuda de un agente de acoplamiento de amida en condiciones básicas, y, si se desea, convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula III o II pueden contener grupos funcionales que interferirían con los procedimientos de acoplamiento descritos para la etapa de acoplamiento de amida (II a I). En este caso, se entiende que III o II necesitan

estar adecuadamente protegidos por procedimientos conocidos en la técnica antes de llevar a cabo el procedimiento de acoplamiento de amida y que los compuestos necesitan ser desprotegidos después de la etapa de acoplamiento por procedimientos conocidos en la técnica para suministrar compuestos de fórmula (I).

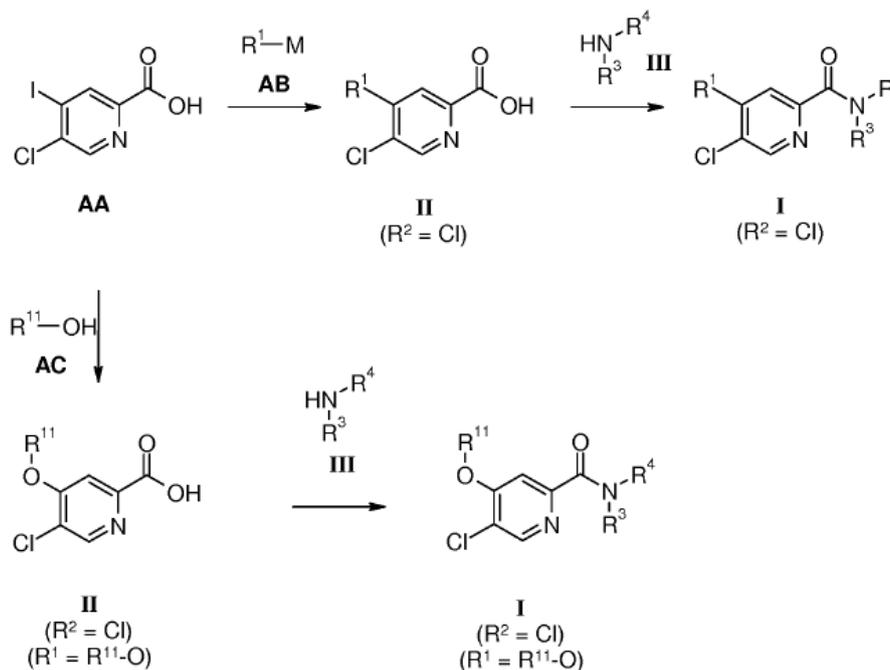
5 Agentes de acoplamiento para la reacción de compuestos de fórmula **II** con aminas de fórmula **III** son, por ejemplo, *N,N*-carbonyldiimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3 benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HBTU). Los agentes de acoplamiento particulares son
10 TBTU y HATU. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, *N*-metilmorfolina y, particularmente, diisopropiletilamina. Procedimientos alternativos conocidos en la técnica pueden comenzar por la preparación del cloruro de ácido de **II** y el acoplamiento con una amina de fórmula **III** en presencia de una base adecuada.

15 En los siguientes esquemas y descripción, R^1 a R^4 tienen, a menos que se indique lo contrario, el significado de R^1 a R^4 como se ha definido anteriormente.

La síntesis de los compuestos con la estructura general (I) se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas siguientes.

20 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 1, el compuesto **AA** (ácido 5-cloro-4-yodo-2-piridincarboxílico, CAN 120643-06-3) se puede utilizar como material de partida para un subconjunto de compuestos en los que $R^2 = Cl$. **AA** puede ser sintetizado por un experto en la técnica tal como se describe en la bibliografía.

Esquema 1



25 El compuesto **II** ($R^2 = Cl$) se puede preparar a partir de **AA** por acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueno adecuadamente sustituidas de fórmula **AB**, en particular un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más particularmente mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente
30 inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano. Opcionalmente, los restos R^1 que contienen alqueno se pueden transformar en los correspondientes congéneres de alquilo **II** usando las condiciones descritas en la bibliografía, tales como, por ejemplo, mediante una reacción de hidrogenación usando hidrógeno gas en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo, particularmente a temperatura ambiente.

35 Los compuestos **II** ($R^2 = Cl$; $R^1 = R^{11}-O$; $R^{11} =$ cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, oxetanilo, halofenilalquilo o haloalquilo) se puede preparar a partir **AA** por reacción con un alcohol primario o secundario **AC** adecuadamente sustituido en presencia de una base, por ejemplo *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente inerte, por ejemplo

dimetilformamida o tetrahidrofurano, a temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, particularmente a temperatura elevada como, por ejemplo, 80 °C.

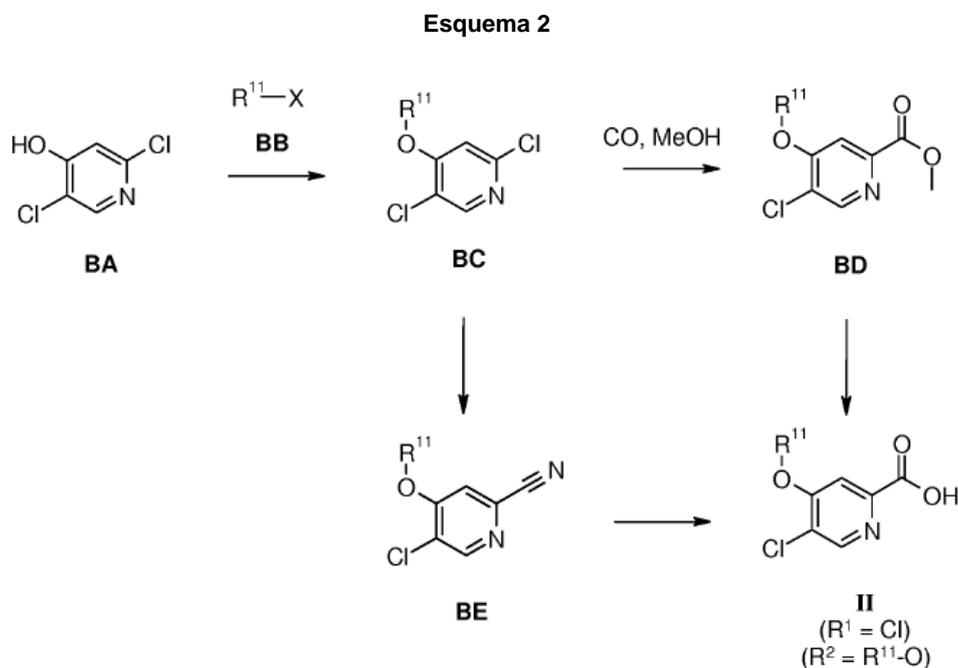
5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de II y la correspondiente amina de fórmula III mediante reacciones de formación de enlace amida adecuadas. Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, reactivos de acoplamiento tales como *N,N*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metil]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (TBTU) y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (HBTU) se pueden emplear para afectar dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, DIEA en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

15 Las aminas III están disponibles comercialmente, se describen en la bibliografía, pueden ser sintetizadas por un experto en la técnica o como se describe en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas AA, AC o III, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) adecuados (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas AA a AC, II o III contienen centros quirales, los compuestos de fórmula I se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden, por ejemplo, separar en sus antípodas mediante sales diastereoméricas por cristalización o por separación de los antípodas mediante procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

30 Los compuestos II ($R^2 = \text{Cl}$; $R^1 = R^{11}\text{-O-}$; $R^{11} = \text{cicloalquilalquilo, oxetanalquilo, haloalquilo}$), se pueden alternativamente preparar siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2, en donde el compuesto BA (2,5-dicloro-4-piridinol, CAN 847664-65-7) como material de partida. BA está comercialmente disponible o puede ser sintetizado por un experto en la técnica como se describe en la bibliografía.



35 El compuesto BC se puede preparar a partir BA por reacción con un halogenuro de alquilo adecuadamente sustituido o un adecuadamente sustituido alquiltriflato BB (X = triflato o halógeno) en presencia de una base, por ejemplo *tert*-butóxido de potasio, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, particularmente a la temperatura de reflujo.

40 Los compuestos de la fórmula general BD se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general BC mediante paladio(II), particularmente carbonilación catalizada por [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en presencia de

una base adecuada tal como una base de amina terciaria, particularmente trietilamina en un disolvente adecuado tal como un alcohol, particularmente metanol.

5 La saponificación del éster de fórmula general **BD** por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, usando, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado, conduce al ácido de fórmula general **II** que se puede transformar adicionalmente en compuestos de la fórmula general **I** como ya se ha descrito en el Esquema 1.

10 Los compuestos de la fórmula general **BE** se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general **BC** mediante paladio(II), particularmente cianuración catalizada por [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en presencia de un reactivo cianuro adecuado tal como un cianuro de cinc(II) en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida.

15 La saponificación del nitrilo de fórmula general **BE** por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, usando, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en un disolvente alcohólico tal como etanol a una temperatura de reflujo del disolvente empleado, o usando HCl acuoso a reflujo, conduce al ácido de fórmula general **II** que se puede transformar adicionalmente en compuestos de la fórmula general **I** como ya se ha descrito en el Esquema 1.

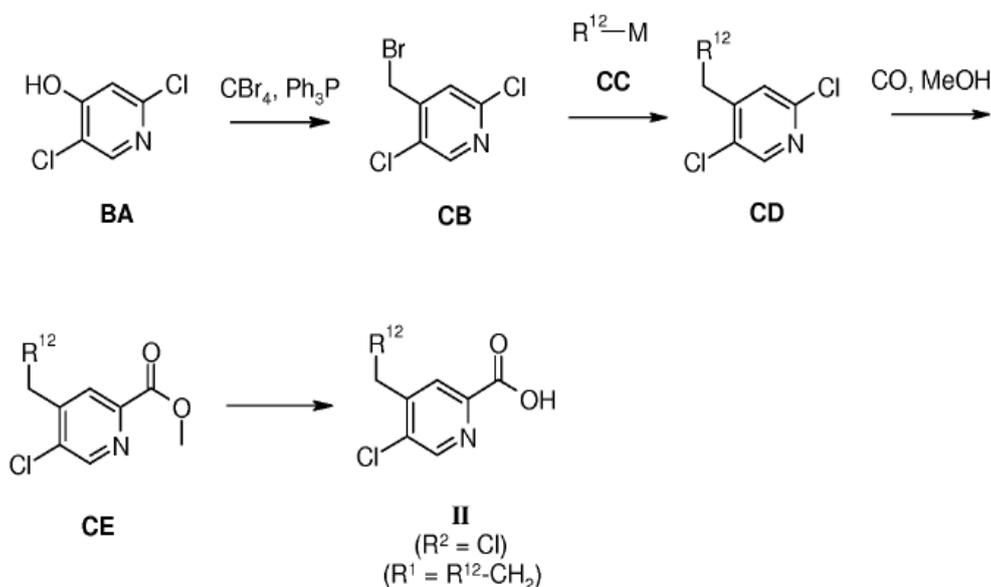
20 Si los compuestos de fórmulas **BB** contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) apropiados (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

25 Si los compuestos de fórmulas **BB** contienen centros quirales, los compuestos de fórmula **II** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden, por ejemplo, separar en sus antípodas mediante sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

30 Los compuestos **II** en los que $R^2 = Cl$ y R^1 es un resto arilmético se puede preparar siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 3, en el que el compuesto **BA** (2,5-dicloro-4-piridinol, CAN 847664-65-7) se puede utilizar como material de partida. **BA** está comercialmente disponible o puede ser sintetizado por un experto en la técnica como se describe en la bibliografía.

35

Esquema 3



40 El compuesto **CB** se puede preparar a partir de **BA** con tetrabromometano y trifenilfosfina en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, a temperaturas que oscilan entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, particularmente a 0 °C.

Los compuestos de fórmula general **CD** se pueden preparar a partir de **CB** por acoplamiento de una especie de metal-arilo o metal-heteroarilo adecuadamente sustituidos de fórmula **CC** (R^{12} = halofenilo; M = por ejemplo, B(OH)₂ o un éster

pinacólico del ácido borónico), en particular un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más particularmente mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo y dimetoxietano.

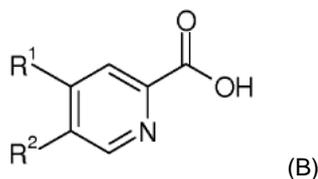
Los compuestos de la fórmula general **CE** se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general **CD** mediante paladio(II), particularmente carbonilación catalizada por [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en presencia de una base adecuada tal como una base de amina terciaria, particularmente trietilamina en un disolvente adecuado tal como un alcohol, particularmente metanol.

La saponificación del éster de fórmula general **CE** por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, usando, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado, conduce al ácido de fórmula general **II** que se puede transformar adicionalmente en compuestos de la fórmula general **I** como ya se ha descrito en el esquema 1.

Si los compuestos de fórmulas **CC** contienen uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) apropiados (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si los compuestos de fórmulas **CC** contienen centros quirales, los compuestos de fórmula **II** se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos se pueden, por ejemplo, separar en sus antípodas mediante sales diastereoméricas por cristalización o por separación de las antípodas mediante procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirale o un eluyente quirale.

De esta manera, la invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (B)



en presencia de NHR^3R^4 , un agente de acoplamiento de amida y una base, en el que R^1 a R^4 son como se ha definido anteriormente.

Si se desea, el compuesto resultante de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (B) o NHR^3R^4 pueden contener grupos funcionales que interferirían con los procedimientos de acoplamiento descritos para la etapa de acoplamiento de amida. En este caso, se entiende que necesitan estar adecuadamente protegidos por procedimientos conocidos en la técnica antes de llevar a cabo el procedimiento de acoplamiento de amida, y los compuestos resultantes necesitan ser desprotegidos después de la etapa de acoplamiento por procedimientos conocidos en la técnica para suministrar compuestos de fórmula (I).

Los agentes de acoplamiento para la reacción de compuestos de fórmula (B) con aminas de fórmula NHR^3R^4 son, por ejemplo, como se ha definido anteriormente.

La invención también se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, obstrucción de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes *mellitus*, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular, lesión por reperusión o isquemia.

La invención se refiere además particularmente a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o la profilaxis de la retinopatía diabética, la oclusión de la vena retiniana o la uveítis.

5 Otro modo de realización proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento de uso de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular mezclándolo a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

15 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera consistente con la buena práctica médica. Los factores que se deben considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se vaya a tratar, el mamífero particular que se vaya a tratar, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de carga y agentes activos adicionales.

30 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C, *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

45 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante.

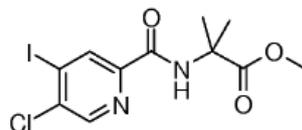
Ejemplos

Abreviaturas

50 MS = espectrometría de masa; EI = ionización electrónica; ESI = electrospray; los datos de NMR se divulgan en partes por millón (δ) en relación con el tetrametilsilano interno y tienen como referencia la señal de bloqueo del deuterio del solvente de la muestra (DMSO- d_6 a menos que se indique lo contrario); las constantes de acoplamiento (J) están en hercios, mp = punto de fusión; bp = punto de ebullición; DCM = diclorometano; IDEA = N-etil-N-isopropilpropan-2-amina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; HATU = hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio; HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HPLC = LC = cromatografía líquida de alto rendimiento; *m*-CPBA = ácido *meta*-cloroperoxibenzoico; Rt = tiempo de retención; TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TEMPO = radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo; TBME = metil *terc*-butiléter, THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoroacético; tlc = cromatografía en capa fina; CAN = Número de registro CAS.

Ejemplo 1

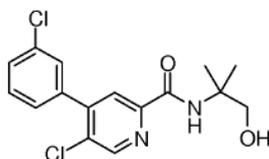
65 **Éster metílico del ácido 2-[(5-cloro-4-yodo-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico**



5 A una solución de ácido 5-cloro-4-yodo-2-piridincarboxílico (CAN 120643-06-3, 100 mg, 353 μmol) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (170 mg, 529 μmol) y clorhidrato de éster metílico de 2-metil-alanina (59,6 mg, 388 μmol) para dar una suspensión de color amarillo claro. Se añadió DIEA (308 μl , 1,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, gradiente de heptano / acetato de etilo) para proporcionar el compuesto deseado (40,5 mg, 30 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 382,9 (MH^+).

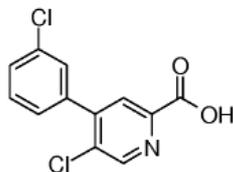
10 Ejemplo comparativo 2

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(3-clorofenil)-piridin-2-carboxílico



15

a) Ácido 5-cloro-4-(3-clorofenil)-piridin-2-carboxílico



20

A una solución de ácido 5-cloro-4-yodo-piridin-2-carboxílico (CAN 120643-06-3, 500 mg, 1,76 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió con agitación el complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio DCM (144 mg, 0,176 mmol), ácido *B*-(3-clorofenil)-borónico (552 mg, 3,53 mmol) y carbonato de sodio (467 mg, 4,41 mmol) en agua (3 ml) . La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 23 h, se enfrió, se vertió sobre hielo/agua, se acidificó con ácido clorhídrico (15 ml, 1 N) y se repartió entre agua y acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto precipitó como un sólido marrón de la solución concentrada y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ESI, m/z): 268,1 (M).

25

b) (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(3-clorofenil)-piridin-2-carboxílico

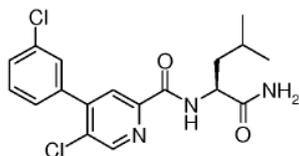
30

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-(3-clorofenil)-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-metil-1-propanol (CAN 124-68-5) como materiales de partida y se aisló (13 mg, 38 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 339,0, 341,0 (MH^+).

35

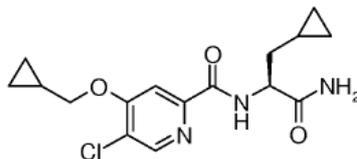
Ejemplo comparativo 3

((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



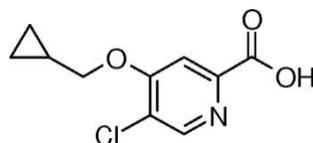
40

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-(3-clorofenil)-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida y se aisló (8 mg, 21 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 380,1, 382,1 (MH^+).

Ejemplo 4**((S)-1-Carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

5

a) Ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



10

A una solución de ácido 5-cloro-4-yodo-piridin-2-carboxílico (CAN 120643-06-3, 600 mg, 2,12 mmol) en THF (20 ml) y DMF (2 ml) se añadió con agitación *tert*-butoxido de potasio (1,0 g, 8,91 mmol) y ciclopropanometanol (1,5 ml, 18,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 25 h, se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico (25 ml, 1 N) y se repartió en acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Gemini NX, gradiente de acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título (276 mg, 57 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI, *m/z*): 228,4 (MH⁺).

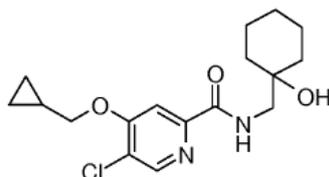
15

b) ((S)-1-Carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (S)- α -amino-ciclopropilpropanamida (CAN 156077-93-9) como materiales de partida y se aisló (18 mg, 53 %) como un sólido blanco; MS (ESI, *m/z*): 338,3 (MH⁺).

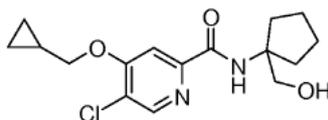
25

Ejemplo 5**(1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

30

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 1-(aminometil)-ciclohexanol (CAN 4000-72-0) como materiales de partida y se aisló (19,2 mg, 57 %) como un sólido blanco; MS (ESI, *m/z*): 339,1 (MH⁺).

35

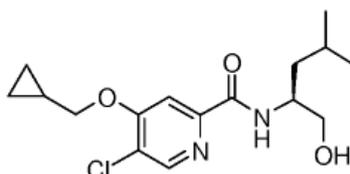
Ejemplo 6**(1-Hidroximetil-ciclopentil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

40

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 1-amino-ciclopentanometanol (CAN 10316-79-7) como materiales de partida y se aisló (40 mg, cuant.) como un sólido blanco; MS (ESI, *m/z*): 325,1 (MH⁺).

45

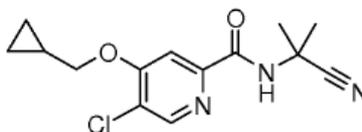
Ejemplo 7

((S)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-4-metil-1-pentanol (CAN 7533-40-6) como materiales de partida y se aisló (19,4 mg, 59 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 327,1 (MH^+).

Ejemplo 8

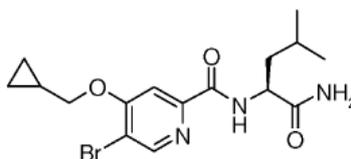
10

(Ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

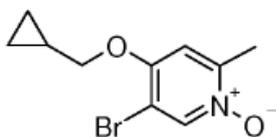
- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-metil-propanonitrilo (CAN 19355-69-2) como materiales de partida y se aisló (50 mg, 78 %) como un aceite incoloro, LC-MS (área del pico UV, m/z) 93,8 %, 294,1001 (MH^+).

Ejemplo 9

20

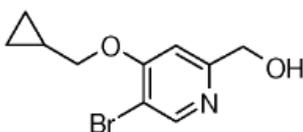
((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

- 25 a) 1-Óxido de 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-2-metilpiridina



- 30 Se añadió NaOH en polvo (3 g, 75 mmol) a una suspensión de 1-óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina (11,7 g, 50 mmol, CAN 62516-08-9) en ciclopropilmetanol (89 g, 100 ml, 1,23 mol). La mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. Después de evaporación hasta sequedad, se añadieron acetato de etilo (400 ml) y agua (400 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo cuatro veces más con acetato de etilo (250 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró hasta un volumen de 100 ml y se añadió heptano (100 ml) gota a gota bajo agitación. El precipitado se recogió y se lavó con acetato de etilo/heptano 1/2
- 35 (3 x 20 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (10,4 g, 80 %) como un sólido de color marrón claro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 258,0125 (MH^+).

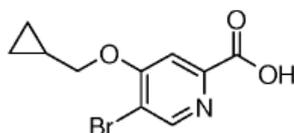
- b) (5-Bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)metanol



Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (24,4 g, 16,2 ml, 116 mmol) durante un período de 10 min. a una solución enfriada en hielo de 1-óxido de 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-2-metilpiridina (10,0 g, 38,7 mmol) en diclorometano (100 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. Bajo enfriamiento se añadió una solución acuosa de NaOH 5,4 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano/metanol 9/1 (3 × 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se llevó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/heptano para producir el compuesto del título (9 g, 90 %) como un sólido marrón; LC-MS (área del pico UV, *m/z*) 99,5 %, 258,0130 (MH⁺).

10

c) Ácido 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico



Se añadieron tampón fosfato acuoso (6,7 ml, pH = 6,7) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (17 mg, 81 μmol) a una solución de (5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)metanol (300 mg, 1,16 mmol) en acetonitrilo (6 ml). La mezcla se calentó a 35 °C. Se añadieron agua (4,6 ml) y una disolución de hipoclorito de sodio (17 mg, 14 μl, 23 μmol) en agua (2,3 ml) en 2 h. Después de 20 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua (40 ml) y solución acuosa 2 N de NaOH (8 ml). La mezcla se vertió en una solución acuosa Na₂SO₃ enfriada en hielo (1,6 g Na₂SO₃ en 30 ml de agua), se acidificó con solución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (86 mg, 27 %) como un sólido blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ESI, *m/z*): 271,9 (MH⁺).

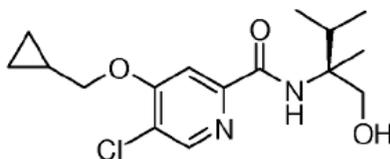
d) ((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico y (2S)-2-amino-4-metil-pentanamida (CAN 687-51-4) como materiales de partida y se aisló (16 mg, 47 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, *m/z*): 385,9 (MH⁺).

30

Ejemplo 10

((S)-1-Hidroxi-2-metil-2-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



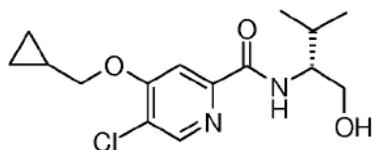
35

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (2S)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN 7533-40-6) como materiales de partida y se aisló (21 mg, 73 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, *m/z*): 327,2 (MH⁺).

40

Ejemplo 11

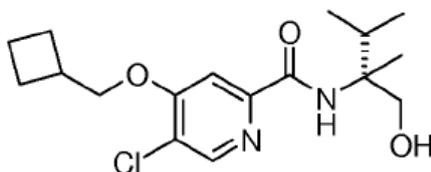
((R)-1-Hidroxi-2-metil-2-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



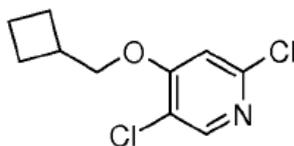
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (2R)-2-amino-3-metil-1-butanol (CAN 4276-09-9) como materiales de partida y se aisló (51 mg, 54 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 313,1 (MH^+).

Ejemplo 12

10 **((R)-1-Hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



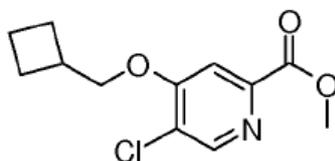
a) 2,5-Dicloro-4-ciclobutilmetoxi-piridina



15 A una solución de 2,5-dicloro-4-piridinol (CAN 847664-65-7, 660 mg, 4,02 mmol) en THF (20 ml) y DMF (20 ml) se añadió con agitación *tert*-butóxido de sodio (1,16 g, 12,1 mmol) y (bromometil)-ciclobutano (CAN 17247-58-4, 2,26 ml, 20,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 20 h, se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo; las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía flash (sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (466 mg, 50 %) como un sólido blanco. LC-MS (área del pico UV, m/z) 97,8 %, 232,0293 (MH^+).

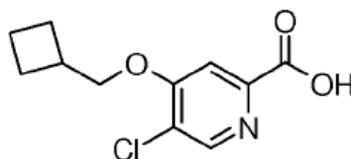
20

25 b) Éster metílico del ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico



30 A una solución de 2,5-dicloro-4-ciclobutilmetoxi-piridina (480 mg, 2,07 mmol) en metanol (6 ml) y DMF (20 ml) se añadió con agitación el complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio DCM (101 mg, 0,124 mmol) y trietilamina (0,435 ml, 3,1 mmol). La solución resultante se agitó en una atmósfera de CO (70 bar) a 100 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo sobre sílice para producir el compuesto del título (446 mg, 84 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI, m/z): 256,1 (MH^+).

35 c) Ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico



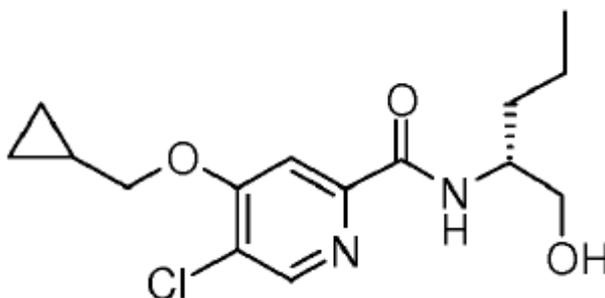
5 A una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico (339 mg, 1,33 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (2,65 ml, 1 N). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se acidificó con ácido clorhídrico (10 ml, 1 N) y se vertió sobre acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional; las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto (286 mg, 89 %), como un sólido blanco, era suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, *m/z*): 240,1 (M-H⁺).

10 d) ((*R*)-1-Hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15 A una solución de ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico (60 mg, 249 μmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió HATU (123 mg, 324 μmol), (*2R*)-2-amino -2,3-dimetil-1-butanol (CAN 155158-75-1, 32,1 mg, 274 μmol) y DIEA (217 μl, 1,25 mmol). La mezcla de reacción pardusca se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) y finalmente por cromatografía quiral (ChiralPak AD, heptano/etanol 9:1) para proporcionar el compuesto deseado (27,3 mg, 43 %) como un aceite incoloro. MS (ESI, *m/z*): 341,1 (MH⁺).

20 Ejemplo 13

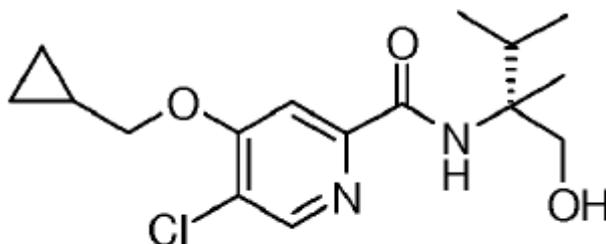
((*R*)-1-Hidroximetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (*2R*)-2-amino-1-pentanol (CAN 80696-30-6) como materiales de partida y se aisló (72 mg, 77 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, *m/z*) 100 %, 313,1311 (MH⁺).

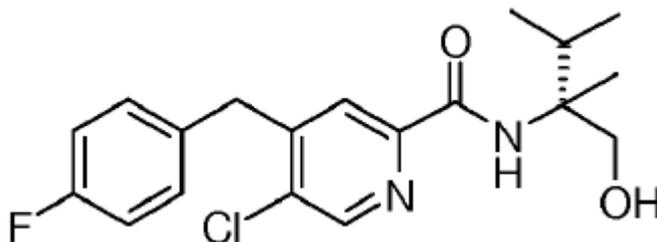
30 Ejemplo 14

((*R*)-1-Hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



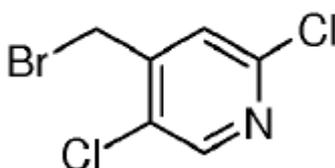
35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (*2R*)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN 155158-75-1) como materiales de partida y se aisló (19 mg, 19 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, *m/z*) 98,6 %, 327,1464 (MH⁺).

Ejemplo 15

((R)-1-Hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

5

a) 4-Bromometil-2,5-dicloro-piridina

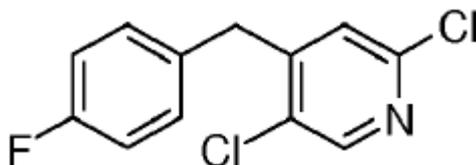


10

A una suspensión de 2,5-dicloro-4-piridinmetanol (CAN 866039-42-1, 1,10 g, 6,18 mmol) en DCM (25 ml) se añadió a 0 °C con agitación tetrabromometano (2,05 g, 6,18 mmol) y una solución de trifetilfosfina (1,62 g, 6,18 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (619 mg, 42 %) como un aceite amarillo. LC-MS (área del pico UV, m/z) 98 %, 241,0 (MH⁺).

15

b) 2,5-Dicloro-4-(4-fluorobencil)-piridina



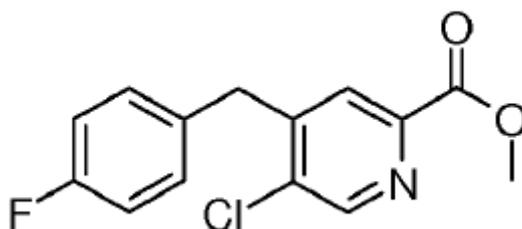
20

A una solución de 4-bromometil-2,5-dicloro-piridina (500 mg, 2,08 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió con agitación el complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio DCM (74 mg, 0,101 mmol), ácido *B*-(3-fluorofenil)-borónico (290 mg, 2,08 mmol) y carbonato de sodio (440 mg, 4,15 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió, se vertió sobre agua (20 ml) y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (241 mg, 32 %) como un sólido blanco. LC-MS (área del pico UV, m/z) 70 %, 255,0, 257,0 (MH⁺).

25

30

c) Éster metílico del ácido 5-cloro-4-(4-fluorobencil)-piridin-2-carboxílico

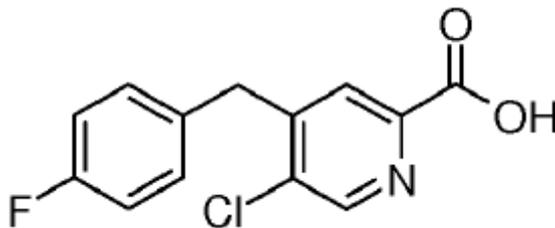


A una solución de 2,5-dicloro-4-(4-fluorobencil)-piridina (241 mg, 0,94 mmol) en metanol (3 ml) se añadió con agitación el complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio DCM (46,1 mg, 0,057 mmol) y trietilamina (0,198 ml,

1,41 mmol). La solución resultante se agitó en una atmósfera de CO (70 bar) a 100 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo sobre sílice para producir el compuesto del título (198 mg, 75 %) como un sólido blanco. LC-MS (área del pico UV, m/z) 78,4%, 280,0539 (MH⁺).

5

d) Ácido 5-cloro-4-(4-fluorobencil)-piridin-2-carboxílico



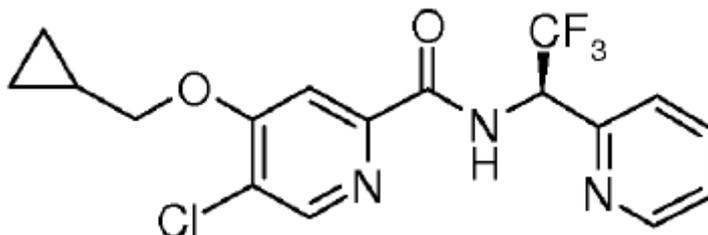
10 A una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-4-(4-fluorobencil)-piridin-2-carboxílico (190 mg, 0,68 mmol) en THF (10 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio (1,36 ml, 1 N). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se acidificó con ácido clorhídrico (15 ml, 1 N) y se vertió sobre acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional; las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto (186 mg, cuant.), como un sólido blanco, era
15 suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, m/z): 264,0 (M-H⁺).

e) ((*R*)-1-Hidroximetil-1,2-dimetilpropil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-(4-fluorobencil)-piridin-2-carboxílico y (2*R*)-2-amino-2,3-dimetil-1-butanol (CAN 155158-75-1) como materiales de partida y se aisló (29 mg, 25 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 365,1428 (MH⁺).

Ejemplo 16

25 **(+)-(2,2,2-Trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

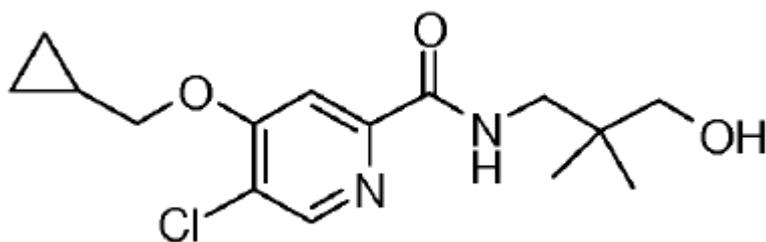


30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y α -(trifluorometil)-2-piridin-metanamina (CAN 503173-14-6) como materiales de partida. El racemato (96 mg, 83 %) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (ChiralPak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 386,0882 (MH⁺).

$$[\alpha]_D^{20} = +22,4 \text{ (MeOH)}.$$

35 **Ejemplo 17**

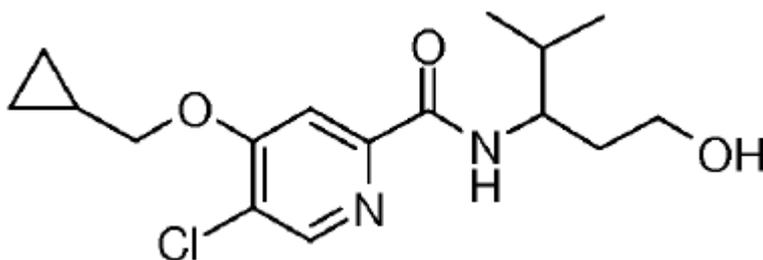
(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (CAN 26734-09-8) como materiales de partida y se aisló (23 mg, 74 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 313,1315 (MH^+).

Ejemplo 18

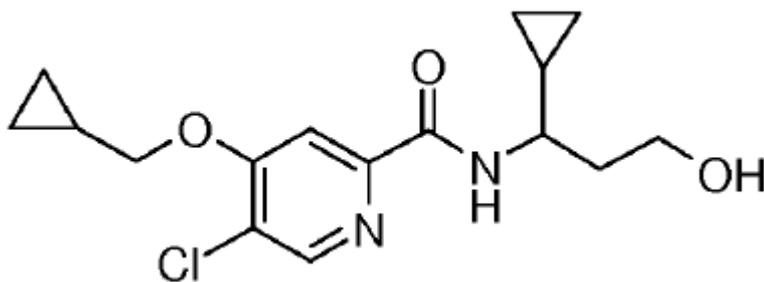
10 **[1-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 3-amino-4-metil-1-pentanol (CAN 26734-09-8) como materiales de partida y se aisló (21 mg, 64 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 327,1473 (MH^+).

Ejemplo 19

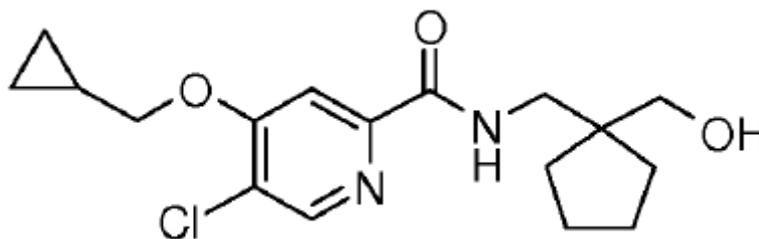
20 **(1-Ciclopropil-3-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y γ -amino-ciclopropanopropanol (CAN 683220-79-3) como materiales de partida y se aisló (27 mg, 83 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 97,6 %, 325,1313 (MH^+).

Ejemplo 20

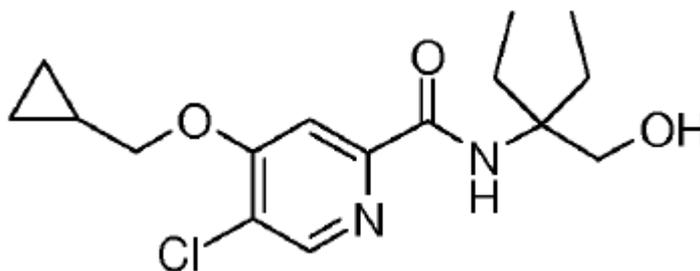
30 **(1-Hidroximetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 1-(aminometil)-ciclopentanometanol (CAN 2239-31-8) como materiales de partida y se aisló (35 mg, cuant.) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 339,1470 (MH^+).

Ejemplo 21

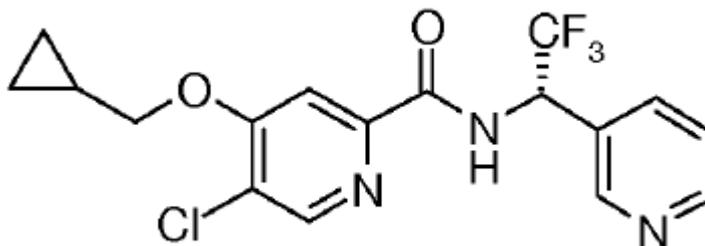
10 **(1-Etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-etil-1-butanol (CAN 19792-52-0) como materiales de partida y se aisló (22 mg, 67 %) como un aceite incoloro, LC-MS (área del pico UV, m/z) 98 %, 327,1470 (MH^+).

Ejemplo 22

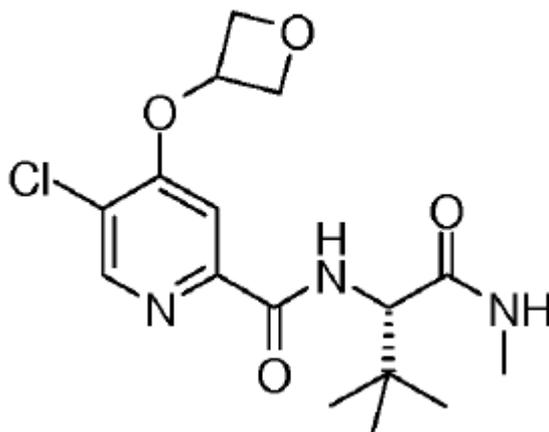
20 **((S)-2,2,2-Trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



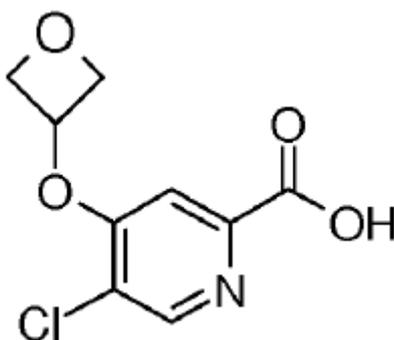
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (αS)-α-(trifluorometil)-3-piridinmetanamina (CAN 749839-26-7) como materiales de partida y se aisló (21 mg, 54 %) como un aceite incoloro; LC-MS(m/z): 386,0870 (MH^+).

Ejemplo 23

30 **((S)-2,2-Dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico**



a) Ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico



5

A una solución de ácido 5-cloro-4-yodo-piridin-2-carboxílico (CAN 120643-06-3, 360 mg, 1,27 mmol) en DMF (10 ml) se añadió con agitación oxetan-3-ol (CAN 7748-36-9, 104 mg, 1,4 mmol) e hidruro de sodio al 60 % (107 mg, 2,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a 120 °C durante 25 h, se enfrió y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se suspendió con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con 4,0 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título (323 mg, 111 %) como un sólido que se usó en bruto sin ninguna purificación adicional. MS (ESI, m/z): 228,4 ($M-H^+$).

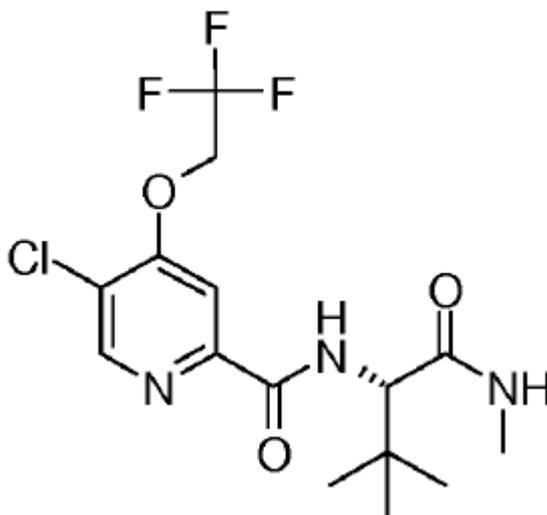
15

b) ((S)-2,2-Dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico

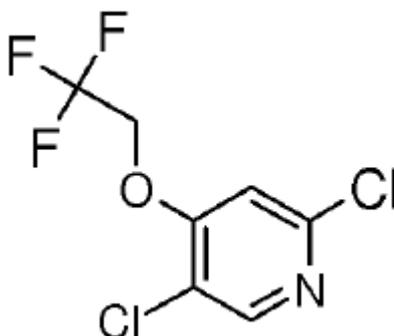
A una solución de ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 23a, 35 mg, 152 μ mol) se añadieron HATU (58 mg, 152 μ mol) y DIEA (66,6 μ l, 381 μ mol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por la adición de (S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0, 22 mg, 152 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para suministrar el compuesto deseado (17,5 mg, 32 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 356,5 ($M+H^+$).

25

Ejemplo 24**((S)-2,2-Dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**



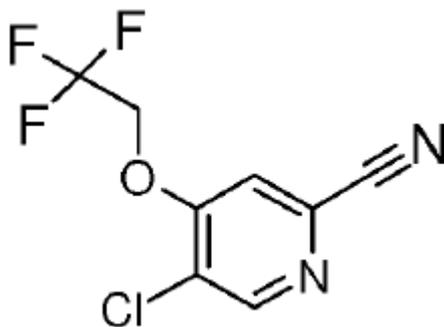
a) 2,5-Dicloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina



5

A una solución de 2,5-dicloropiridin-4-ol (CAN 847664-65-7, 1,5 g, 9,15 mmol) en DMF (15 ml) en un vial de microondas se añadieron carbonato de cesio (4,47 g, 13,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,18 g, 13,7 mmol). Se selló el vial y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo sobre sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,33 g, 59 %). MS (ESI, m/z): 246,2 ($M+H^+$).

15 b) 5-Cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo

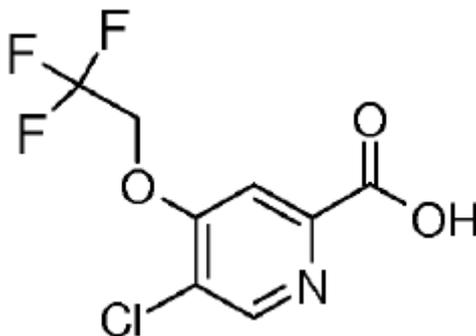


A una solución de 2,5-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina (Ejemplo 24a, 1,48 g, 6,02 mmol) en DMF seco (30 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió dicianocinc (707 mg, 6,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (267 mg, 481 μ mol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (275 mg, 301 μ mol). La reacción se agitó a 100 °C durante 18 h, se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la solución acuosa con acetato de etilo.

20

Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,04 g, 73 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 237,3 ($M+H^+$).

5 c) Ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



10 A una solución de 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 24b, 800 mg, 3,38 mmol) en etanol (10 ml) se añadió una solución acuosa 4,0 M de hidróxido de potasio (4,65 ml, 18,6 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 90 °C bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir un producto bruto (540 mg, 62,5 %) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI, m/z): 256,4 ($M+H^+$).

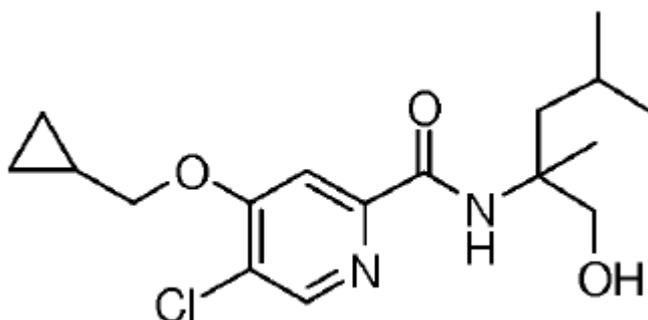
15

d) ((S)-2,2-Dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

20 A una solución de ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c, 72 mg, 282 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxil-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinino (CAN 3945-69-5, 82 mg, 296 μ mol) y DIEA (34,5 μ l, 296 μ mol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 30 min, seguido por la adición de (S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0, 43 mg, 296 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para suministrar el compuesto deseado (65 mg, 60 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 382,4 ($M+H^+$).

25 **Ejemplo 25**

(1-Hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

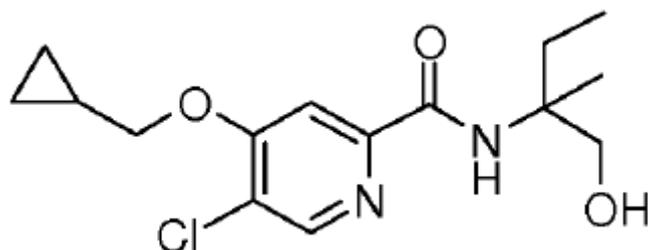


30

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2,4-dimetil-1-pentanol (CAN 13893-55-5) como materiales de partida y se aisló (193 mg, cuant.) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 341,1623 (MH^+).

35 **Ejemplo 26**

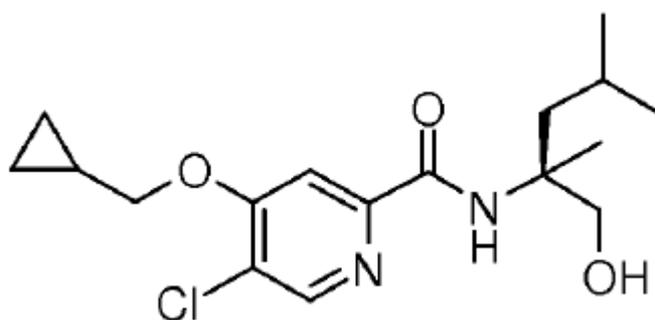
(1-Hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-metil-1-butanol (CAN 10196-30-2) como materiales de partida y se aisló (75 mg, 55 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 313,1322 (MH^+).

Ejemplo 27

(-)-(1-Hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

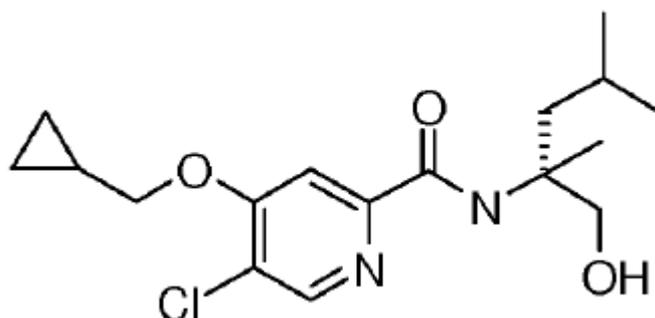


El racemato (Ejemplo 25) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 341,1632 (MH^+). $[\alpha]_D^{20} = 3,0$ (MeOH).

341,1632 (MH^+). $[\alpha]_D^{20} = 3,0$ (MeOH).

Ejemplo 28

(+)-(1-Hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

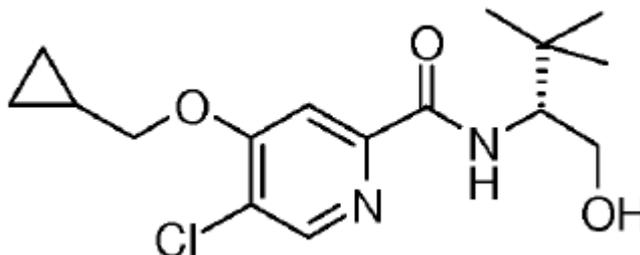


El racemato (Ejemplo 25) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 341,1630 (MH^+). $[\alpha]_D^{20} = +5,2$ (MeOH).

341,1630 (MH^+). $[\alpha]_D^{20} = +5,2$ (MeOH).

Ejemplo 29

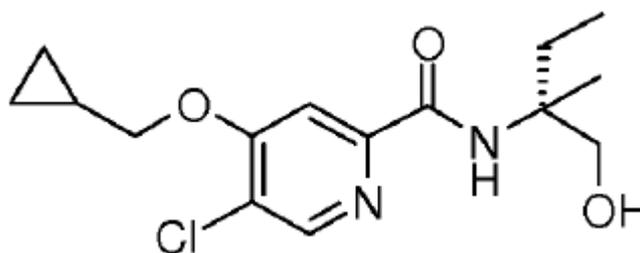
((R)-1-Hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y (2R)-2-amino-3,3-dimetil-1-butanol (CAN 112245-09-7) como materiales de partida y se aisló (80 mg, 80 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 327,1476 (MH^+).

Ejemplo 30

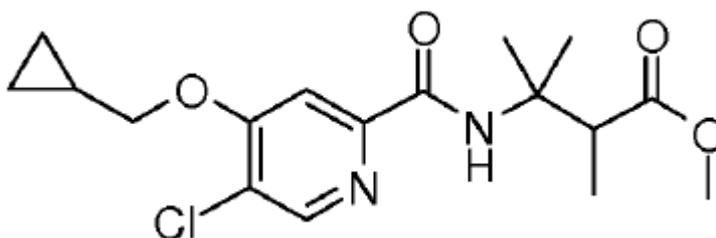
10 (1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido (-)-5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



15 El racemato (Ejemplo 26) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (ChiralPak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 313,1 (MH^+).

Ejemplo 31

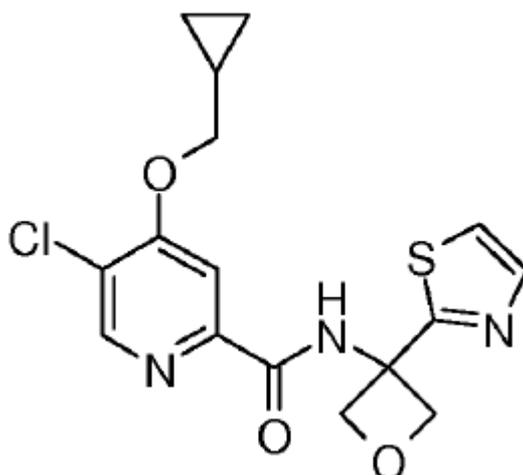
3-([5-Cloro-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]carbonil)amino)-2,3-dimetilbutanoato de metilo



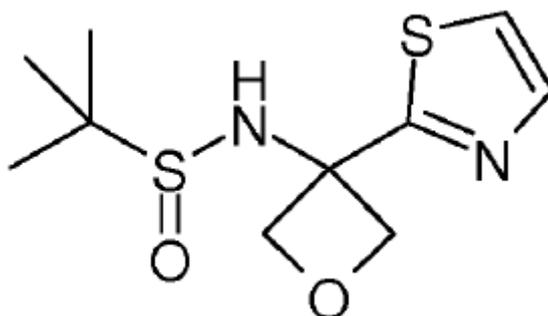
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y éster metílico del ácido 3-amino-2,3-dimetil-butanoico (CAN 89855-37-8) como materiales de partida y se aisló (126 mg, 81 %) como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 355,1427 (MH^+).

Ejemplo 32

(3-Tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



a) (3-Tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 2-metil-propil-2-sulfínico



5

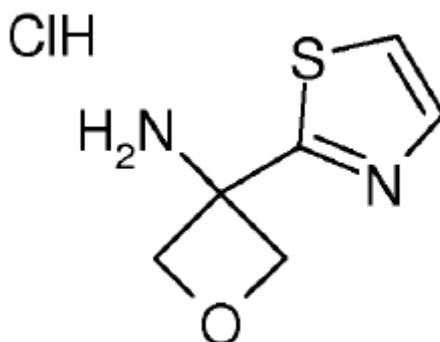
Se añadió gota a gota una solución de *n*-butillitio en hexanos (1,6 M, 2,5 ml, 3,99 mmol) a una solución de tiazol (364 mg, 4,23 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C antes de que se añadiera una solución de 2-metil-*n*-(oxetan-3-iliden)propano-2-sulfina (CAN 1158098-73-7, 500 mg, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) gota a gota a -78 °C. La solución de reacción se agitó durante 30 min adicionales a -78 °C antes de calentarse a 22 °C, y después se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción en bruto se repartió a continuación entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la solución lavada se secó con sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo-hexanos al 40 % en gradiente hasta acetato de etilo al 100 %, después enjuagando con metanol-diclorometano al 10 %) para dar el compuesto del título (495 mg, 67 %). MS (ESI, *m/z*): 261,0 ($M+H^+$).

10

15

20

b) Clorhidrato de 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina



Una solución 4,0 M de ácido clorhídrico (117 μ l, 467 μ mol) en dioxano se añadió a una solución de (3-tiazol-2-il-oxetan-

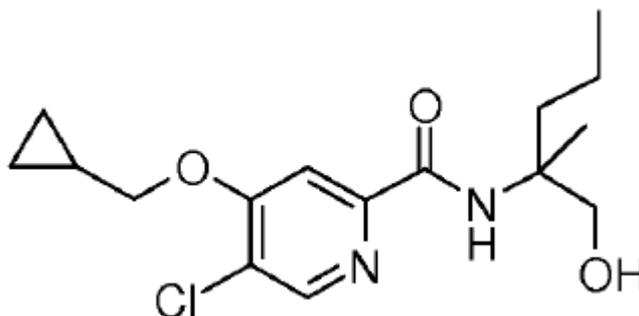
3-il)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (Ejemplo 32a, 81 mg, 311 μmol) en metanol (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos antes de eliminar los disolventes bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se trituró con éter dietílico y se separó por filtración. El sólido se lavó adicionalmente con éter dietílico y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (42 mg, 70 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 157,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) (3-Tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 4a) y 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 32b) como materiales de partida y se aisló (21 mg, 44 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 366,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 33

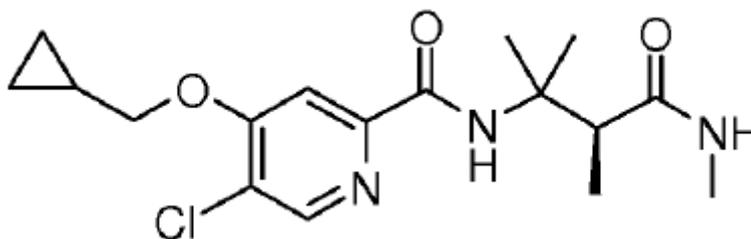
(1-Hidroximetil-1-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico y 2-amino-2-metil-1-pentanol (CAN 13893-61-3) como materiales de partida y se aisló (21 mg, 71 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 327,2 (MH^+).

Ejemplo 34

(-)-(1,1-Dimetil-2-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

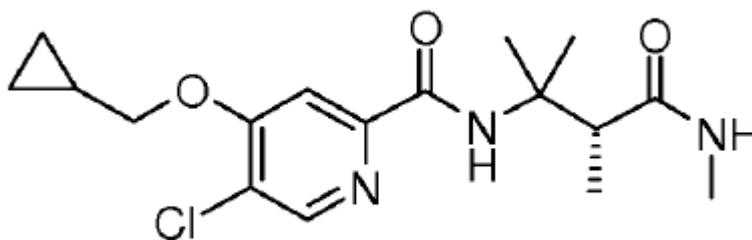


El racemato (Ejemplo 31) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %,

354,1583 (MH^+). $[\alpha]_D^{20} = -7,1$ (MeOH).

Ejemplo 35

(+)-(1,1-Dimetil-2-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

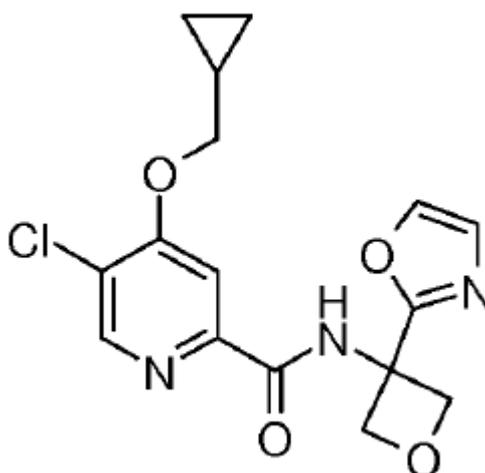


El racemato (Ejemplo 31) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 5

354,1578 (MH^+). $[\alpha]_D^{20} = +10,4$ (MeOH).

Ejemplo 36

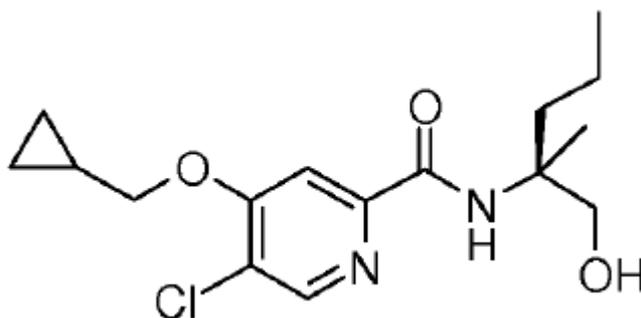
(3-Oxazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



A una solución de oxazol (217 mg, 3,14 mmol) en 8 ml de THF seco bajo argón a temperatura ambiente se añadió $BH_3 \cdot THF$ (3,14 ml, 3,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió a -75 °C, seguido por la adición lenta de BuLi (1,96 ml, 3,14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -75 °C durante 30 minutos y se añadió una solución de 2-metil-N-(oxetan-3-iliden)propano-2-sulfonamida (CAN 1158098-73-7, 0,5 g, 2,85 mmol) en 4 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 30 minutos, después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó por adición de 1 ml de una solución acuosa de cloruro de amoníaco 7 N y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo. El material bruto se utilizó sin ninguna purificación adicional. A una solución del aceite bruto anterior (697 mg, 2,85 mmol) en metanol (9 ml) enfriado a 0 °C se añadió una solución 4,0 M de ácido clorhídrico en dioxano (2,14 ml, 8,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en éter dietílico y se formó un precipitado. La suspensión se almacenó en la nevera durante 2 horas y, después, el precipitado se recogió por filtración. El sólido recogido se secó a alto vacío durante 2 horas para dar un sólido amarillo en bruto que se usó sin ninguna purificación. El sólido bruto se usó para sintetizar el compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 4a) como material de partida y se pudo aislar (15 mg, 39 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 350,5 ($M+H^+$). 15

Ejemplo 37

(-)-(1-Hidroximetil-1-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

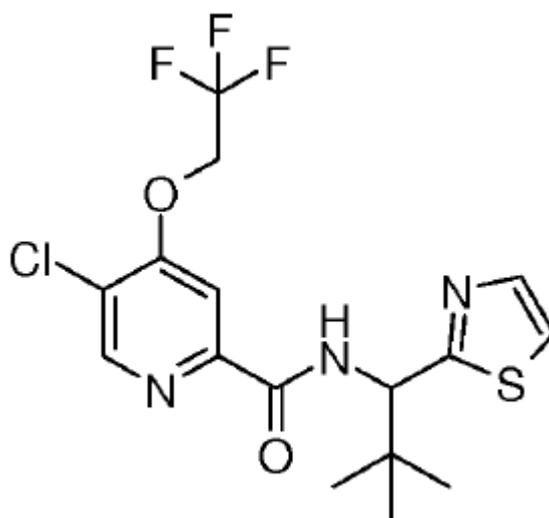


El racemato (Ejemplo 33) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 327,2 (MH^+).

5

Ejemplo 38

(2,2-Dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



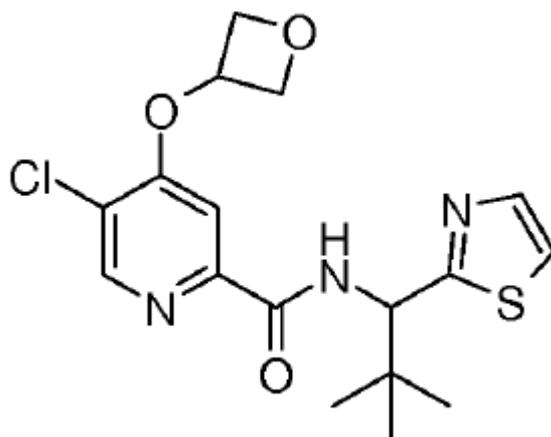
10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c) y 2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propilamina (CAN 1247122-26-4) como materiales de partida y se aisló (72 mg, 51 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 408,3 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 39

(2,2-Dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico

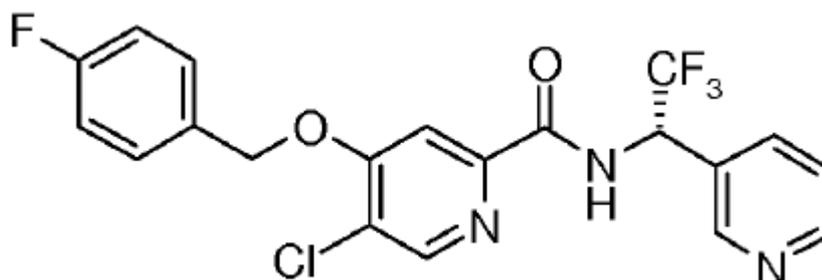


20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 23a) y 2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propilamina (CAN 1247122-26-4) como materiales de partida y se aisló (21,6 mg, 37 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 382,3 ($M+H^+$).

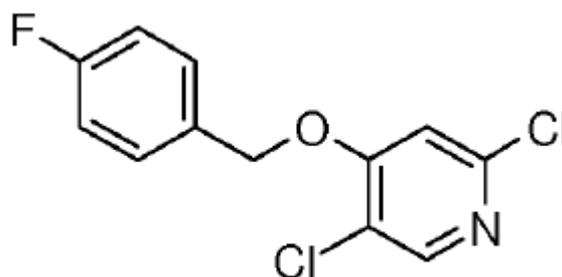
5 Ejemplo 40

((S)-2,2,2-Tifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico



10

a) 2,5-Dicloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridina

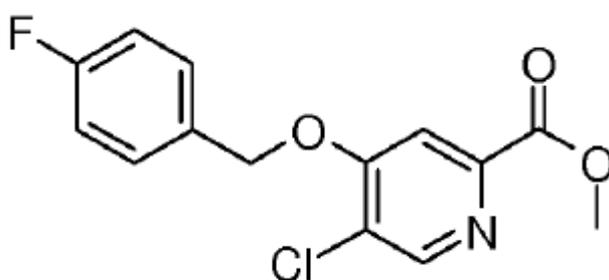


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12a usando 2,5-dicloro-4-piridinol (CAN 847664-65-7) y 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno (CAN 459-46-1) como de materiales de partida y se aisló (1,03 g, 62 %) como un sólido blanco; LC-MS (área del pico UV, m/z) 98,6 %, 272,0040 (MH^+).

20

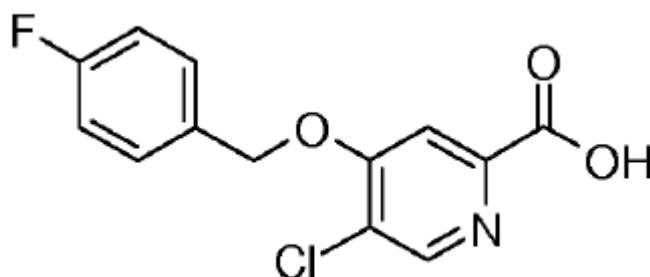
b) Éster metílico del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico



25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12b usando 2,5-dicloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridina como material de partida y se aisló (0,72 g, 64 %) como un sólido blanco; LC-MS (área del pico UV, m/z) 100 %, 296,0491 (MH^+).

c) Ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico



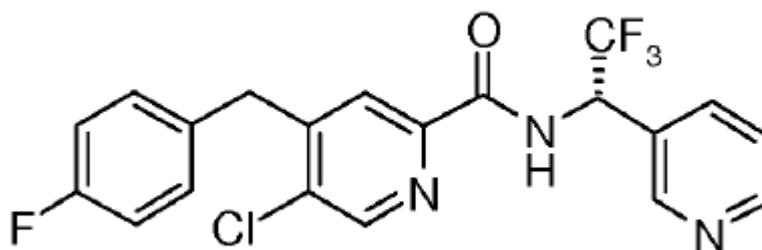
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12c usando éster metílico del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico como material de partida y se aisló (0,127 g, 67 %) como un sólido blanco; MS (ESI, *m/z*): 280,1 (M-H⁻).

d) ((S)-2,2,2-Trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de (αS)-α-(trifluorometil)-3-piridinmetanamina (1:1) (CAN 749839-26-7) como materiales de partida y se aisló (26 mg, 83 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, *m/z*): 440,3 (MH⁺).

Ejemplo 41

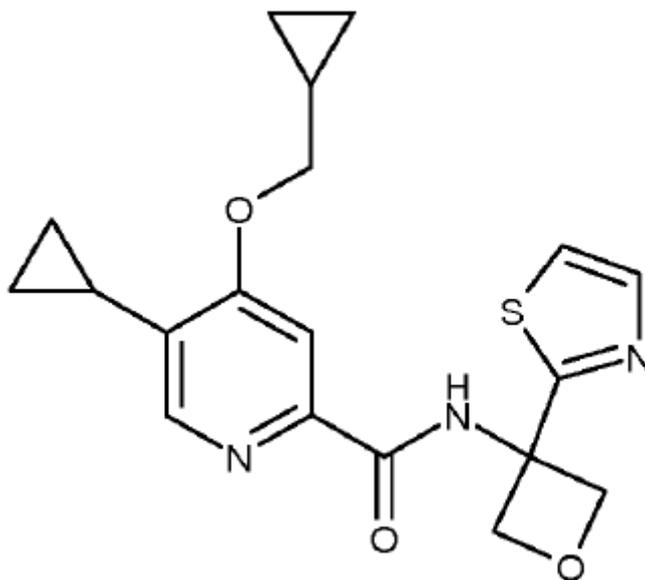
15 **((S)-2,2,2-Trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico**



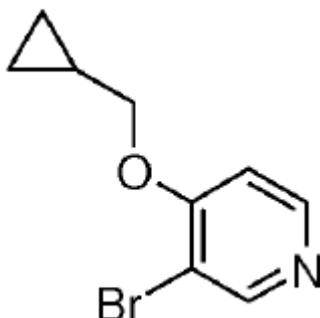
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 12d usando ácido 5-cloro-4-(4-fluorobencil)-piridin-2-carboxílico y clorhidrato de (αS)-α-(trifluorometil)-3-piridinmetanamina (1:1) (CAN 749839-26-7) como materiales de partida y se aisló (23 mg, 71 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, *m/z*): 424,2 (MH⁺).

Ejemplo 42

25 **(3-Tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



a) 3-Bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridina

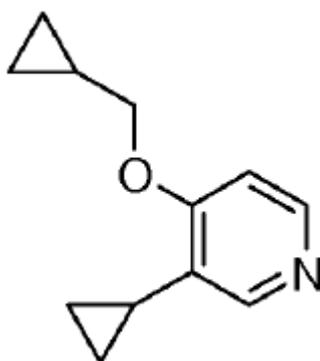


5

A una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1, 5 g, 26,0 mmol) en DMF seco (60 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 1,97 g, 27,3 mmol) e hidruro de sodio al 60 % (1,09 g, 27,3 mmol) por porciones. La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que dejó de generarse gas. La mezcla de reacción se agitó entonces a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó por adición de agua y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se extrajo con solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (5,8 g, 98 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 228,1 ($M+H^+$).

15

b) 3-Ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridina

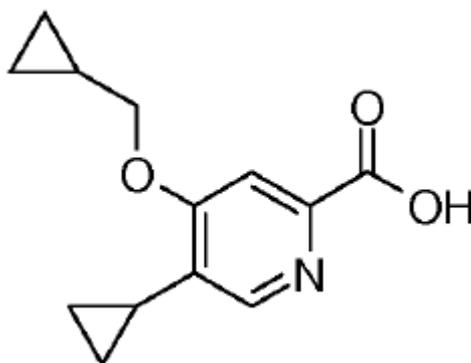


20

A una solución de 3-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridina (Ejemplo 42a, 4,1 g, 18,0 mmol) en una mezcla de tolueno (55 ml) y agua (6,5 ml) se añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (CAN 1065010-87-8, 2,79 g, 18,9 mmol), acetato

de paladio(II) (80,7 mg, 360 μ mol), butildi-1-adamantilfosfina (CAN 321921-71-5, 193 mg, 539 μ mol) y carbonato de cesio (14,6 g, 44,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se vertió en un embudo de decantación, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El crudo se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/(solución al 3 % de trietilamina en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,67 g, 78,5 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 190,3 ($M+H^+$).

10 c) Ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



15 A una solución de N,N-dimetiletanolamina (CAN 108-01-0, 2,372 g, 3,08 ml, 30,6 mmol) en hexano enfriado a -15 °C bajo una atmósfera de argón se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (38,2 ml, 61,1 mmol). La reacción se agitó a -15 °C durante 20 minutos y después se enfrió hasta -78 °C antes de la adición de 3-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxipiridina (Ejemplo 42b, 2,314 g, 12,2 mmol). La reacción se agitó 1 hora a -78 °C seguido por la adición de dióxido de carbono (2,09 g, 47,6 mmol) (microesferas de un dispensador de hielo seco) a la mezcla. Se formó un precipitado blanco y la reacción se calentó lentamente hasta -20 °C. La reacción se inactivó con agua, se agitó durante 5 minutos y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se extrajo con 19 ml de una solución acuosa 2,0 M de ácido clorhídrico. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo. El aceite anterior se disolvió en dietiléter, lo que dio un precipitado blanco. La suspensión se almacenó a 0 °C durante 1 hora y la solución se separó del sólido blanco. El sólido blanco se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (815 mg, 66 %). MS (ESI, m/z): 234,2 ($M+H^+$).

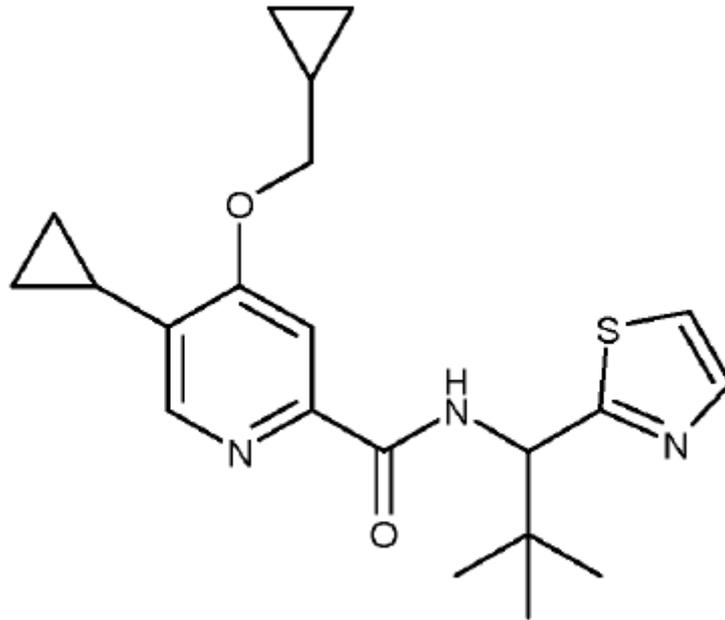
25 d) (3-Tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxipiridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y clorhidrato de 3-(tiazol-2-il)oxetan-3-amina (Ejemplo 32b) como materiales de partida y se aisló (16 mg, 29 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 372,2 ($M+H^+$).

30

Ejemplo 43

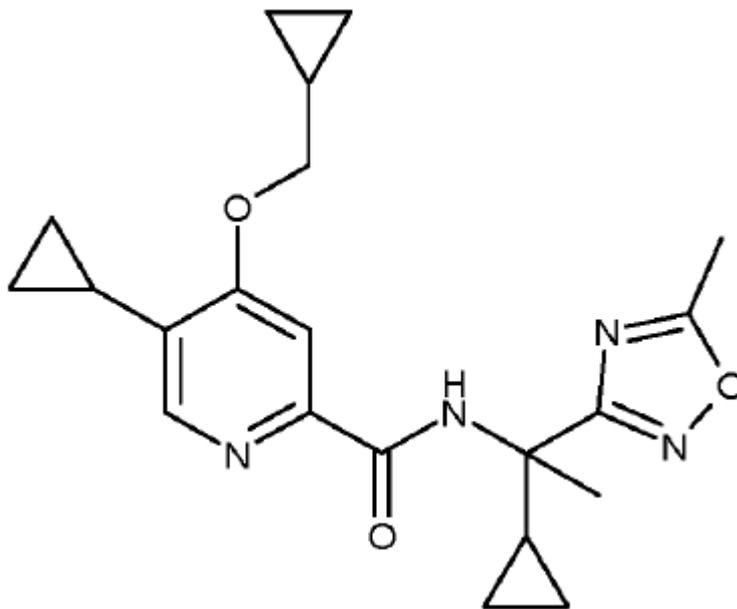
(2,2-Dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y 2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propilamina (CAN 1247122-26-4) como materiales de partida y se aisló (15 mg, 26 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 386,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 44

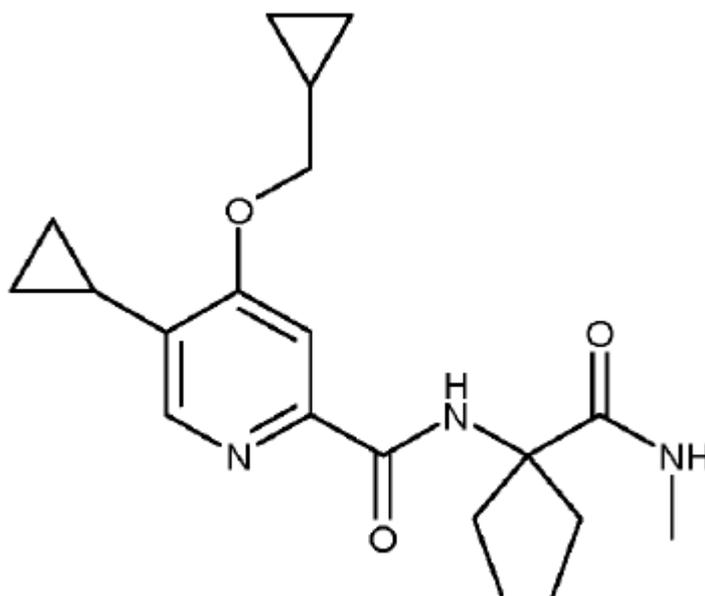
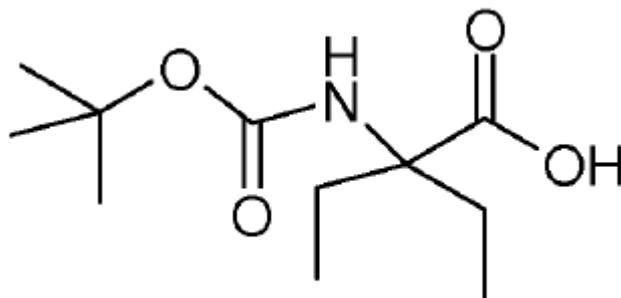
10 **[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido-5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y se aisló (13 mg, 23 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 383,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 45

20 **(1-Etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

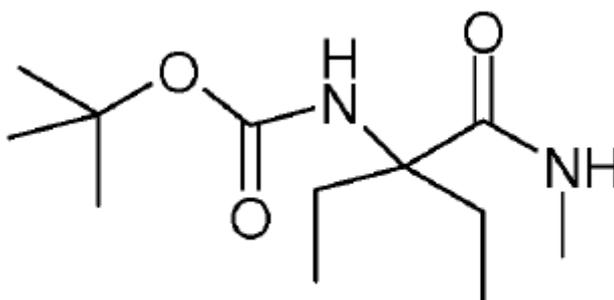
a) Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil-amino)-2-etilbutanoico

5

Se combinó ácido 3-aminopentano-3-carboxílico (CAN 2566-29-2, 2,0 g, 15,3 mmol) con dioxano (100 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio (22,7 ml, 22,7 mmol, 1 N) a 0 °C en 10 minutos para dar una solución incolora. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (CAN 24424-99-5, 6,7 g, 30,9 mmol) en tres porciones. La reacción se agitó durante 30 minutos para dar una suspensión incolora. A continuación se añadió dioxano (30 ml) (usando menos disolvente, se obtuvo una suspensión espesa) y la mezcla se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un volumen de 50 ml y se vertió en 200 ml de agua. A continuación, la mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fases acuosas se combinaron, se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el producto (1, g, 28 %).

10

15

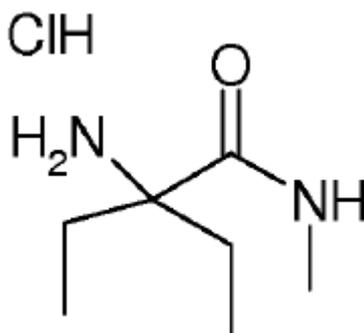
b) 3-(Metilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

20

Una mezcla de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil-amino)-2-etilbutanoico (Ejemplo 45a, 400 mg, 2 mmol), HBTU (CAN 94790-37-1, 1,3 g, 3 mmol) y trietilamina (0,7 g, 7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos, después se añadió clorhidrato de metanamina (CAN 593-51-1, 260 mg, 6 mmol) a la mezcla y la solución se agitó durante la noche.

Después de esto, la solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), la fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x ml) y salmuera (60 ml), y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto (0,18 g, 45 %) obtenido como un sólido de color amarillo claro se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

5 c) Clorhidrato de 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida



10 Una mezcla de 3-(metilcarbamoil)pentan-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,74 mmol) en 10 ml de clorhidrato saturado en acetato de etilo se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la solución se evaporó hasta sequedad para obtener el producto (80 mg, 75 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI, m/z): 145,2 ($M+H^+$).

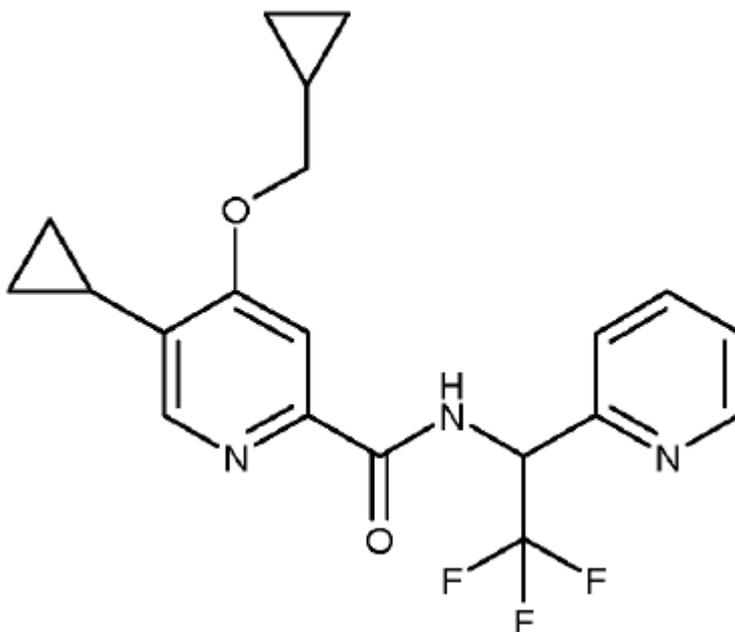
d) (1-Etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y clorhidrato de 2-amino-2-etil-N-metil-butiramida (Ejemplo 45c) como materiales de partida y se aisló (23 mg, 71 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 360,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 46

20

(2,2,2-Trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

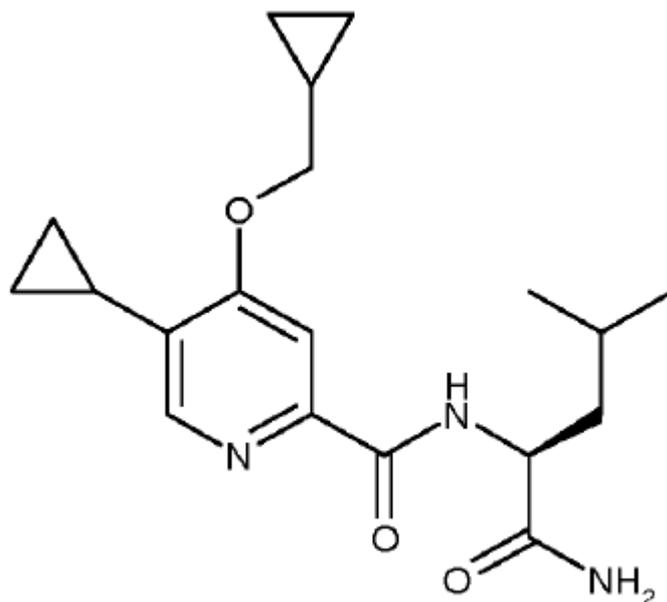


25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y 2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etilamina (CAN 503173-14-6) como materiales de partida y se aisló (17,2 mg, 29 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 392,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 47

30

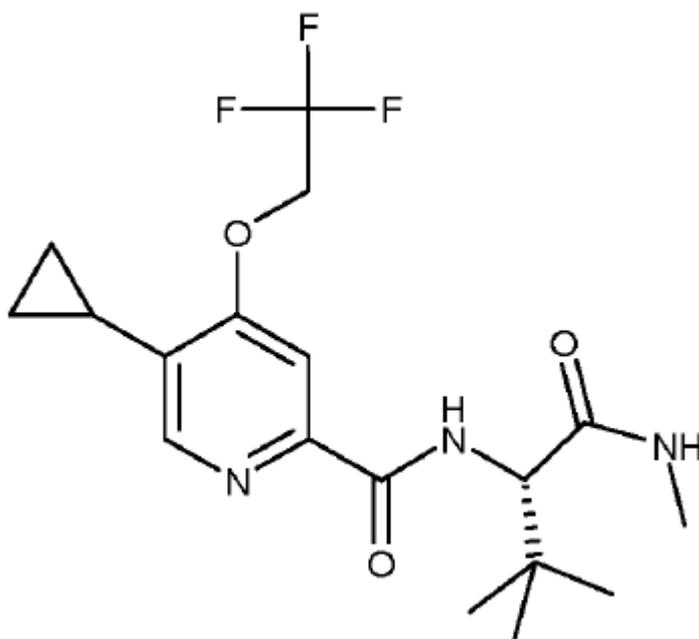
((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico



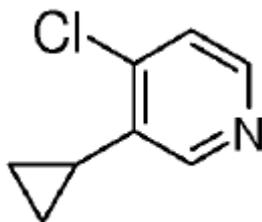
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y amida del ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (CAN 687-51-4) como materiales de partida y se aisló (10,5 mg, 20 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 346,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 48

10 **((S)-2,2-Dimetil-1-metilcarbamoyl-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**

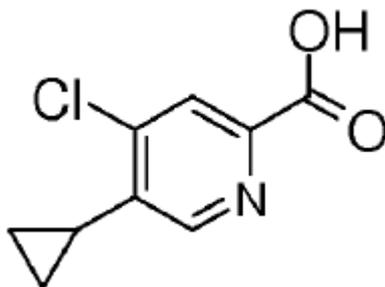


15 a) 4-Cloro-3-ciclopropil-piridina



5 A una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1, 4 g, 20,8 mmol) en una mezcla de tolueno (72 ml) y agua (8,5 ml) bajo atmósfera de argón se añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (3,23 g, 21,8 mmol), acetato de paladio(II) (93,3 mg, 416 μ mol), butildi-1-adamantilfosfina (224 mg, 624 μ mol) y carbonato de cesio (16,9 g, 52,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 115 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se vertió en un embudo de decantación, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1,0 M. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/(solución al 3 % de trietilamina en acetato de etilo) para dar el producto del título (2,39 g, 75 %) como un líquido amarillo. MS (ESI, m/z): 154,0 ($M+H^+$).

10 b) Ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



15

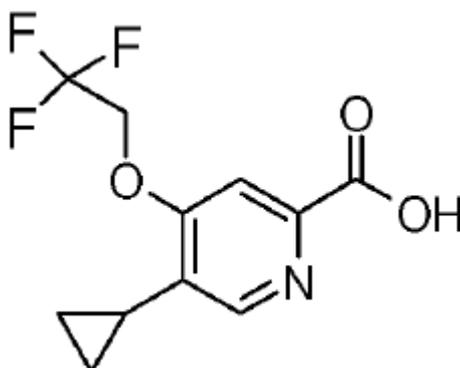
A una solución de N,N-dimetiletanolamina (CAN 108-01-0, 1,89 g, 2,13 ml, 21,2 mmol) en hexano seco (40 ml) bajo una atmósfera de argón a -15 °C se añadió lentamente BuLi 1,6 M en hexano (26,4 ml, 42,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 15 minutos, después la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de una solución de 4-cloro-3-ciclopropilpiridina (Ejemplo 48a, 1,3 g, 8,46 mmol) en tolueno seco (9 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora, seguido de la adición de dióxido de carbono (3,72 g, 84,6 mmol) (microesferas de un dispensador de hielo seco) a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -15 °C y se mantuvo a -15 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó por adición de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con solución acuosa de ácido clorhídrico 4,0 M (21,2 ml, 84,6 mmol). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para dar un aceite amarillo. El aceite anterior se disolvió en dietiléter, lo que dio una suspensión blanca. La suspensión se mantuvo a 0 °C durante varias horas. El precipitado se recogió por filtración, se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (886 mg, 53 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 196,0 ($M+H^+$).

20

25

30

c) Ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



35

A una solución de ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48b, 680 mg, 3,44 mmol) se añadieron 2,2,2-

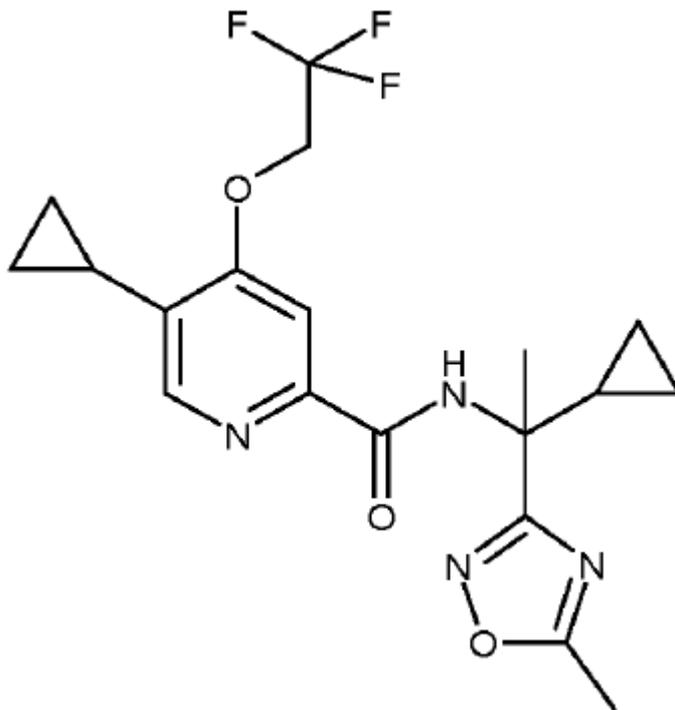
trifluoroetanol (CAN 75-89-8, 1,03 g, 746 μ l, 10,3 mmol) e hidruro de sodio al 60 % (551 mg, 13,8 mmol) por porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agitó a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. La mezcla se extrajo con una solución acuosa 4,0 M de ácido clorhídrico (6,88 ml, 27,5 mmol). Se recogió la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (420 mg, 47 %) como un sólido marrón claro. MS (ESI, m/z): 260,2 ($M-H^+$).

d) ((S)-2,2-Dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y (S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida y se aisló (115 mg, 52 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 388,5 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 49

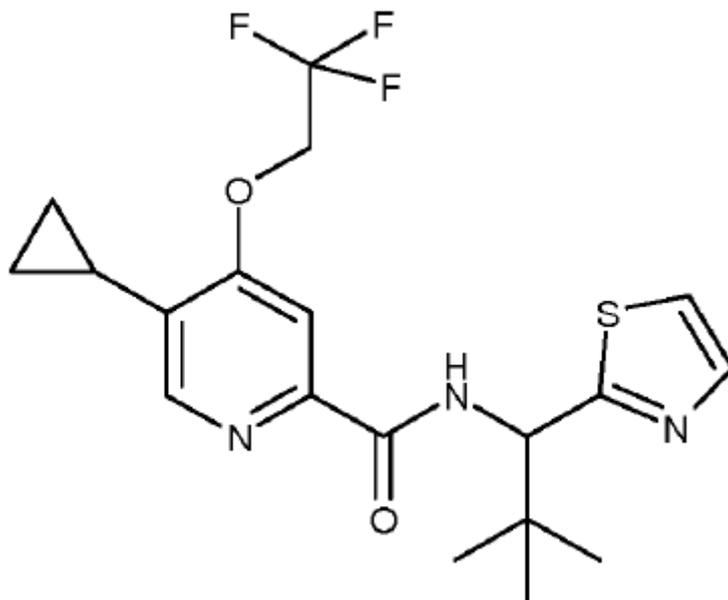
[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 115536-64-3) como materiales de partida y se aisló (190 mg, 27 %) como aceite amarillo claro; MS (ESI, m/z): 411,0 ($M+H^+$).

25 Ejemplo 50

(2,2-Dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

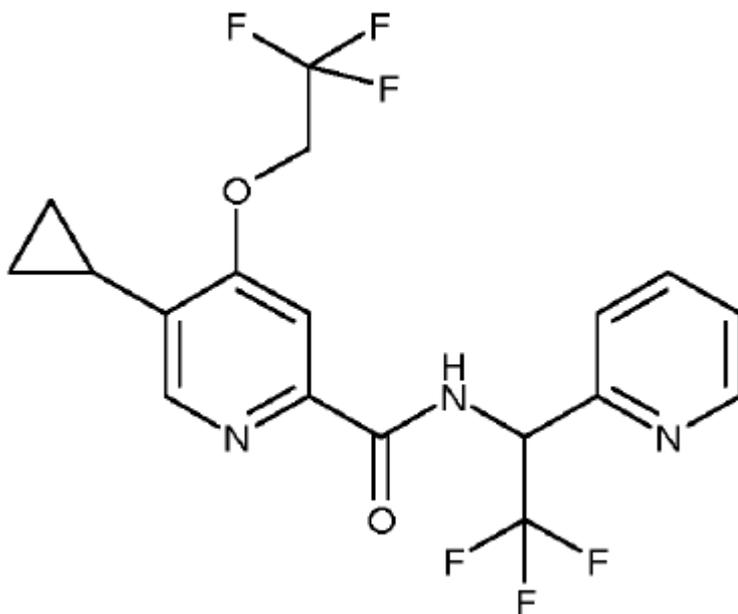


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-
 5 etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propilamina (CAN 1247122-26-4) como materiales de
 partida y se aisló (15 mg, 32 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 414,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 51

10

(2,2,2-Trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



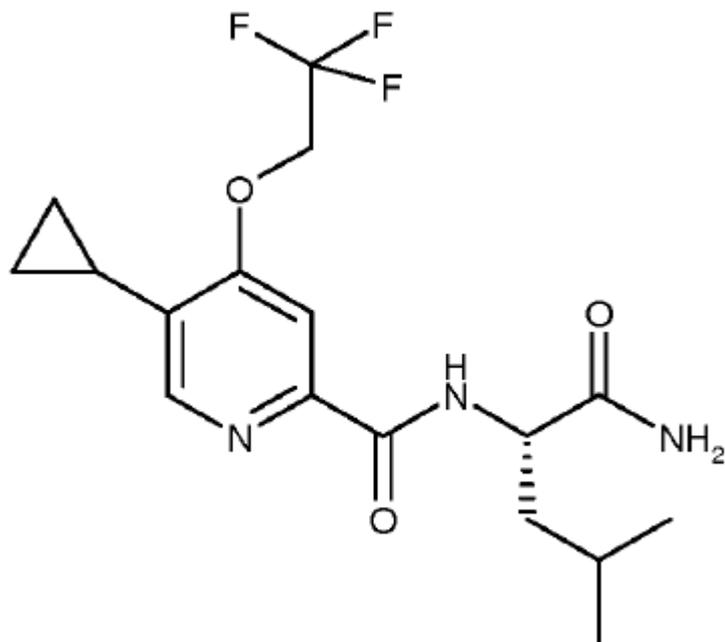
15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-
 etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etilamina (CAN 503173-14-6) como materiales de
 partida y se aisló (17 mg, 26 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 420,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 52

20

((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

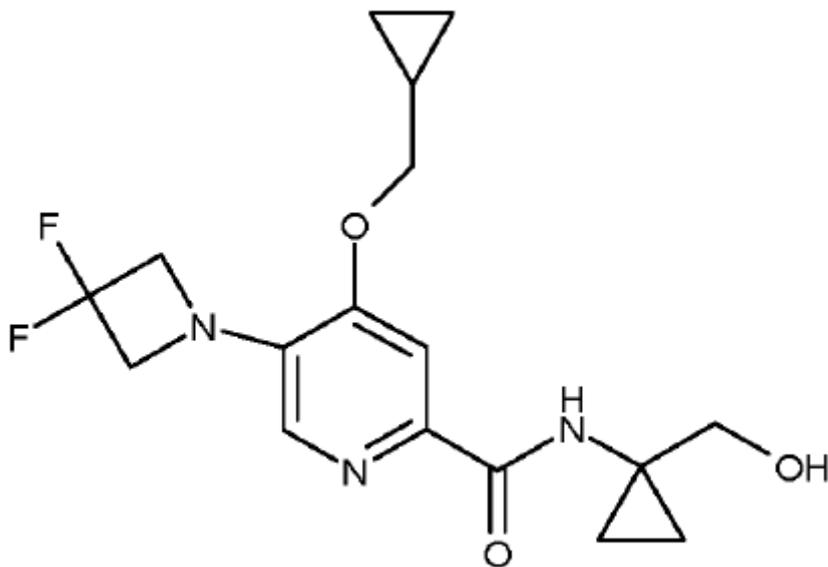


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-
 5 etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y amida del ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico (CAN 687-51-4) como
 materiales de partida y se aisló (13,5 mg, 24 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 374,0 ($M+H^+$).

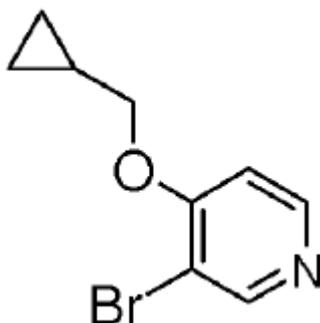
Ejemplo 53

10

(1-Hidroximetil-ciclopropil)-amida del ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

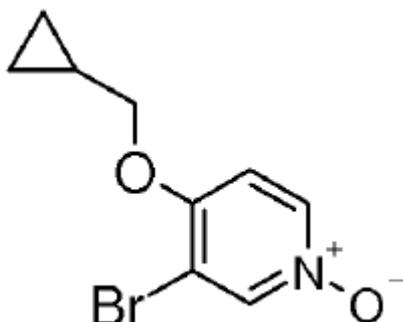


a) 3-Bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridina



5 A una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1, 8 g, 41,6 mmol) en DMF seco (100 ml) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadieron ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 3,15 g, 3,45 ml, 43,6 mmol) e hidruro de sodio al 60 % (1,75 g, 43,6 mmol) en porciones. La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que dejó de generarse gas. La mezcla de reacción se agitó luego a 100 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por adición de agua. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1,0 M. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (8,25 g, 87 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 228,2 ($M+H^+$).

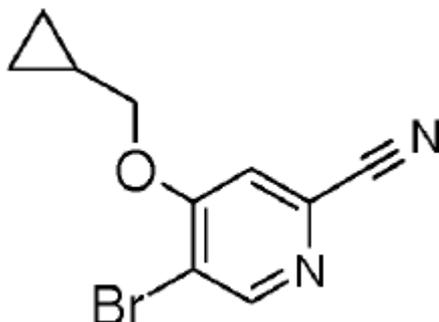
10 b) 1-Óxido de 3-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridina



15

A una solución de 3-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridina (Ejemplo 53a, 1 g, 4,38 mmol) en diclorometano se añadió ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico (1,47 g, 6,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de diclorometano y se extrajo con 75 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (954 mg, 89 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 244,2 ($M+H^+$).

20 c) 5-Bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonitrilo

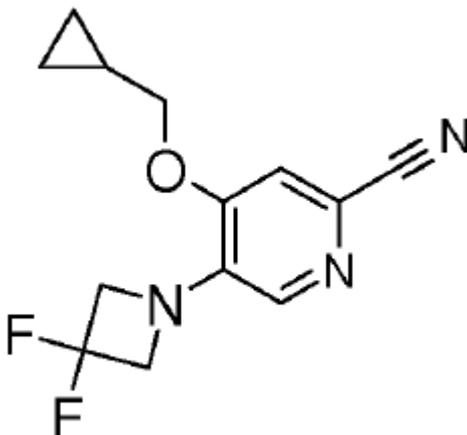


25 En un matraz piriforme de 100 ml, se combinó 1-óxido de 3-bromo-4-ciclopropilmetoxipiridina (Ejemplo 53b, 954 mg, 3,91 mmol) con diclorometano (15 ml) para dar una suspensión blanca y se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (485 mg, 611 μ l, 4,89 mmol) gota a gota, seguido por la adición de cloruro de dimetilcarbámico (525 mg, 448 μ l, 4,89 mmol). Después de 15 minutos, la suspensión blanca se había convertido en una solución amarilla y la mezcla de reacción se

30

agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato de sodio (3 ml) mientras se agitaba. La mezcla se vertió en diclorometano y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (301 mg, 30 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 253,0 ($M+H^+$).

d) 4-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonitrilo



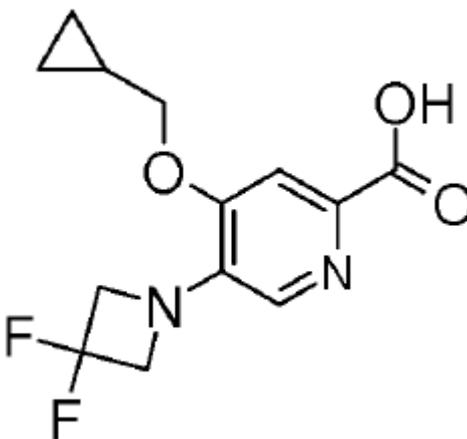
10

A una solución de 5-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 53c, 150 mg, 593 μ mol) en tolueno seco (3,95 ml) bajo una atmósfera de argón en un vial de microondas se añadió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7, 84,4 mg, 652 μ mol), acetato de paladio(II) (13,3 mg, 59,3 μ mol), BINAP (36,9 mg, 59,3 μ mol) y carbonato de cesio (386 mg, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 45 minutos bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1,0 M. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (157 mg, 79 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 266,2 ($M+H^+$).

15

20

e) Ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico



25

En un vial de microondas se combinó 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 53d, 125 mg, 471 μ mol) con etanol (1,4 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 4,0 M (648 μ l, 2,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 15 ml de acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 7 M de ácido clorhídrico (1 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (132 mg, 49 %) como un sólido blanco que se usó en bruto sin purificación adicional. MS (ESI, m/z): 285,2 ($M+H^+$).

30

f) (1-Hidroxiometil-ciclopropil)-amida del ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico

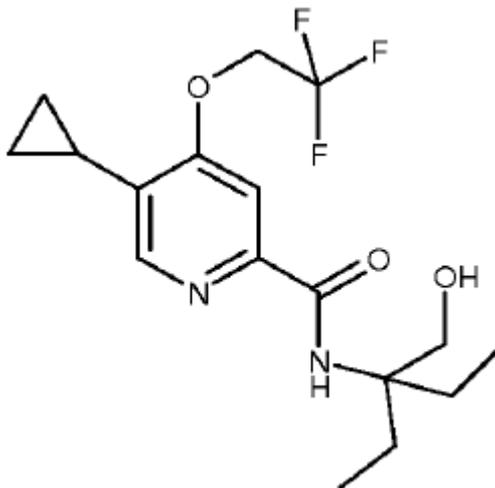
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 53e) y (1-aminociclopropil)metanol CAN 107017-72-1) como materiales de

35

partida y se aisló (85 mg, 51 %) como un sólido ceroso; MS (ESI, m/z): 354,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 54

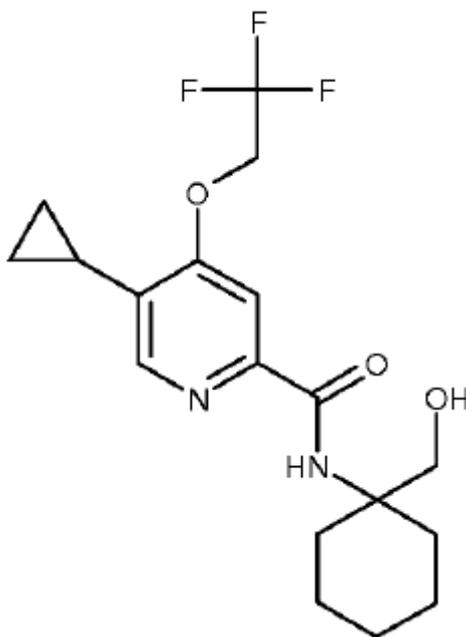
5 (1-Etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



10 A una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c, 20 mg, 77 μ mol) en DMF (1,5 ml) se añadió HATU (32 mg, 84 μ mol) y DIPEA (15 μ l, 84 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido por la adición de 2-amino-2-etilbutan-1-ol (CAN 19792-52-0, 10 mg, 84 μ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en 15 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución se extrajo tres veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (16 mg, 58 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 361,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 55

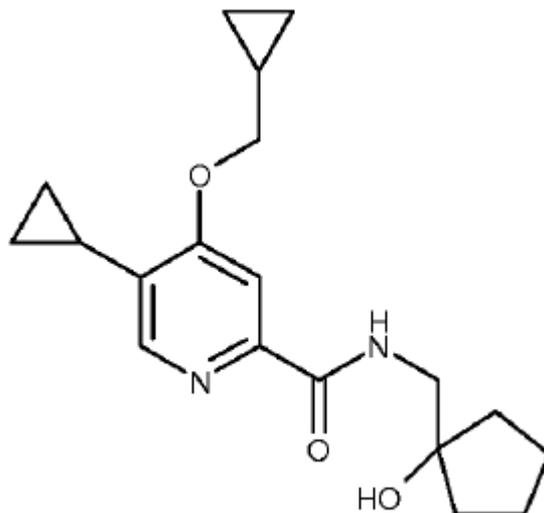
20 (1-Hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 54 usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y (1-aminociclohexil)metanol (CAN 4313-56-8) como materiales de partida y se aisló (55 mg, 53 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 373,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 56**(1-Hidroxi-ciclopentilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

5

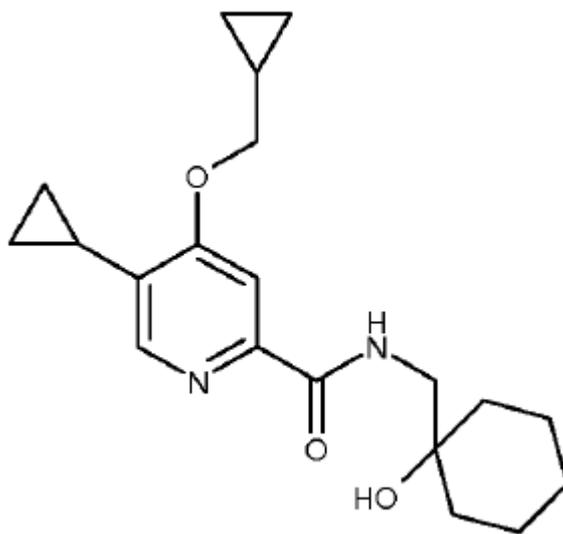


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 54 usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y clorhidrato de 1-(aminometil)ciclopentanol (CAN 76066-27-8) como materiales de partida y se aisló (71 mg, 63 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 331,0 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 57**(1-Hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

15

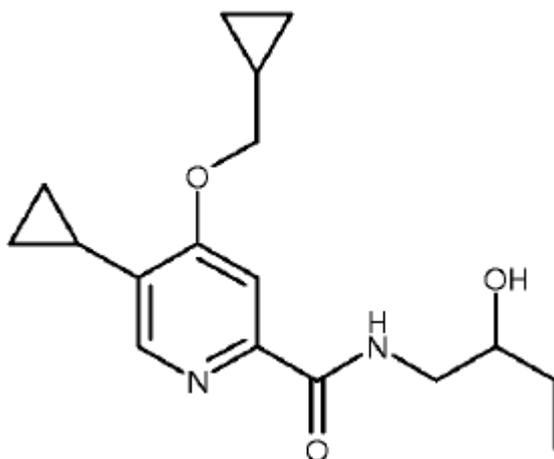


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 54 usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y clorhidrato de 1-(aminometil)ciclohexanol (CAN 19968-85-5) como materiales de partida y se aisló (70,5 mg, 58 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 345,1 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 58**(2-Hidroxi-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**

25

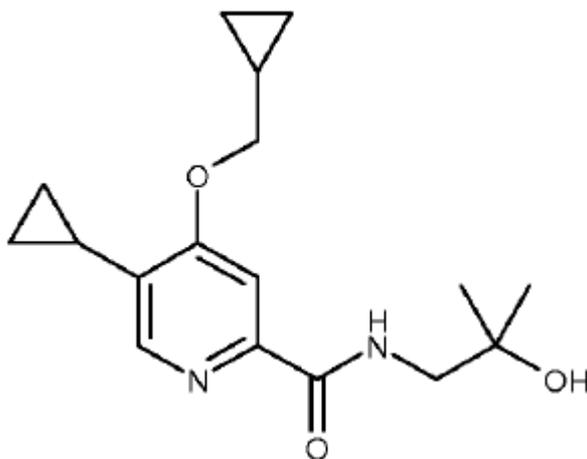


5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 54 usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y 1-aminobutan-2-ol (CAN 13552-21-1) como materiales de partida y se aisló (65 mg, 32 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 305,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 59

10

(2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico

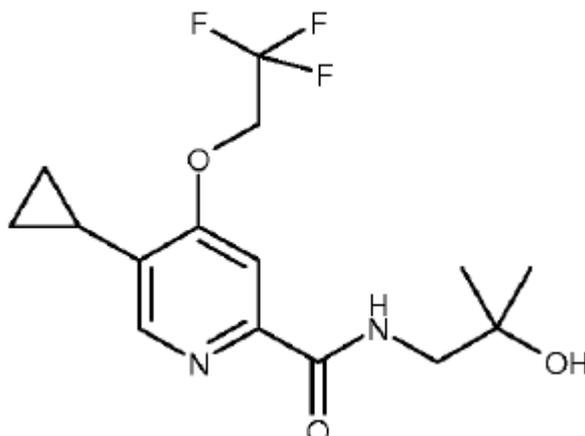


15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 54 usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (CAN 2854-16-2) como materiales de partida y se aisló (59 mg, 65 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 305,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 60

20

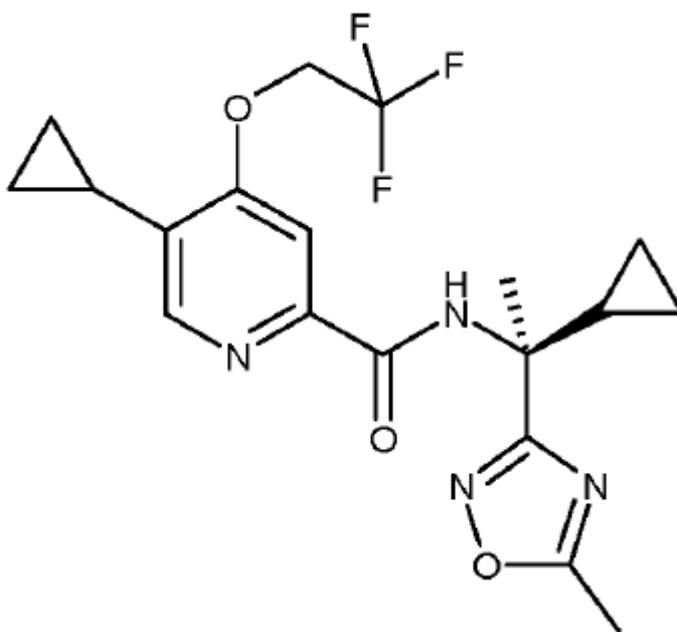
(2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-
 10 etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (CAN 2854-16-2) como materiales de partida y se
 aisló (28 mg, 34 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 333,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 61

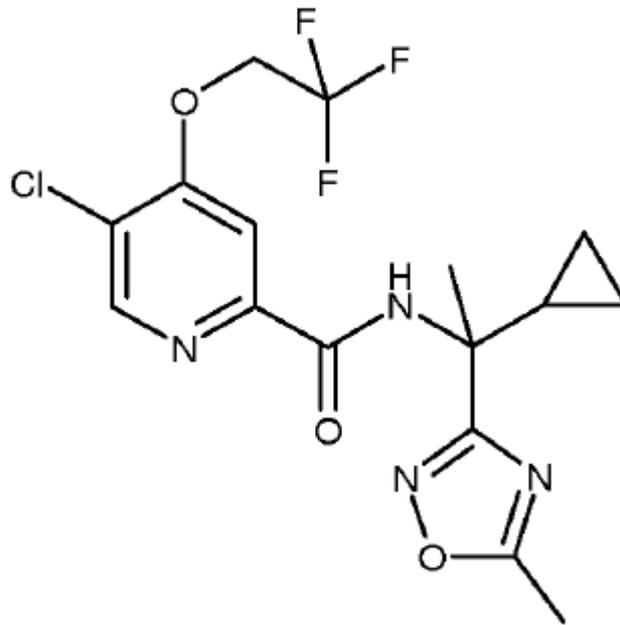
10 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-
 carboxílico (enantiómero A)



15 El racemato (Ejemplo 49) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD,
 isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS
 (ESI, m/z): 411,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 62

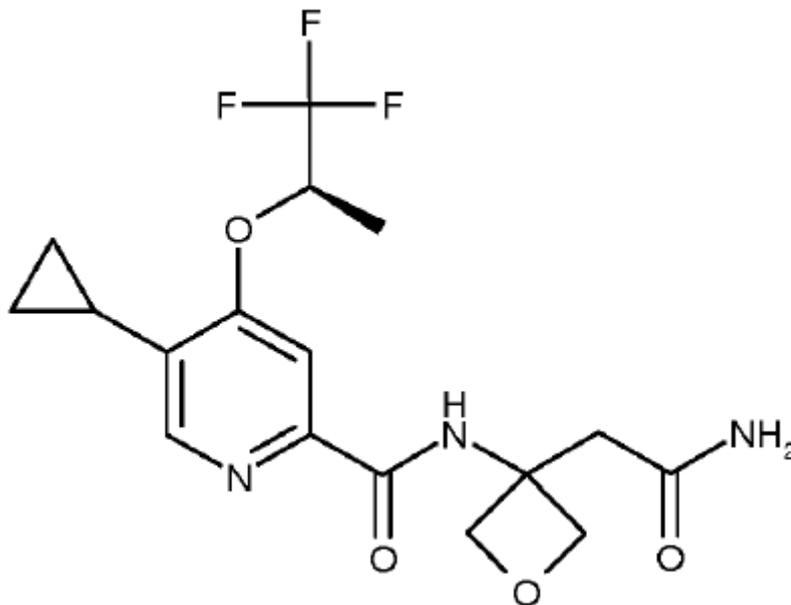
20 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-
 carboxílico



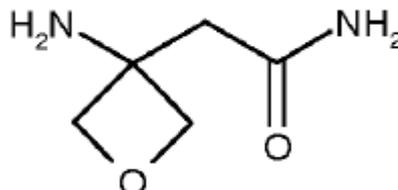
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 24d usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 115536-64-3) como materiales de partida y se aisló (27,7 mg, 35 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 405,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 63

10 (3-Carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

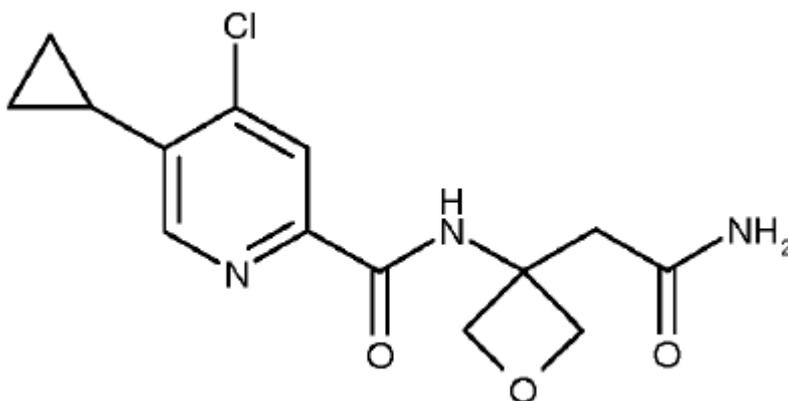


15 a) 2-(3-Amino-oxetan-3-il)-acetamida



5 A un tubo de microondas se añadió 2-(3-aminoxetan-3-il)acetato de etilo (CAN 1207175-54-9, 400 mg, 2,51 mmol) seguido de tolueno (8,0 ml) e hidróxido amónico al 25 % (7,2 g, 8,0 ml, 51,4 mmol). El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se sometió a destilación azeotrópica varias veces con 20 ml de tolueno. El sólido bruto se secó a alto vacío a 40 °C hasta sequedad para producir el compuesto del título (290 mg, 89 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 131,1 ($M+H^+$).

10 b) (3-Carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



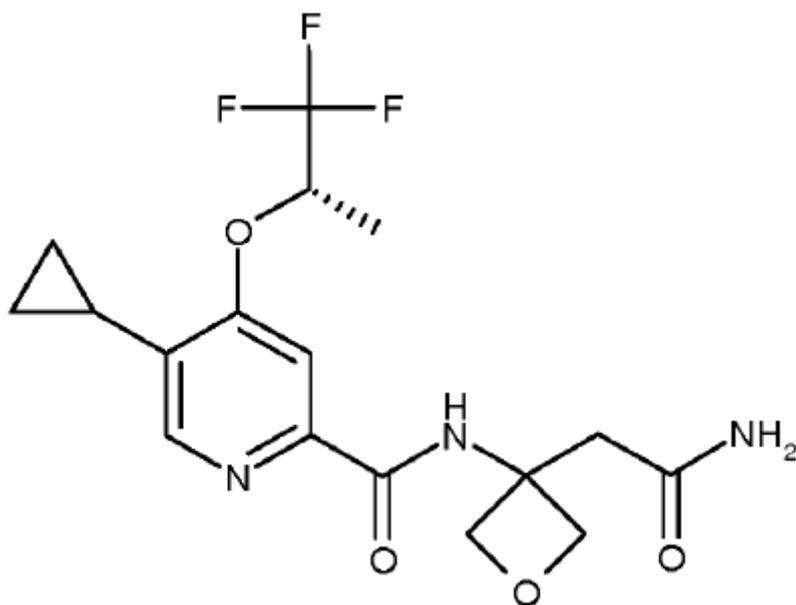
15 A una solución de ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48b, 200 mg, 1,01 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadieron TBTU (357 mg, 1,11 mmol) y DIEA (654 mg, 866 μ l, 5,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió 2-(3-aminoxetan-3-il)acetamida (158 mg, 1,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano para producir el compuesto del título (80 mg, 26 %) como un sólido amarillo. MS (ESI, m/z): 310,0 ($M+H^+$).

20 c) (3-Carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

25 A una solución de (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 63b, 40 mg, 129 μ mol) en DMF seco (1,5 ml) en un vial de microondas se añadieron (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAN 17628-73-8, 42,1 mg, 258 μ mol) e hidruro de sodio al 60 % (15,5 mg, 387 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos bajo radiación de microondas. La reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento para producir el compuesto del título (3,5 mg, 7,0 %) como un sólido gris. MS (ESI, m/z): 388,0 ($M+H^+$).

30 Ejemplo 64

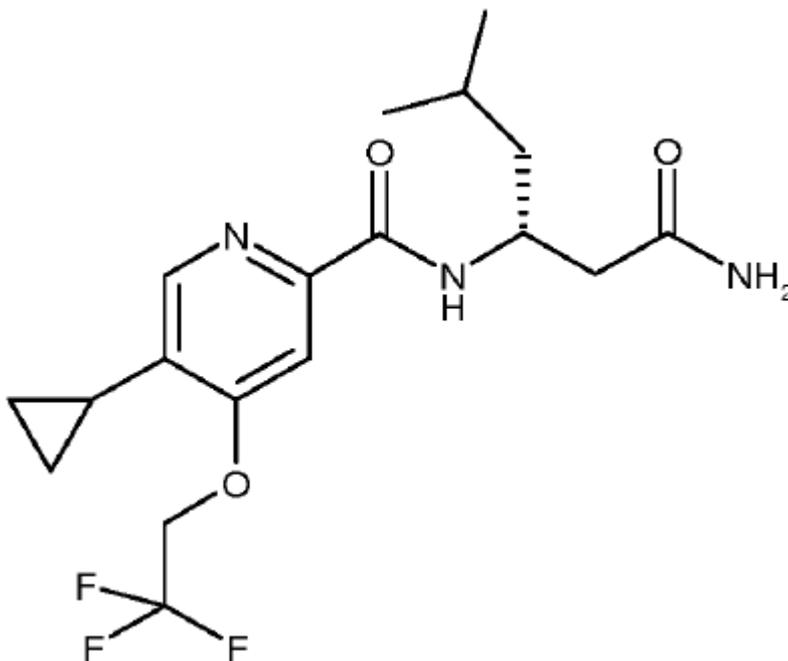
(3-Carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63c usando (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 63b) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAN 3539-97-7) como materiales de partida y se aisló (9 mg, 18 %) como un sólido de color marrón claro; MS (ESI, m/z): 388,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 65

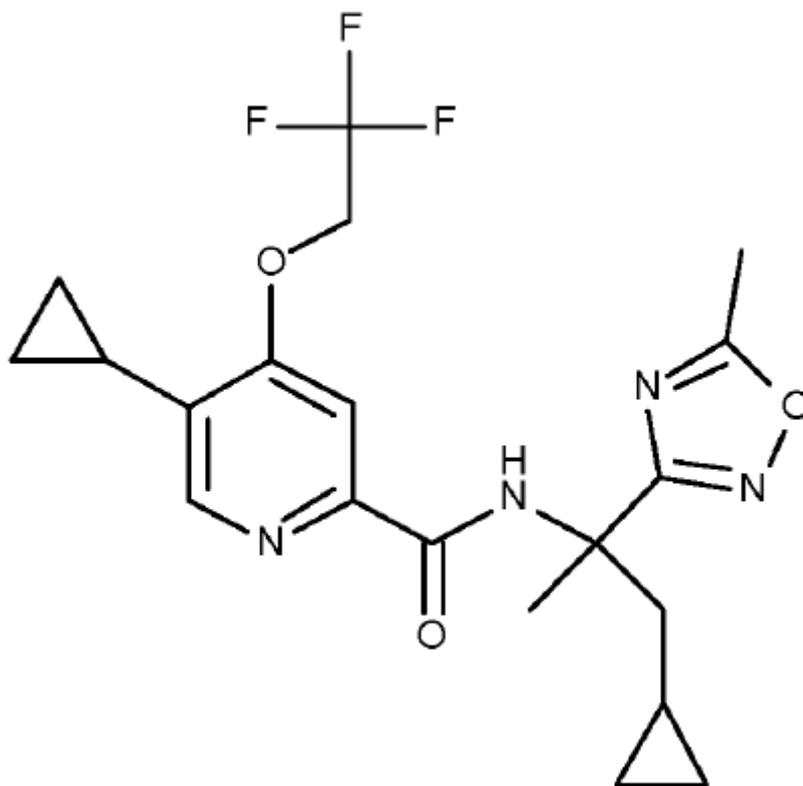
10 (1-Carbamoilmetil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y clorhidrato de 3-amino-5-metilhexanamida (CAN 93169-29-0) como materiales de partida para producir la mezcla de racemato. El racemato se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,0 ($M+H^+$).

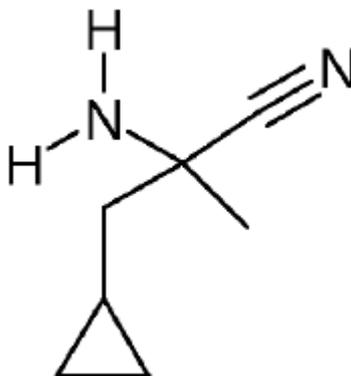
20 **Ejemplo 66**

[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)



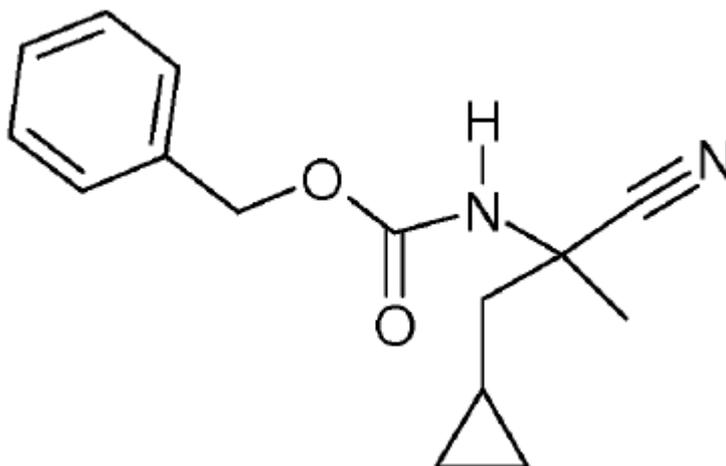
5

a) 2-Amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo



10 A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador se añadió sulfato de magnesio (4,33 g, 35,9 mmol), cianuro de sodio (3,52 g, 71,9 mmol) y cloruro amónico (1,92 g, 35,9 mmol). Los sólidos se suspendieron en una solución de amoníaco 7,0 M en metanol (30,8 ml, 216 mmol) a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se añadió 1-ciclopropilpropan-2-ona (CAN 4160-75-2, 8,3 g, 71,9 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La suspensión resultante de las sales inorgánicas y del producto se diluyó con *tert*-butilmetiléter y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este proceso se repitió tres veces antes de filtrar la suspensión resultante para eliminar las sales inorgánicas. El filtrado se evaporó luego hasta sequedad para producir el producto bruto (7,9 g, 89 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 125,3 ($M+H^+$).

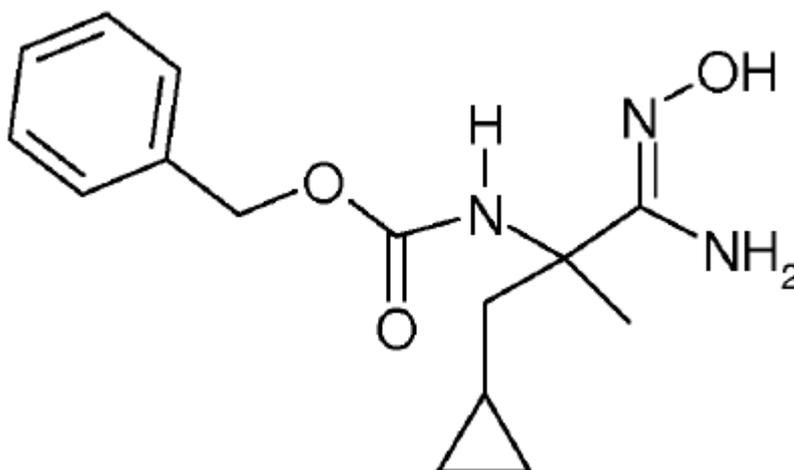
20 b) Éster bencílico del ácido (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbámico



5 A una solución de 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 66a, 5,01 g, 30,9 mmol) en THF seco (119 ml) se
 añadió DIEA (12,1 ml, 67,9 mmol) y cloroforniato de bencilo (CAN 501-53-1, 5,57 ml, 37,1 mmol). La reacción se agitó a
 45°C durante 18 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo baja presión. El residuo se disolvió en acetato de
 etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de
 sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de
 heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (6,2 g, 60 %) como un aceite incoloro. MS (ESI, m/z):
 259,5 ($M+H^+$).

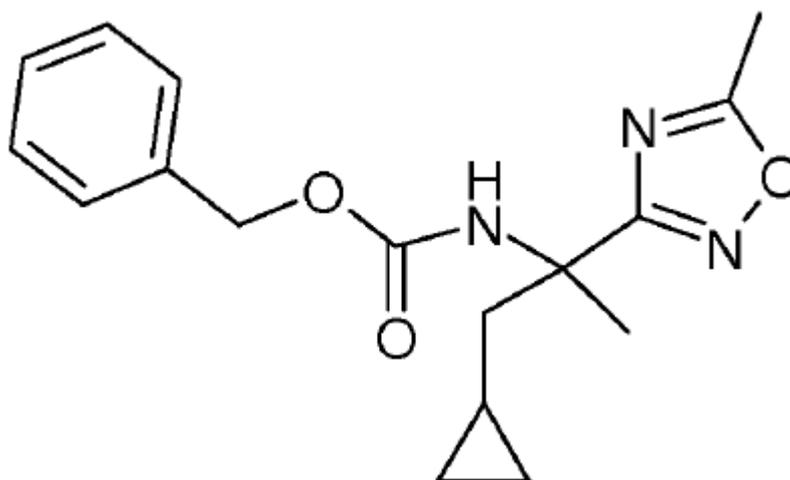
10

c) Éster bencílico del ácido [2-ciclopropil-1-(N-hidroxycarbamidoil)-1-metil-etil]-carbámico



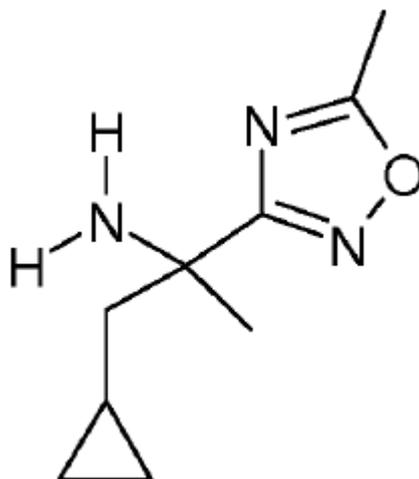
15 A una solución de éster bencílico del ácido (1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-carbámico (Ejemplo 66b, 795 mg,
 3,08 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron trietilamina (343 mg, 472 μ l, 3,39 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina
 (214 mg, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a
 vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La
 fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por
 20 cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del
 título (640 mg, 71 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 292,5 ($M+H^+$).

d) Éster bencílico del ácido [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico



5 Se añadió carbonildiimidazol (374 mg, 2,31 mmol) a una solución de ácido acético (139 mg, 132 μ l, 2,31 mmol) en DMF seca (8 ml) bajo atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución de éster bencílico del ácido [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidóil)-1-metil-etil]-carbámico (Ejemplo 66c, 0,64 g, 2,2 mmol) en DMF seca (4 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se agitó luego a 130 °C bajo radiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (542 mg, 78 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 316,5 (M+H⁺).

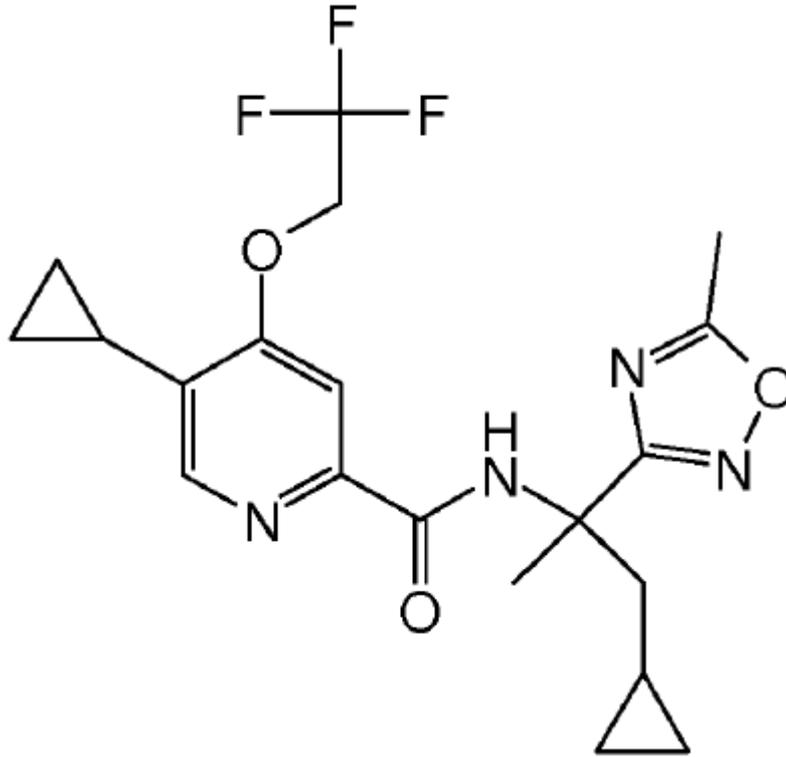
e) 2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



15 A una solución de éster bencílico del ácido [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico (Ejemplo 66d, 540 mg, 1,71 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de argón se añadió paladio sobre carbón al 10 % (54,7 mg, 514 μ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de 2,5 bar de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó dos veces con etanol. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (163 mg, 53 %) como un aceite amarillo bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 182,2 (M+H⁺).

20 f) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

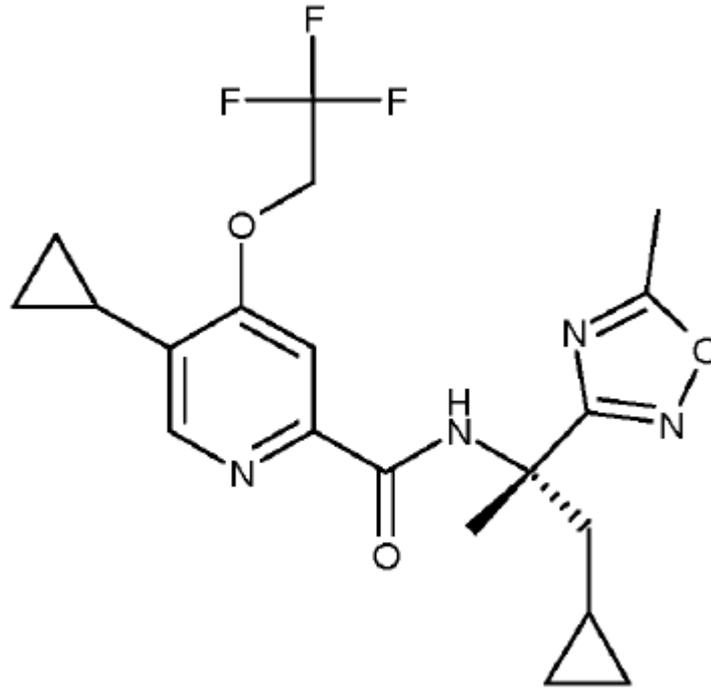
25



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2 trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-ciclopropil-1 metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y el racemato se aisló (43 mg, 32 %) como un aceite incoloro. El racemato se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$). El enantiómero recogido muestra las propiedades de levorrotación de acuerdo con la actividad óptica observada medida durante HPLC quiral preparativa.

10 Ejemplo 67

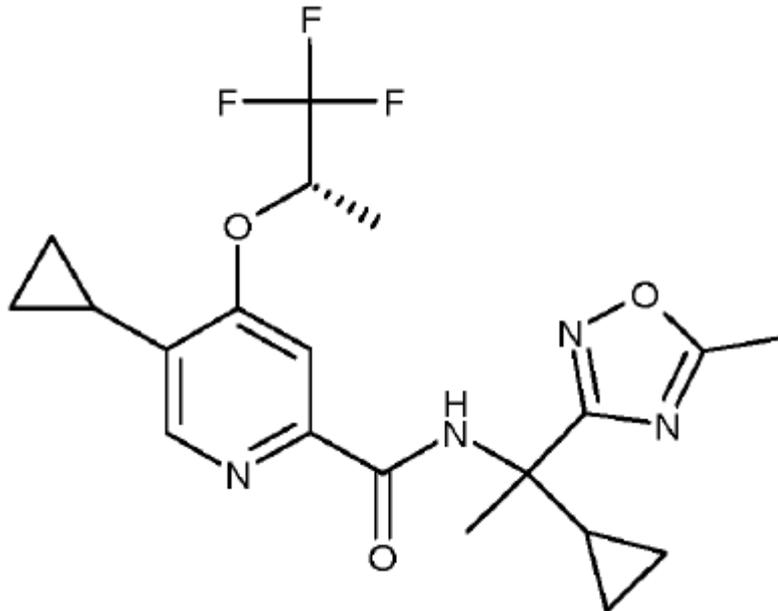
15 **[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)**



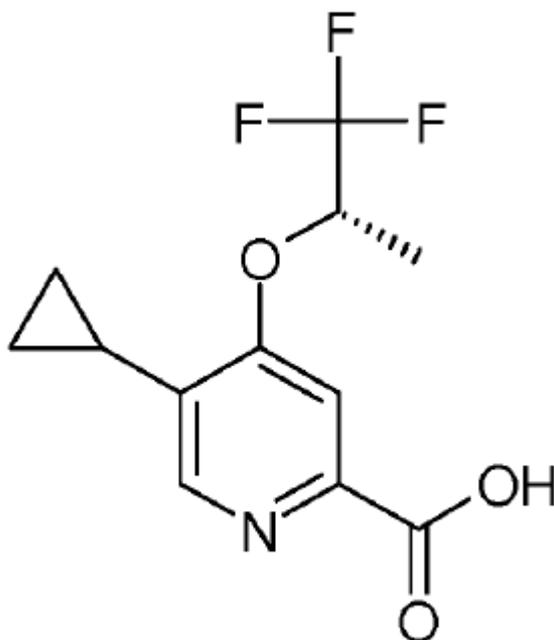
5 El racemato (Ejemplo 66f) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 68

10 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)

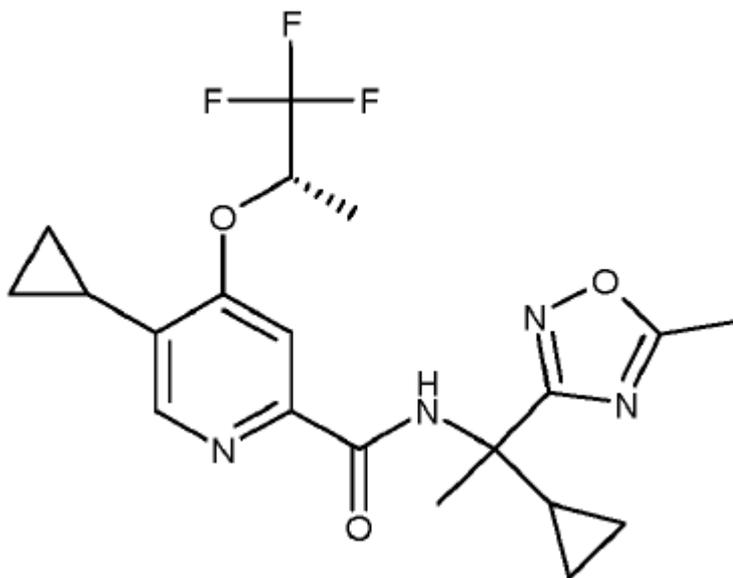


15 a) Ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 A una solución de ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48b, 0,87 g, 4,4 mmol) en DMF seco (12,0 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAN 3539-97-7, 1,00 g, 8,8 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (1,48 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó a 120 °C durante una hora bajo radiación de microondas. La DMF se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se extrajo con 20 ml de una solución acuosa 2,0 M de ácido clorhídrico. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/(solución de ácido fórmico al 3 % en metanol) para proporcionar el compuesto del título (505 mg, 33 %) como un sólido de color marrón claro. MS (ESI, m/z): 276,4 ($M+H^+$).

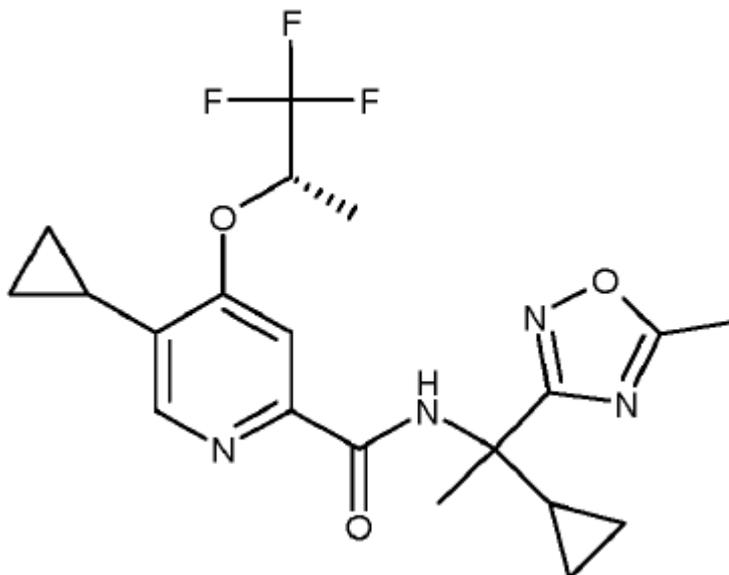
15 b) [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)



20 La mezcla de epímeros se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 115536-64-3) como materiales de partida y se aisló (135 mg, 58 %) como un aceite amarillo claro. La mezcla de epímeros se separó en sus epímeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 69

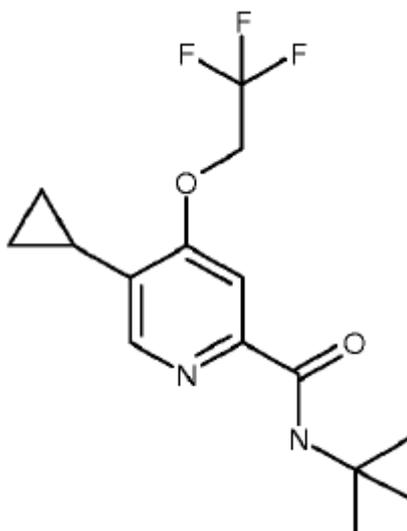
5 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero B)



10 La mezcla de epímeros (Ejemplo 68b) se separó en sus epímeros mediante HPLC quirál preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 70

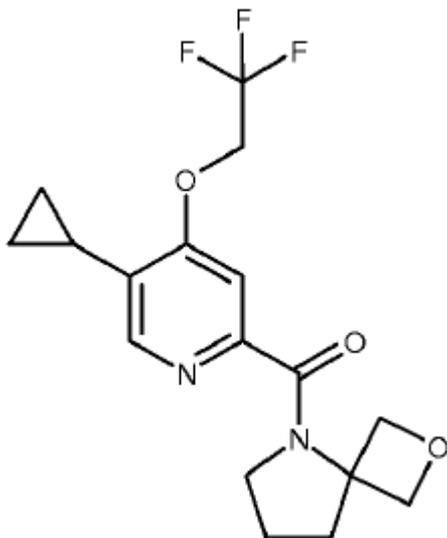
15 **tert-Butilamida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-metilpropan-2-amina (CAN 75-64-9) como materiales de partida y se aisló (12,5 mg, 17 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 317,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 71

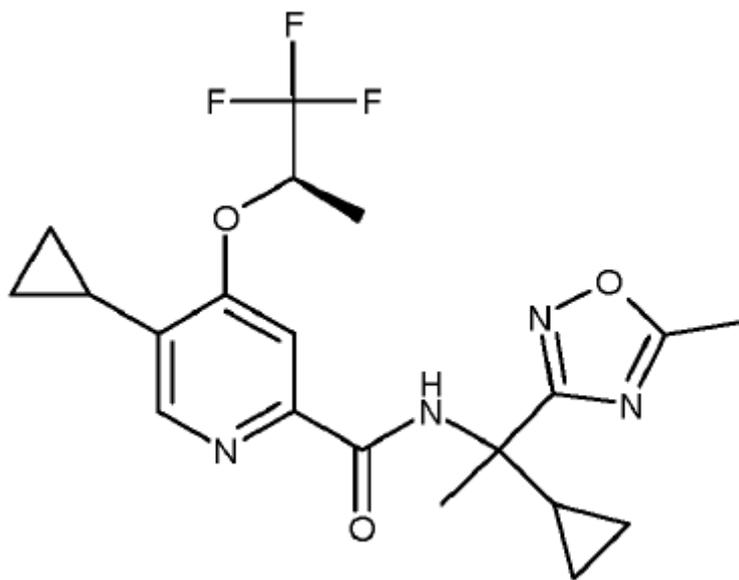
25 **[5-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-(2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-5-il)-metanona**



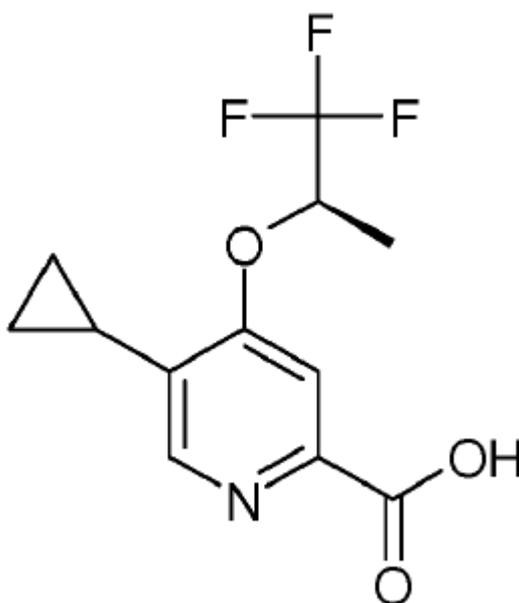
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y oxalato 2-oxa-5-aza-espiro-[3.4]octano (CAN 1380571-82-3) como materiales de partida y se aisló (37,6 mg, 46 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, i): 357,1 (M+H⁺).

Ejemplo 72

10 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)

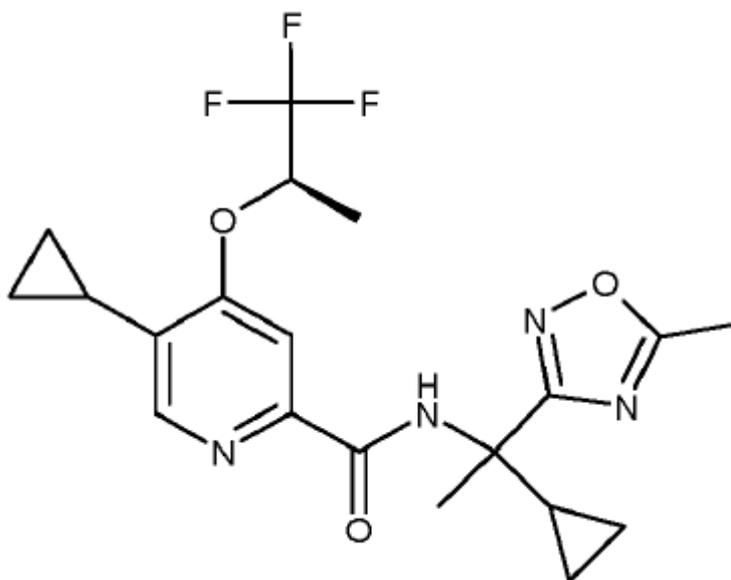


15 a) Ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 68a usando ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48b) y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAN 17628-73-8) como materiales de partida y se aisló (231 mg, 41 %) como un sólido de color marrón claro; MS (ESI, m/z): 276,5 ($M+H^+$).

b) [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)



10

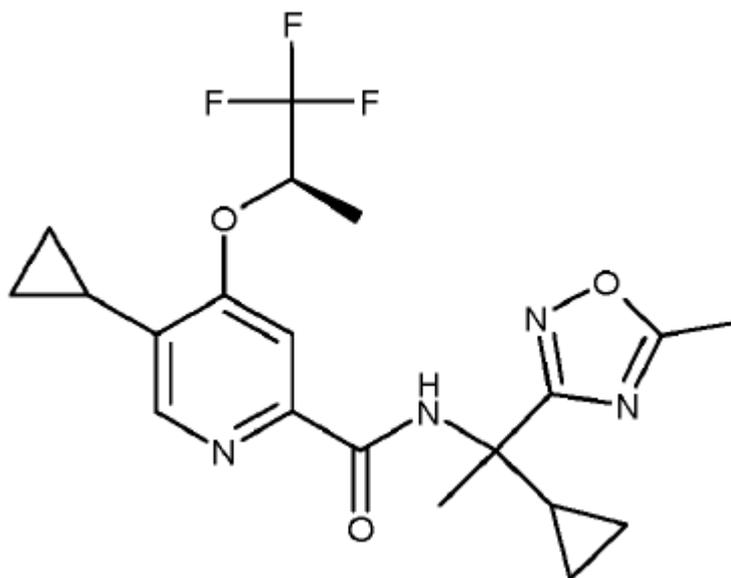
La mezcla de epímeros se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 73a) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y se aisló (135 mg, 70 %) como un aceite amarillo claro. La mezcla de epímeros se separó mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 73

[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero B)

20



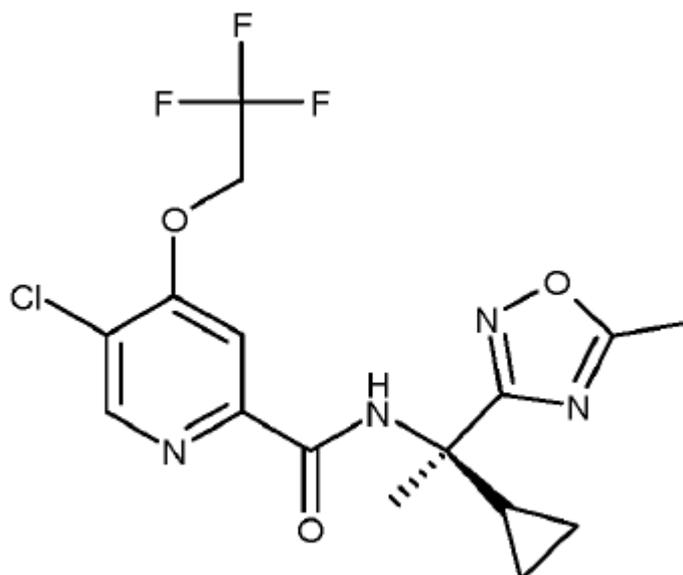
La mezcla de epímeros se separó mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 74

[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-carboxílico (enantiómero A)

10



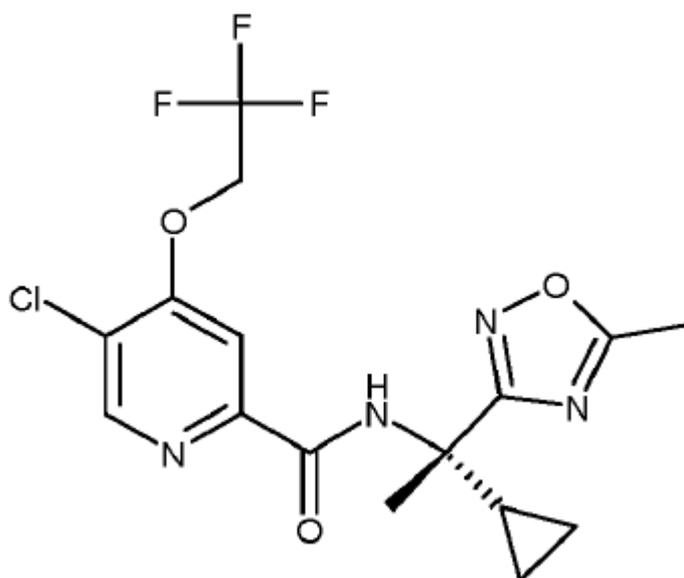
El racemato (Ejemplo 62) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 405,3 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 75

[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)

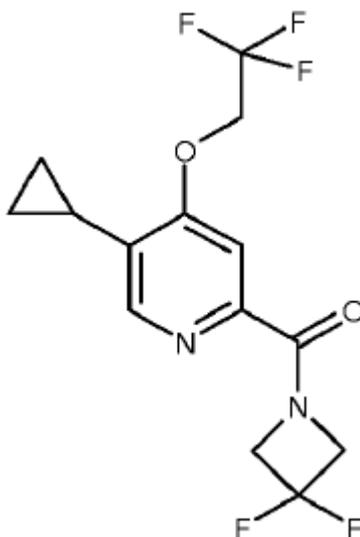
20



5 El racemato (Ejemplo 62) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 405,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 76

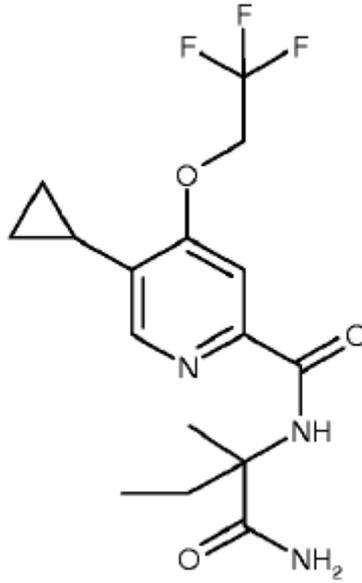
10 [5-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-metanona



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida y se aisló (21 mg, 37 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 337,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 77

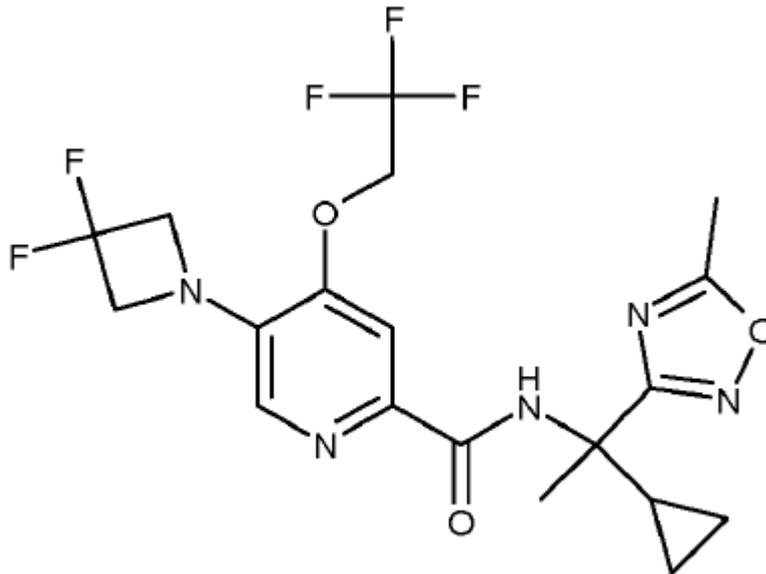
20 (1-Carbamoil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 63b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-
 5 etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y clorhidrato de 2-metil-2-metilamino-butiramida (CAN 18305-22-1) como
 materiales de partida y se aisló (19,6 mg, 16 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 360,5 ($M+H^+$).

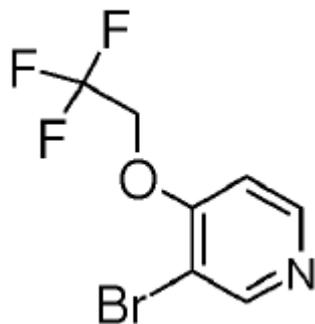
Ejemplo 78

10 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico



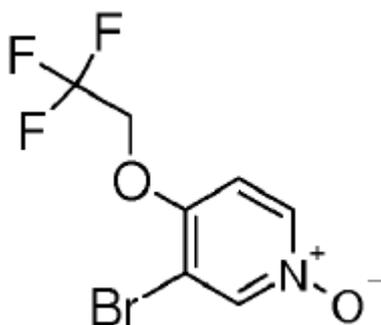
a) 3-Bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina

15



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 53a usando 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1) y 2,2,2-trifluoroetanol (CAN 75-89-8) como materiales de partida y se aisló (7,4 G, 78 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 256,1 ($M+H^+$).

b) 1-Óxido de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina

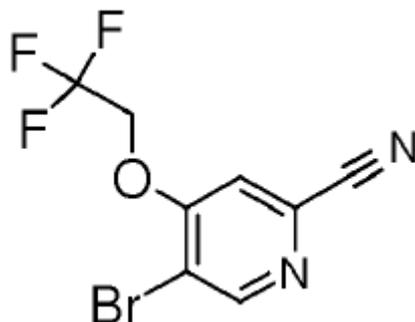


10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 53b usando 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina (Ejemplo 78a) como material de partida y se aisló (5,7 g, 72 %) como un blanco sólido; MS (ESI, m/z): 272,2 ($M+H^+$).

15

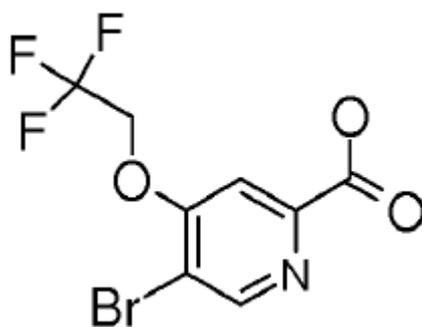
c) 5-Bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo



20

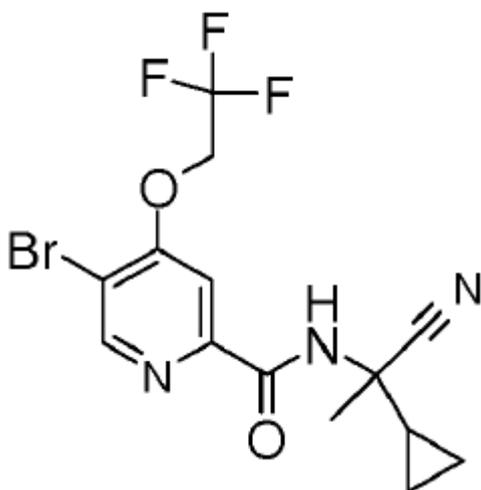
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 53c usando 1-óxido de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina (Ejemplo 78b) como material de partida y se aisló (587 mg, 28 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 281,0 ($M+H^+$).

d) Ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



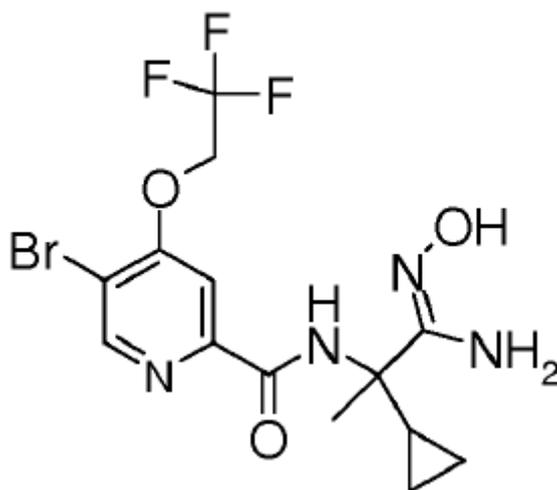
5 Una disolución de 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 78c, 1 g, 3,56 mmol) en ácido sulfúrico al 97 % (5 ml) C se agitó a 120 °C durante 2 h y una solución acuosa 6,0 M de nitrito de sodio (2,08 ml, 12,5 mmol, Eq: 3,5) se añadió lentamente a t.a. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó por adición de 20 g de hielo y el pH se ajustó a 1-2 por adición de porciones de hidróxido de sodio en microesferas. Se formó un precipitado y se separó por filtración, se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 95 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 300,2 ($M+H^+$).

10 e) (Metil-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)piridin-2-carboxílico



15 A una solución de ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78d, 1,0 g, 3,33 mmol) en DMF seco (15 ml) se añadieron TBTU (1,12 g, 3,5 mmol) y trietilamina (675 mg, 929 μ l, 6,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de adición de 2-amino-2-ciclopropilpropanonitrilo (CAN 37024-73-0, 404 mg, 3,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (910 mg, 70 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 392,3 ($M+H^+$).

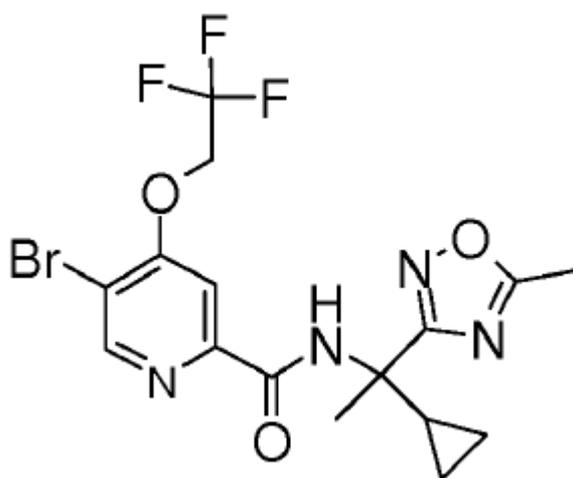
25 f) [1-Ciclopropil-1-(N-hidroxycarbamimidoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)piridin-2-carboxílico



5 A una solución de (metil-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78e, 900 mg, 2,29 mmol) en etanol (15 ml) se añadieron trietilamina (244 mg, 336 μ l, 2,41 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (167 mg, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a 65 °C durante horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo que se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (576 mg, 59 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 425,3 ($M+H^+$).

10

g) [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



15 A una solución de [1-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78f, 800 mg, 1,88 mmol) en DMF seco (10 ml) se añadió trietilamina (190 mg, 262 μ l, 1,88 mmol) seguido de adición de anhídrido acético (192 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 125 °C durante 30 minutos bajo radiación de microondas. La DMF se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, que se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio.

20 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (492 mg, 47 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 449,3 ($M+H^+$).

25 h) [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

30 A una solución de [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78g, 0,05 g, 111 μ mol) en tolueno seco (1 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron acetato de paladio(II) (3,75 mg, 16,7 μ mol), BINAP (10,4 mg, 16,7 μ mol), carbonato de cesio (90,7 mg, 278 μ mol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7, 15,9 mg, 122 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 45 minutos bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y

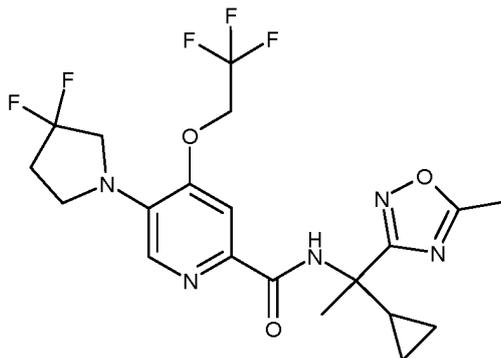
el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (14,2 mg, 28%) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 462,4 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 79

[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

10



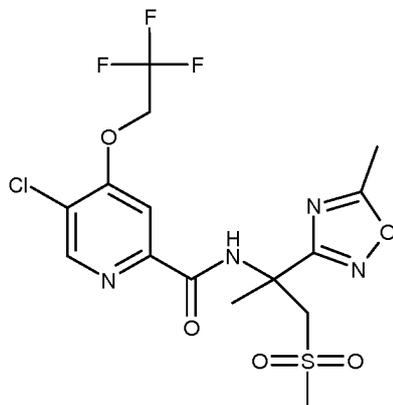
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78h usando [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78g) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (CAN 163457-23-6) como materiales de partida y se aisló (17 mg, 32 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 476,4 ($M+H^+$).

15

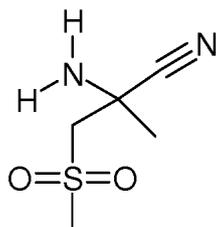
Ejemplo 80

[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

20



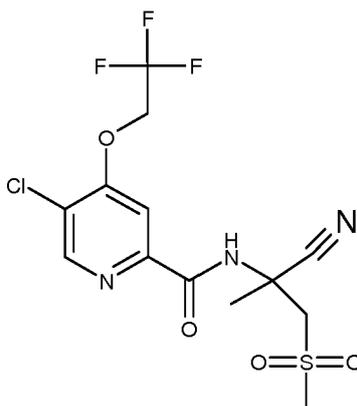
25 a) 2-Amino-3-metanosulfonyl-2-metil-propionitrilo



A una solución de 1-(metilsulfonyl)propan-2-ona (CAN 5000-46-4, 15 g, 110 mmol) en agua (60 ml) y amoníaco acuoso

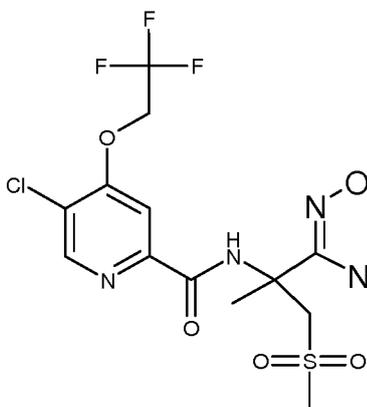
al 25 % (10 ml) se añadió cloruro de amonio (7,07 g, 132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por la adición de cianuro de potasio (9,32 g, 143 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió a continuación en una mezcla de hielo/agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (8,12 g, 45 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI, m/z): 163,2 ($M+H^+$).

b) (1-Ciano-2-metanosulfonyl-1-metil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c) y 2-amino-3-metanosulfonyl-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 80a) como materiales de partida y se aisló (583 mg, 56 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 400,9 ($M+H^+$).

c) [1-(N-Hidroxicarbamimidóil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



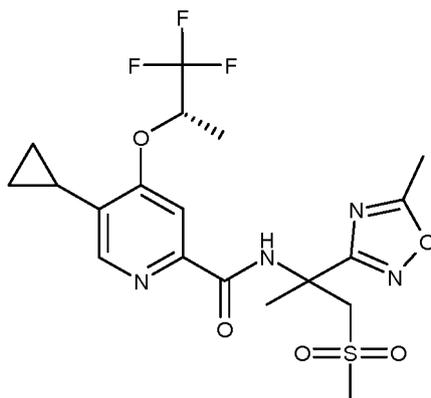
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (1-ciano-2-metanosulfonyl-1-metil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 80d) como material de partida y se aisló (332 mg, 53 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 433,3 ($M+H^+$).

d) [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

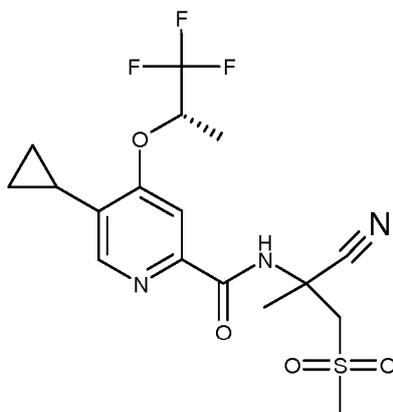
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-(N-hidroxicarbamimidóil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 80c) como material de partida y se aisló (7,6 mg, 14 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 457,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 81

[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

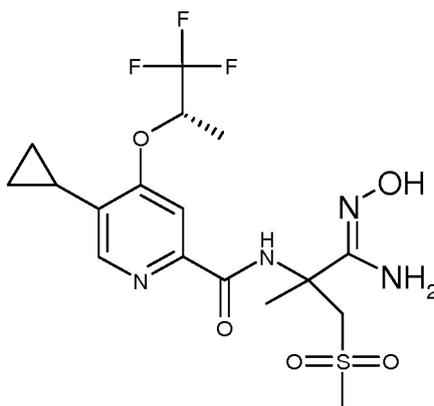


5 a) (1-Ciano-2-metanosulfonil-1-metil-etil)-1-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 2-amino-3-metanosulfonil-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 80a) como materiales de partida y se aisló (503 mg, 54 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 420,4 ($M+H^+$).

15 b) [1-(N-Hidroxicarbamimidóil)-2-metanosulfonil-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



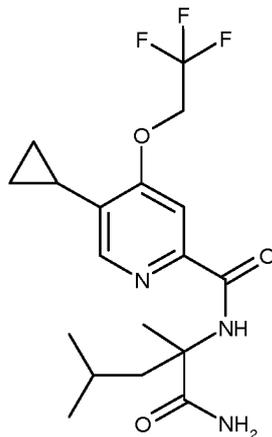
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (1-ciano-2-metanosulfonil-1-metil-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 81a) como material de partida y se aisló (257 mg, 48 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 453,5 ($M+H^+$).

c) [2-Metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 81b) como material de partida y se aisló (8,1 mg, 15 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 477,4 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 82

(1-Carbamoil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

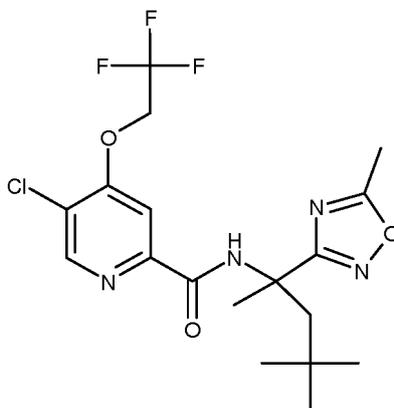


10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-2,4-dimetilpentanamida (CAN 113509-60-7) como materiales de partida y se aisló (41 mg, 32 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 388,2 ($M+H^+$).

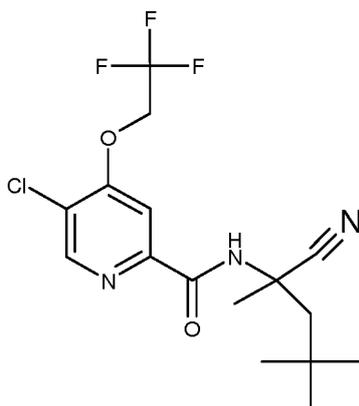
15 Ejemplo 83

[1,3,3-Trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



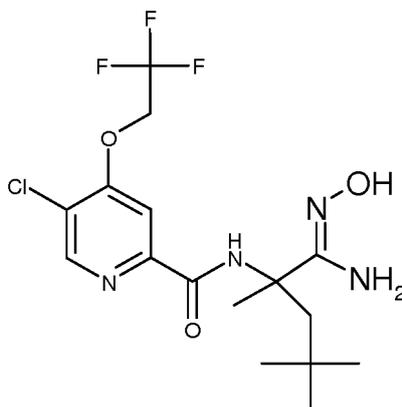
20

a) (1-Ciano-1,3,3-trimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c) y 2-amino-2,4,4-trimetilpentanonitrilo (CAN 65260-84-6) como materiales de partida y se aisló (643 mg, 87 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 378,4 ($M+H^+$).

b) [1-(N-Hidroxicarbamimidoil)-1,3,3-trimetil-butil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



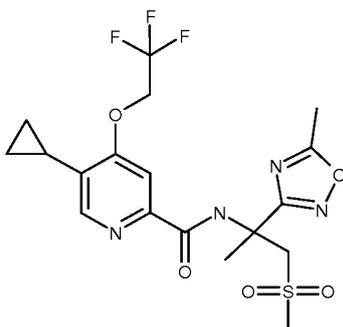
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (1-ciano-1,3,3-trimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 83a) como material de partida y se aisló (375 mg, 53 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 411,4 ($M+H^+$).

15 c) [1,3,3-Trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

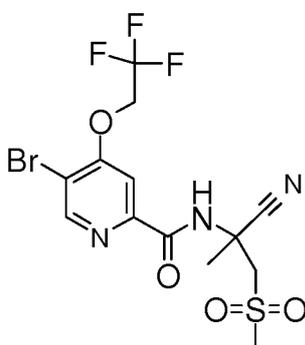
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1,3,3-trimetil-butil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 83b) como material de partida y se aisló (15,3 mg, 29 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 435,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 84

25 **[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**



a) (1-Ciano-2-metanosulfonyl-1-metil-etil)-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

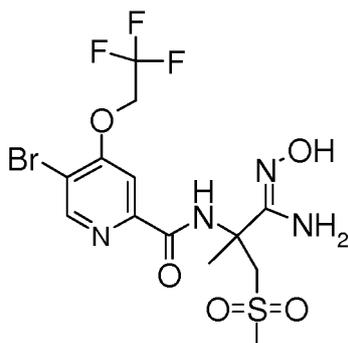


5

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78d) y 2-amino-3-metanosulfonyl-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 80a) como material de partida y se aisló (570 mg, 77 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 444,3 ($M+H^+$).

10

b) [1-(N-Hidroxycarbamimidoil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

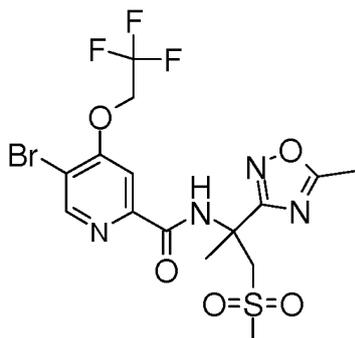


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (1-ciano-2-metanosulfonyl-1-metil-etil)-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 84a) como material de partida y se aisló (151 mg, 25 %) en forma de un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 477,3 ($M+H^+$).

20

c) [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-(N-hidroxicarbamidoil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 84b) como material de partida y se aisló (132 mg, 72 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 501,4 ($M+H^+$).

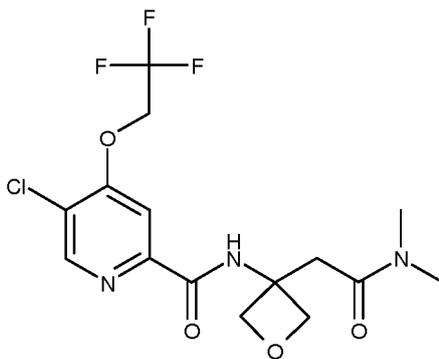
d) [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

10 A una solución de [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 84c, 60 mg, 120 μ mol) en THF seco (0,5 ml) bajo atmósfera de argón se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (13,8 mg, 12,0 μ mol) seguido de una solución de bromuro de ciclopropilcinc(II) 0,5 M en THF (527 μ l, 263 μ mol). La mezcla de reacción se agitó luego a 100 °C bajo radiación de microondas durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (5,9 mg, 11 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 463,4 ($M+H^+$).

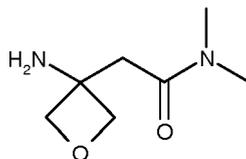
Ejemplo 85

20

(3-Dimetilcarbamoylmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



25 a) 2-(3-Amino-oxetan-3-il)-N,N-dimetil-acetamida



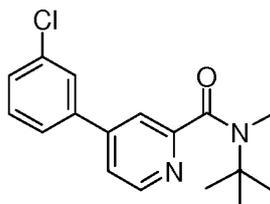
30 En un tubo de microondas se añadió 2-(3-amino-oxetan-3-il)acetato de etilo (CAN 1207175-54-9, 470 mg, 2,95 mmol). Se añadieron tolueno (7,0 ml) y solución de dimetilamina al 40 % en agua (8,9 g, 10,0 ml, 79,0 mmol). El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se sometió a destilación azeotrópica varias veces con 30 ml de tolueno. El sólido bruto se secó a alto vacío a 40 °C durante 3 horas para producir el compuesto del título (405 mg, 87 %). MS (ESI, m/z): 159,1 ($M+H^+$).

b) (3-Dimetilcarbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c) y 2-(3-amino-3-il)-N,N-dimetil-acetamida como materiales de partida y se aisló (4 mg, 5 %)

Ejemplo 86

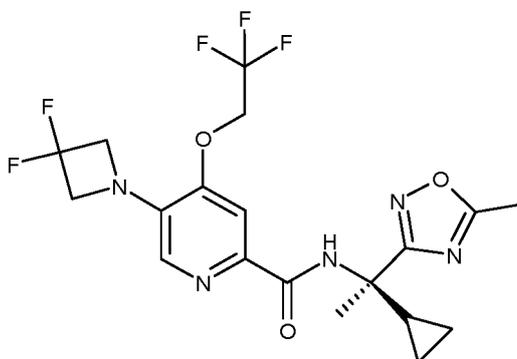
terc-Butil-metil-amida del ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido 4-(3-clorofenil)picolínico (CAN 1207725-34-5) y N,N-dimetilpropan-2-amina (CAN 14610-37-8) como materiales de partida y se aisló (10 mg, 77 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 303,4 (MH^+).

Ejemplo 87

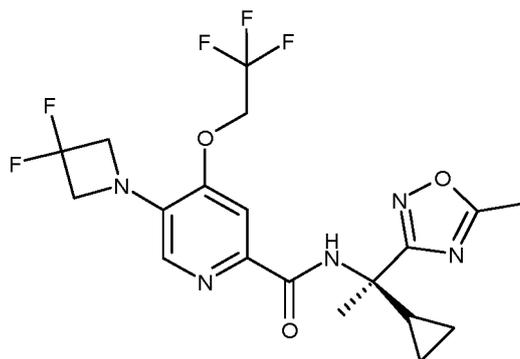
[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)



El racemato (Ejemplo 78h) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 462,4 (MH^+).

Ejemplo 88

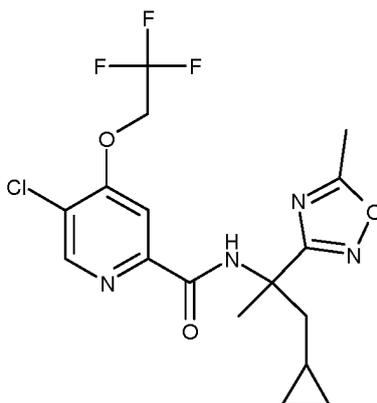
[1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)



5 El racemato (Ejemplo 78h) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 462,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 89

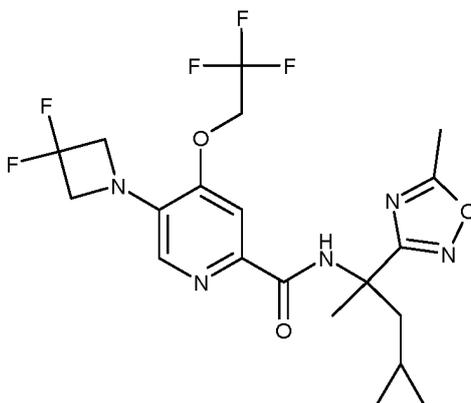
10 **[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**



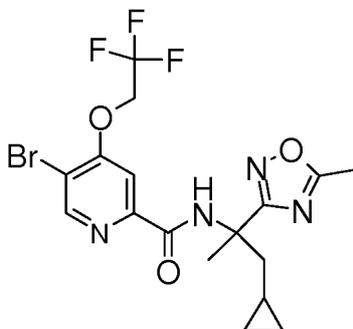
15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 24c) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (29 mg, 51 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 419,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 90

20 **[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**



5 a) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-2-carboxílico



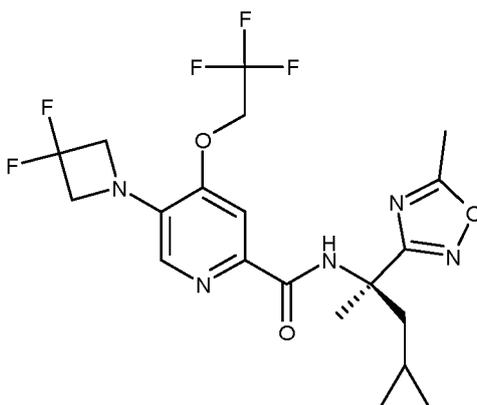
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78d) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (89 mg, 58 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 463,4 ($M+H^+$).

b) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-piridin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78h usando [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 90a) como material de partida y se aisló (30 mg, 33 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 476,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 91

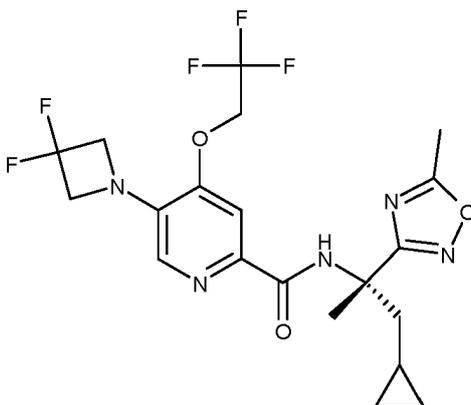
20 **[(2-Ciclopropil)-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)**



5 El racemato (Ejemplo 90) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 476,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 92

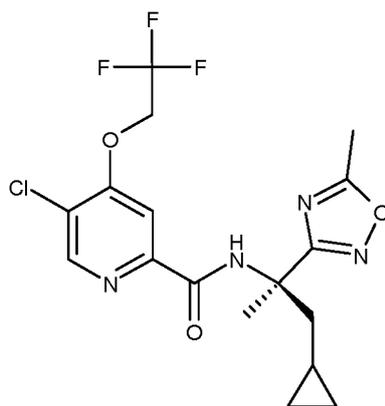
10 **[(2-Ciclopropil)-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)**



15 El racemato (Ejemplo 90) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 476,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 93

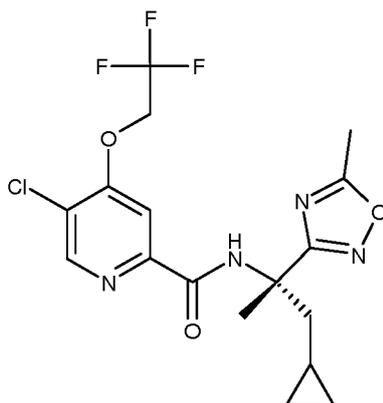
20 **[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)**



5 El racemato (Ejemplo 89) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 419,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 94

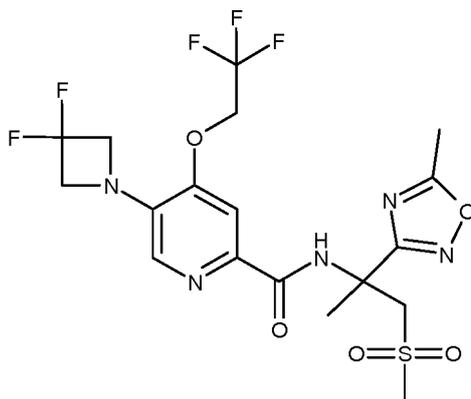
10 [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)



15 El racemato (Ejemplo 89) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 419,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 95

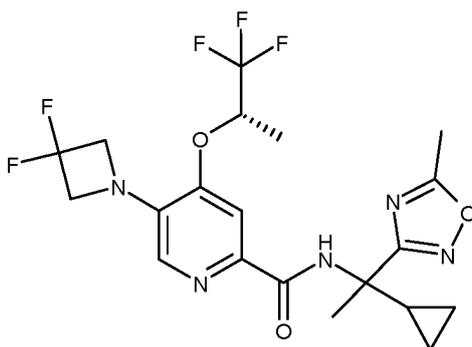
20 [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



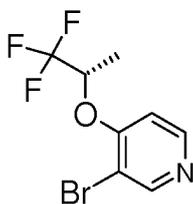
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78h usando [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)etil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 84c) como material de partida y se aisló (8 mg, 10 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 514,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 96

10 [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero B)

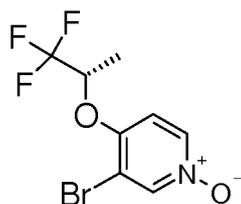


15 a) 3-Bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina



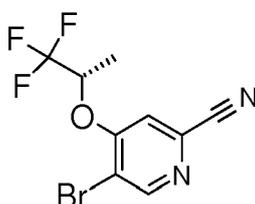
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78a usando 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAN 3539-97-7) como materiales de partida y se aisló (28 g, 82 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 270,4 ($M+H^+$).

b) 1-Óxido de 3-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina



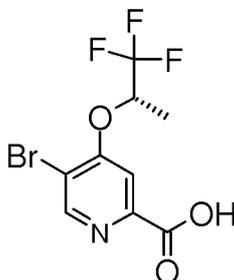
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78b usando 3-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina (Ejemplo 96a) como material de partida y se aisló (23 g, 70 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 286,3 ($M+H^+$).

c) 5-Bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo



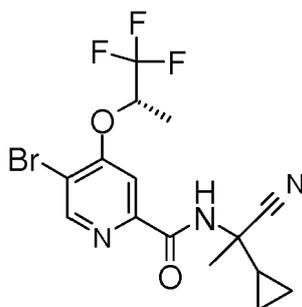
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78c usando el 1-óxido de 3-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina (Ejemplo 96b) como material de partida y se aisló (5,4 g, 23 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 295,4 ($M+H^+$).

15 d) Ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78d usando 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 96c) como material de partida y se aisló (3,24 g, 76 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 312,3 ($M-H^+$).

e) (Metil-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

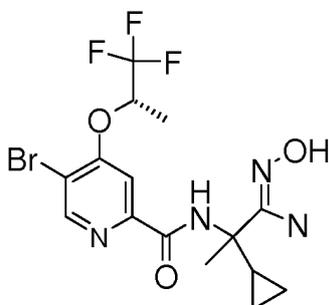


25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando (metil-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96d) y 2-amino-2-ciclopropilpropanonitrilo (CAN 37024-73-0) como materiales de partida y se aisló (650 mg, 84 %) como un aceite de color naranja; MS (ESI,

m/z : 406,8 ($M+H^+$).

f) [1-Ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

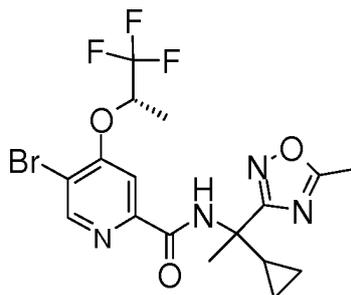
5



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (metil-ciano-ciclopropil-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96e) como material de partida y se aisló (280 mg, 40 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 439,5 ($M+H^+$).

10

g) [1-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

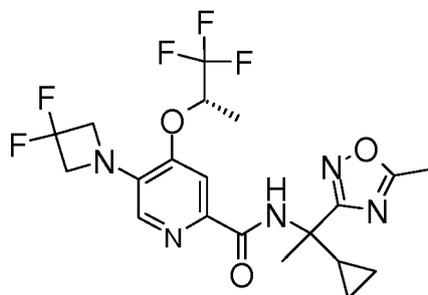


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96f) como material de partida y se aisló (230 mg, 79 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 463,5 ($M+H^+$).

20

h) [1-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero B)



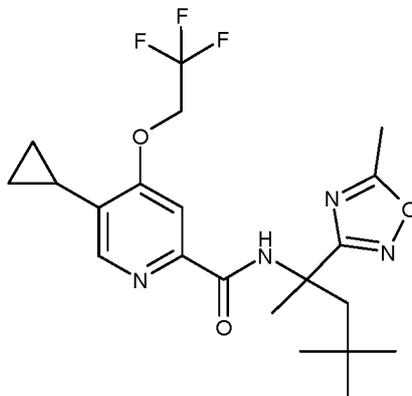
25

30

La mezcla de epímeros se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78h usando [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96g) como material de partida y se aisló (230 mg, 79 %) como un aceite amarillo. La mezcla de epímeros se separó mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 476,2 ($M+H^+$). El epímero recogido muestra las propiedades de dextrorrotación de acuerdo con la actividad óptica observada medida durante HPLC quiral preparativa.

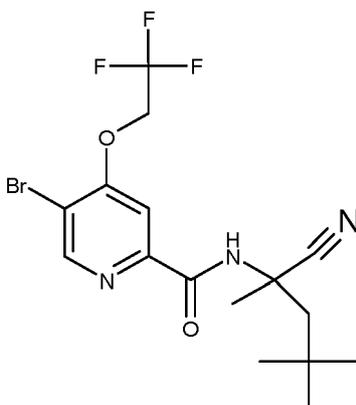
Ejemplo 97

[1,3,3-Trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



5

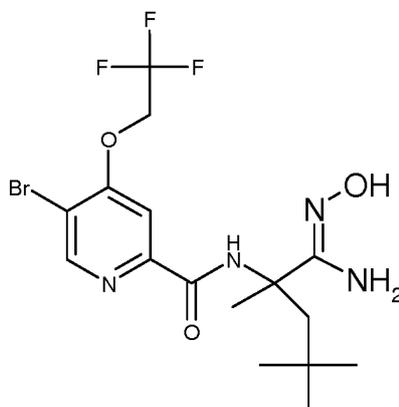
a) (1-Ciano-1,3,3-trimetil-butil)-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 78d) y 2-amino-2,4,4-trimetilpentanonitrilo (CAN 65260-84-6) como materiales de partida y se aisló (643 mg, 87 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 422,3 ($M+H^+$).

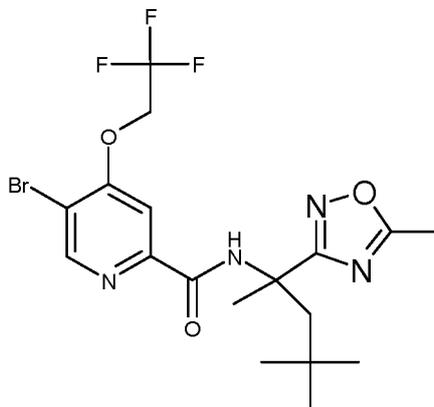
b) [1-(N-Hidroxycarbamimidoil)-1,3,3-trimetil-butil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando ácido (1-ciano-1,3,3-trimetil-butil)-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 97a) como material de partida y se aisló (375 mg, 53 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 455,1 ($M+H^+$).

c) [1-(N-Hidroxicarbamimidoil)-1,3,3-trimetil-butil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



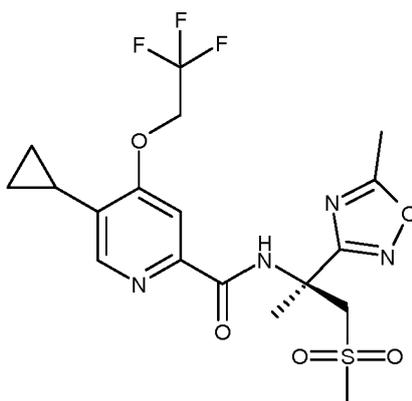
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1,3,3-trimetil-butil]-amida del ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 97b) como material de partida y se aisló (375 mg, 53 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 479,0 ($M+H^+$).

10 d) [1,3,3-Trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

A una solución de [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1,3,3-trimetil-butil]-amida de ácido 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 97c, 0,175 g, 365 μmol) en tolueno (2 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (108 mg, 730 μmol), acetato de paladio(II) (4,1 mg, 18,3 μmol), butildi-1-adamantilfosfina (13,1 mg, 36,5 μmol) y carbonato de cesio (243 μl , 730 μmol). La reacción se agitó a 125 °C durante 15 18 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (154 mg, 96 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, 20 m/z): 441,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 98

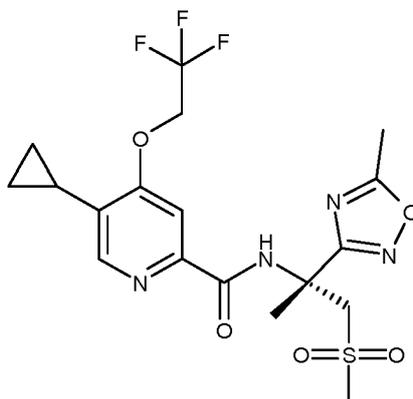
25 **[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)**



30 El racemato (Ejemplo 84d) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Lux Cellulose, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 463,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 99

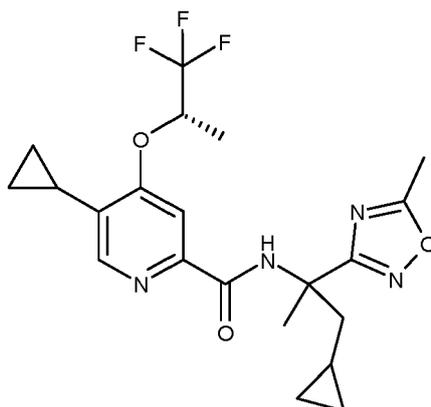
35 **[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)**



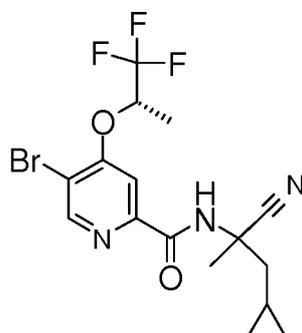
5 El racemato (Ejemplo 84d) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Lux Cellulose, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 463,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 100

10 [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)

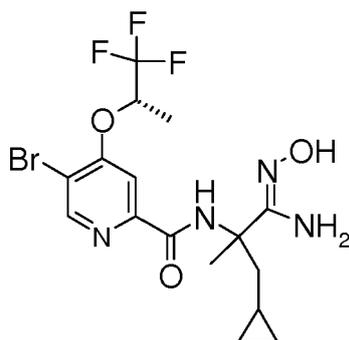


15 a) (Metil-ciano-ciclopropilmetil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



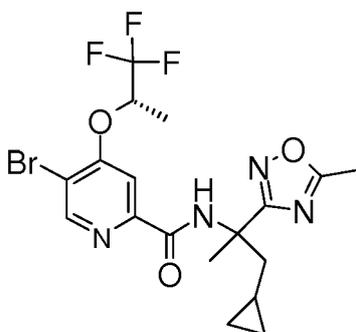
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96d) y 2-amino-2-ciclopropilpropanonitrilo (CAN 37024-73-0) como materiales de partida y se aisló (607 mg, 65 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 420,4 ($M+H^+$).

b) [2-Ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidoil)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (metil-ciano-ciclopropilmetil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 100a) como material de partida y se aisló (647 mg, 100 %) como una goma amarilla; MS (ESI, m/z): 453,4 ($M+H^+$).

c) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

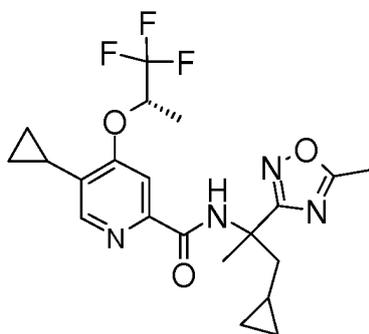


10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidol)-1-metil-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 100c) como material de partida y se aisló (355 mg, 53 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 477,4 ($M+H^+$).

15

d) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



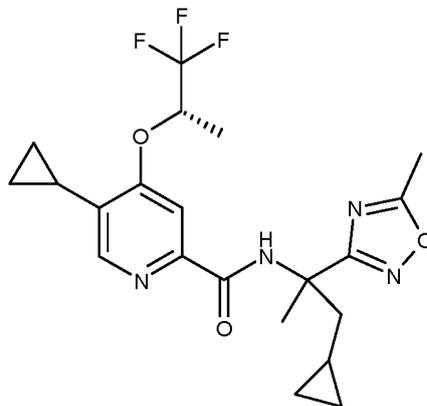
20

A una solución de [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 100c, 160 mg, 0,335 mmol) en tolueno (4,8 ml) se añadieron ácido ciclopropilborónico (43,2 mg, 0,503 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) en diclorometano (12,3 mg, 17 μ mol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (335 μ l, 0,670 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir la mezcla de epímeros (151 mg, 100 %). La mezcla de epímeros se separó mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 439,7 ($M+H^+$).

25

Ejemplo 101

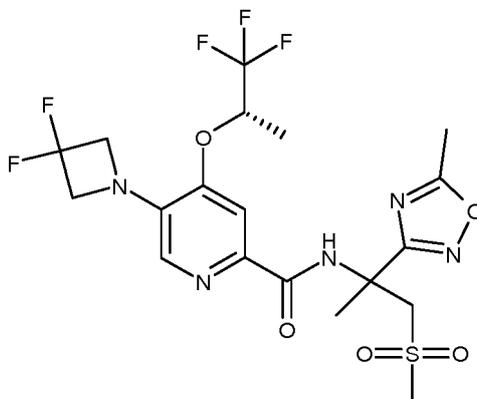
5 [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero B)



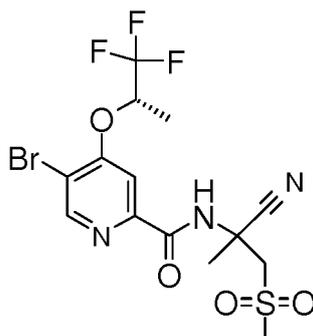
10 La mezcla de epímeros (Ejemplo 100d) se separó mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 439,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 102

15 [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)

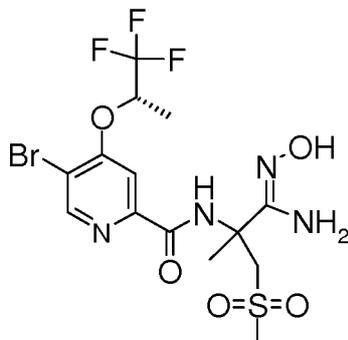


20 a) (Metanosulfonylmetil-metil-ciano-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



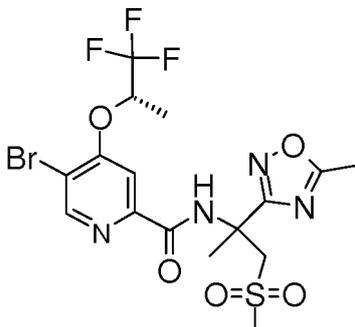
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78e usando ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 96d) y 2-amino-3-metanosulfonyl-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 80a) como materiales de partida y se aisló (690 mg, 50 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 458,3 ($M+H^+$).

- 5 b) [1-(N-Hidroxycarbamidoil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando (metanosulfonylmetil-metil-ciano-metil)-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 102a) como material de partida y se aisló (512 mg, 70 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 491,6 ($M+H^+$).

- 15 c) [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



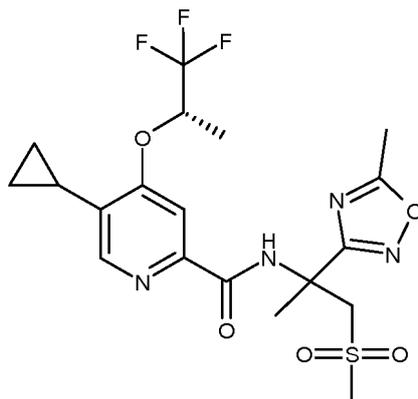
- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando [1-(N-hidroxycarbamidoil)-2-metanosulfonyl-1-metil-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 102b) como material de partida y se aisló (261 mg, 50 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 515,5 ($M+H^+$).

- 25 d) [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)

- La mezcla de epímeros se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78h usando [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 102c) como material de partida y se aisló (101 mg, 76 %) como un aceite amarillo. La mezcla de epímeros se separó mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 528,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 103

- 35 [2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (epímero A)

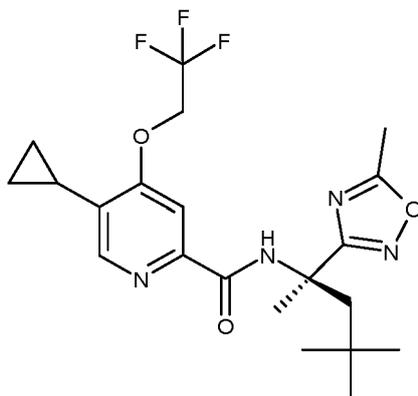


5 La mezcla de epímeros se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 100d usando [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-bromo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 102c) como material de partida y se aisló (101 mg, 76 %) como un aceite amarillo. La mezcla de epímeros se separó en sus epímeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 477,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 104

10

[1,3,3-Trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero A)

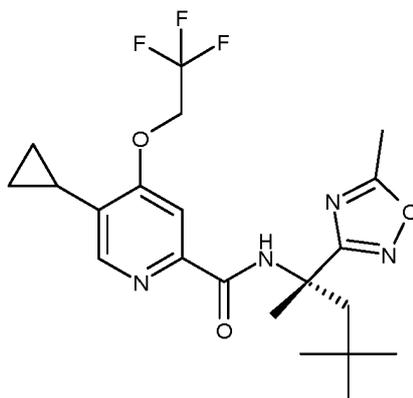


15

El racemato (Ejemplo 97d) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 441,7 ($M+H^+$).

20 Ejemplo 105

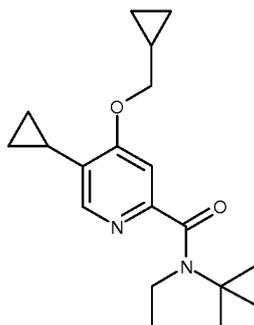
[1,3,3-Trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (enantiómero B)



5 El racemato (Ejemplo 97d) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 441,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 106

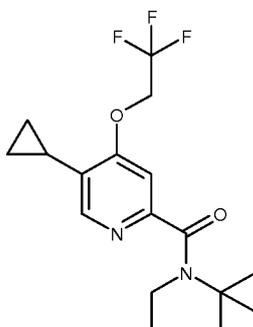
10 **terc-Butil-etil-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y N-etil-2-metilpropan-2-amina (CAN 4432-77-3) como materiales de partida y se aisló (9 mg, 4,5 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 317,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 107

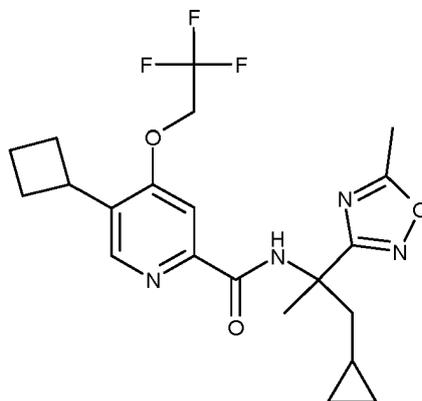
20 **terc-Butil-etil-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico**



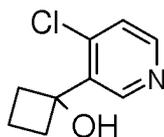
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y N-etil-2-metilpropan-2-amina (CAN 4432-77-3) como materiales de partida y se aisló (50 mg, 47 %) como un sólido de color amarillo claro; MS (ESI, m/z): 345,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 108

5 [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

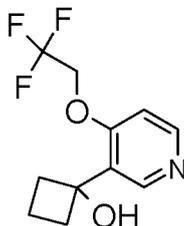


10 a) 1-(4-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanol



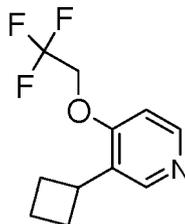
15 A una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1, 1 g, 5,2 mmol) en THF seco (25,0 ml) enfriada a -15 °C bajo una atmósfera de argón se añadió solución 1,3 M de complejo cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio en THF (4,2 ml, 5,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción a -15 °C se agregó lentamente ciclobutanona (CAN 1191-95-3, 401 mg, 428 µl, 5,72 mmol) y la reacción se agitó a -15 °C durante 2 horas. La reacción se dejó entonces calentar hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió por adición de agua y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 3,0 M de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (832 mg, 78 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, *m/z*): 184,3 (MH⁺).

25 b) 1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-ciclobutanol



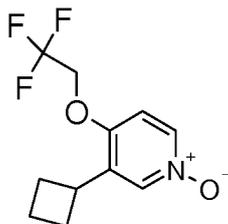
30 A una solución de 1-(4-cloropiridin-3-il)ciclobutanol (Ejemplo 108a, 0,83 g, 4,52 mmol) en DMF seco (20 ml) bajo atmósfera de argón se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (CAN 75-89-8, 904 mg, 653 µl, 9,04 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (533 mg, 4,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/(solución Et₃N al 3 % en acetato de etilo) para producir el compuesto del título (885 mg, 71 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, *m/z*): 248,5 (M+H⁺).

c) 3-Ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina



5 A una solución de 1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-3-il]-ciclobutanol (Ejemplo 108b, 3,88 g, 15,7 mmol) en etanol (50 ml) bajo atmósfera de argón se añadió ácido sulfúrico al 97 % (4,62 g, 2,51 ml, 47,1 mmol) y paladio(0) sobre carbón al 10 % (384 mg, 3,61 mmol). El recipiente de reacción se presurizó con hidrógeno a 2,5 bar y se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó dos veces con etanol. El filtrado se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 2,0 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (3,05 g, 84 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 232,6 ($M+H^+$).

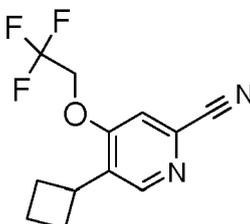
15 d) 1-Óxido de 3-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridina



20 A una solución de 3-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridina (Ejemplo 108c, 3,81 g, 16,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,54 g, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con una solución acuosa 2,0 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (3,52 g, 82 %) como un sólido blanco. MS (ESI, m/z): 248,5 ($M+H^+$).

25

e) 5-Ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-2-carbonitrilo

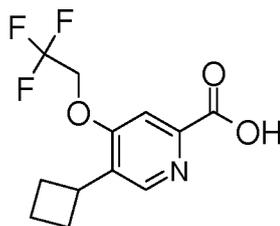


30

A una solución de 1-óxido de 3-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridina (Ejemplo 108d, 3,5 g, 14,2 mmol) en diclorometano (55 ml) bajo atmósfera de argón se añadió cianuro de trimetilsililo (1,83 g, 2,47 ml, 18,4 mmol) seguido de la adición de cloruro de dimetilcarbamoilo (CAN 79-44-7, 2,28 g, 1,95 ml, 21,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,95 g, 77 %) como un sólido amarillo claro. MS (ESI, m/z): 257,5 ($M+H^+$).

35

40 f) Ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-piridin-2-carboxílico



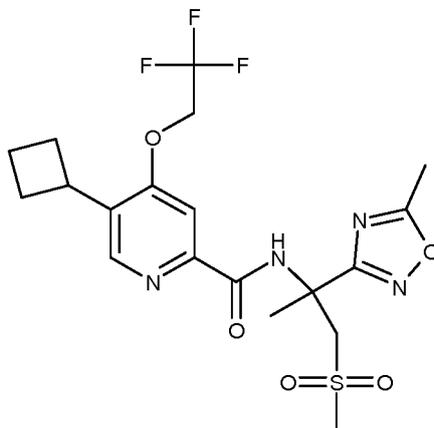
Se disolvió 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (Ejemplo 108e, 2,95 g, 11,5 mmol) en solución acuosa al 25 % de ácido clorhídrico (66,0 g, 55 ml, 453 mmol). La mezcla de reacción se agitó se agitó a 110°C durante 3 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de ácido clorhídrico se neutralizó mediante la adición de microesferas de hidróxido de sodio hasta que el pH fue básico. A continuación se ajustó el pH de la solución a 1-2 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 M. Se formó un precipitado que se aisló por filtración para producir dar el compuesto del título (3,05 g, 96 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI, m/z): 276,4 ($M+H^+$).

g) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

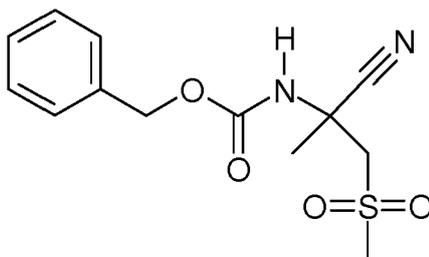
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 108f) y 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 66d) como materiales de partida y se aisló (57 mg, 45 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 439,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 109

[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico



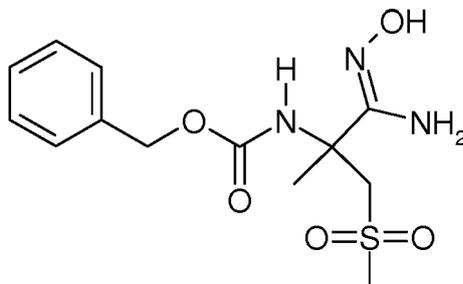
a) Éster bencílico del ácido (1-ciano-2-metanosulfonyl-1-metil-etil)-carbámico



A una solución de 2-amino-3-metanosulfonyl-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 80a, 5,01 g, 30,9 mmol) en THF (119 ml) se añadió DIEA (12,1 ml, 67,9 mmol) y cloroformiato de bencilo (CAN 501-53-1, 5,57 ml, 37,1 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se

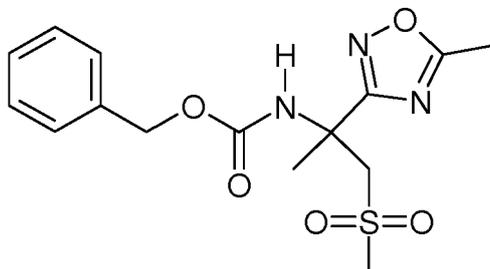
evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (8,12 g, 89 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 297,5 ($M+H^+$).

5 b) Éster bencílico del ácido [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metanosulfonil-1-metil-etil]-carbámico



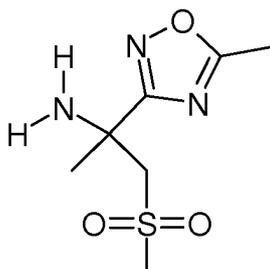
10 A una solución de éster bencílico del ácido (1-ciano-2-metanosulfonil-1-metil-etil)-carbámico (Ejemplo 109a, 3,07 g, 10,4 mmol) en etanol seco (58 ml) se añadieron trietilamina (2,17 ml, 15,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (936 mg, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a 60 °C durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por
15 cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano para producir el compuesto del título (2,04 g, 60 %) como un polvo blanco. MS (ESI, m/z): 330,6 ($M+H^+$).

c) Éster bencílico del ácido [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico



20 A una solución de éster bencílico del ácido [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-2-metanosulfonil-1-metil-etil]-carbámico (Ejemplo 109b, 2,04 g, 6,19 mmol) en DMF seco (30 ml) se añadieron trietilamina ml, 12,4 mmol) y cloruro de acetilo (572 μ l, 8,05 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se agitó entonces a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,21g, 55 %) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 354,5 ($M+H^+$).

30 d) 2-Metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



A una solución de éster bencílico del ácido [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-carbámico

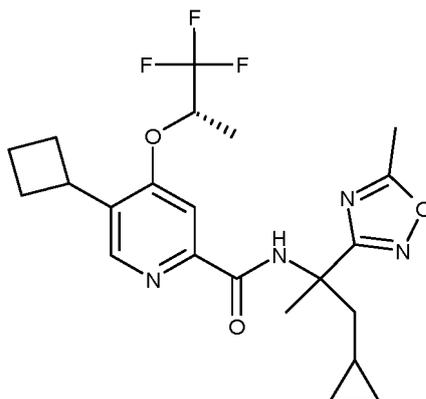
(Ejemplo 109c, 0,085 g, 241 μmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) bajo atmósfera de argón enfriada a 0 °C se añadió lentamente una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (265 μl , 265 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano y se añadió una solución acuosa 2,0 M de carbonato de sodio. La mezcla de dos fases se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en un embudo de decantación y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (21 mg, 40 %) como un aceite amarillo. MS (ESI, m/z): 220,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

e) [2-Metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico

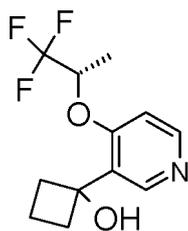
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 108f) y 2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 109d) como materiales de partida y se aisló (62 mg, 45 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 477,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 110

[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

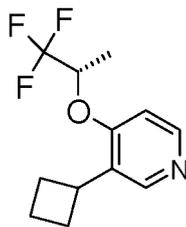


a) 1-[4-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-ciclobutanol



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108b usando 1-(4-cloro-piridin-3-il)-ciclobutanol (Ejemplo 108a) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAN 3539-97-7) como materiales de partida y se aisló (3,22 g, 57 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 262,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 3-Ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina



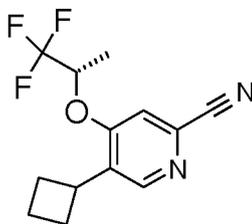
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108c usando 1-[4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-3-il]-ciclobutanol (Ejemplo 110a) como material de partida y se aisló (1,39 g, 82 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 246,3 ($M+H^+$).

c) 1-Óxido de 3-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina



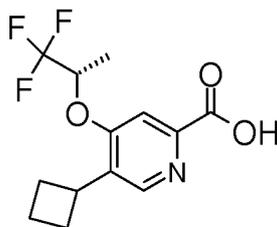
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108d usando 3-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina (Ejemplo 110b) como material de partida y se aisló (1,02 g, 64 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 262,3 ($M+H^+$).

15 d) 5-Ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108e usando 1-óxido de 3-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina (Ejemplo 110c) como material de partida y se aisló (641 mg, 62 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 271,5 ($M+H^+$).

e) Ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108f usando 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 110d) como material de partida y se aisló (454 mg, 66 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 290,5 ($M+H^+$).

30 f) [2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

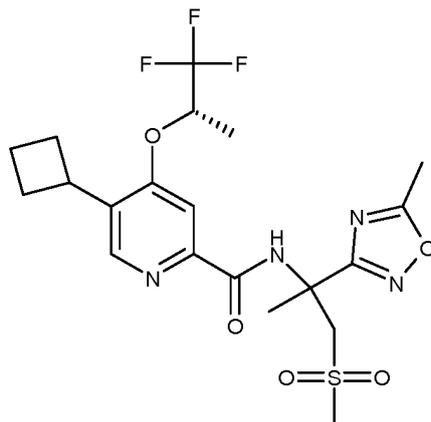
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 110e) y 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 66d) como materiales de partida y se aisló (85 mg, 68 %) como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 453,6 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 111

[2-Metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico

10



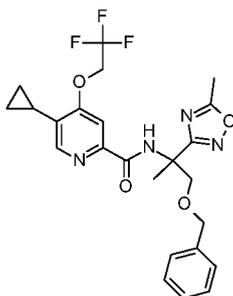
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 23b usando ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 110e) y 2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 109d) como materiales de partida y se aisló (77 mg, 57 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 491,6 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 112

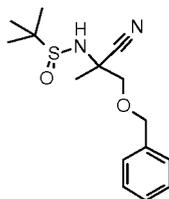
5-Ciclopropil-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-fenilmetoxipropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxamida

20



25

a) N-(2-Benciloxi-1-ciano-1-metil-etil)-2-metil-propan-2-sulfonamida

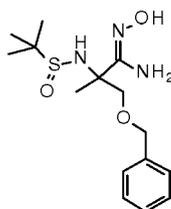


A una solución de (E)-N-(1-(benciloxi)propan-2-iliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida (CAN 393536-49-7, 3,1 g, 11,6 mmol) en THF seco (55 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió fluoruro de cesio (1,94 g, 12,8 mmol) seguido por la

30

5 adición de cianuro de trimetilsililo (1,27 g, 1,71 ml, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,53 g, 74 %); MS (ESI, m/z): 295,6 ($M+H^+$).

b) 3-Benciloxi-2-(*tert*-butilsulfinilamino)-N'-hidroxi-2-metil-propanamida

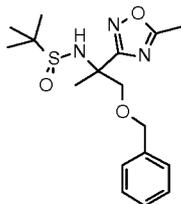


10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando N-(1-(benciloxi)-2-cianopropan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Ejemplo 112a) como material de partida y se aisló por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol (3,22 g, 57 %); MS (ESI, m/z): 328,6 ($M+H^+$).

15

c) N-[2-Benciloxi-1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida



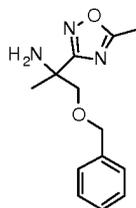
20

A una solución de (Z)-3-(benciloxi)-2-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida (Ejemplo 112b, 1,25 g, 3,82 mmol) en DMF seco (25 ml) se añadió carbonato de potasio (633 mg, 4,58 mmol) seguido de la adición de anhídrido acético (390 mg, 360 μ l, 3,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 120 °C durante 2 horas. La DMF se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, que se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,20 g, pureza: 80 %, 72 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 352,6 ($M+H^+$).

25

d) 1-(Benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina

30

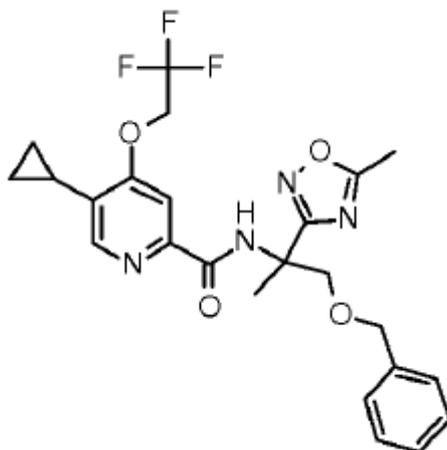


A una solución de N-(1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Ejemplo 112c, 1,2 g, 2,73 mmol) en metanol (15 ml) se añadió una solución 4,0 M de ácido clorhídrico en dioxano (2,05 ml, 8,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (577 mg, 85 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 248,6 ($M+H^+$).

35

40

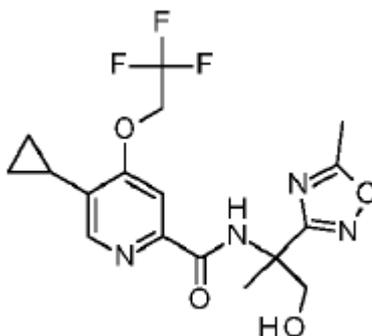
e) 5-Ciclopropil-*N*-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-fenilmetoxipropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



5 A una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c, 0,58 g, 2,22 mmol) en DMF seco (10 ml) se añadieron trietilamina (270 mg, 371 μ l, 2,66 mmol) y TBTU (713 mg, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de 1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 112d, 577 mg, 2,33 mmol) y la reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche. La DMF se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y se recogió la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (805 mg, 74 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 491,5 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 113

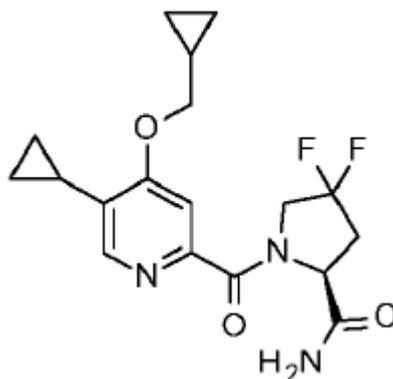
5-Ciclopropil-*N*-[1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



20 A una solución de 5-ciclopropil-*N*-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-fenilmetoxipropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 112e, 570 mg, 1,16 mmol) en diclorometano seco (6 ml) enfriada a 0 °C bajo atmósfera de argón se añadió una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (1,28 ml, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con diclorometano, se inactivó por adición de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos. La mezcla bifásica se vertió en un embudo de decantación y se extrajo. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (394 mg, 85 %). MS (ESI, m/z): 401,6 ($M+H^+$).

35 Ejemplo 114

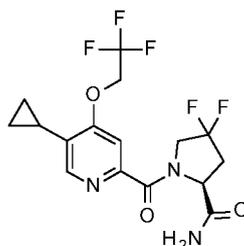
(2S)-1-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carbonil]-4-difluoropirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 42c) y clorhidrato de (R)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 719267-96-6) como materiales de partida y se aisló (160 mg, 51 %); MS (ESI, m/z): 366,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 115

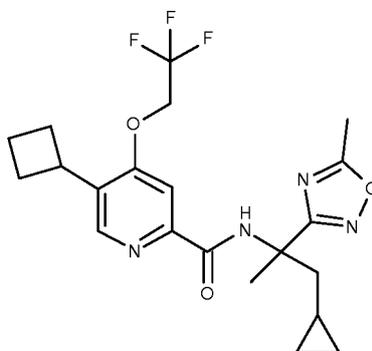
(2S)-1-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclopropilpiridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y clorhidrato de (R)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 719267-96-6) como materiales de partida y se aisló (33 mg, 44 %); MS (ESI, m/z): 394,5 ($M+H^+$).

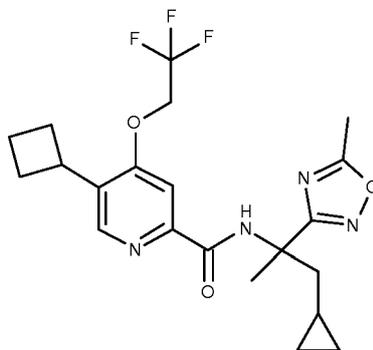
Ejemplo 116

5-Ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



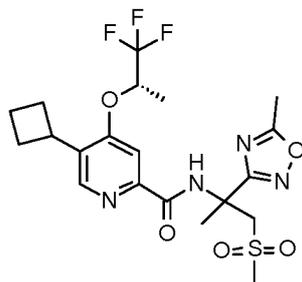
El racemato (Ejemplo 108g) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 439,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 117

5-Ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

5

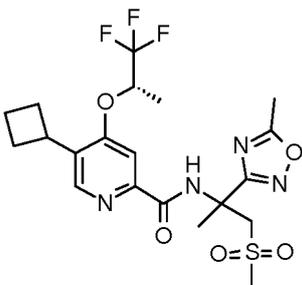
El racemato (Ejemplo 108g) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 439,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 118**5-Ciclobutil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)**

15

La mezcla de epímeros (Ejemplo 111) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 491,6 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 119**5-Ciclobutil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)**

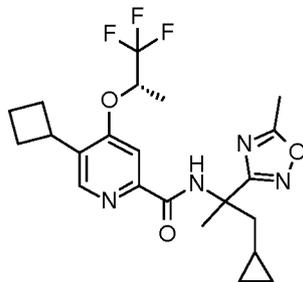
25

La mezcla de epímeros (Ejemplo 111) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 491,6 ($M+H^+$).

30

Ejemplo 120

5-Ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-[(2S) trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



5

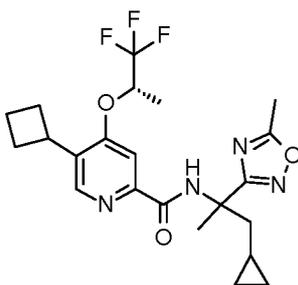
La mezcla de epímeros (Ejemplo 110f) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 453,6 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 121

5-Ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)

15



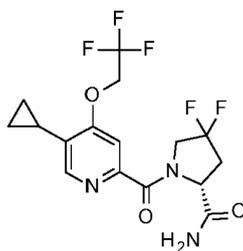
20

La mezcla de epímeros (Ejemplo 110f) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 453,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 122

(2R)-1-[5-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida

25



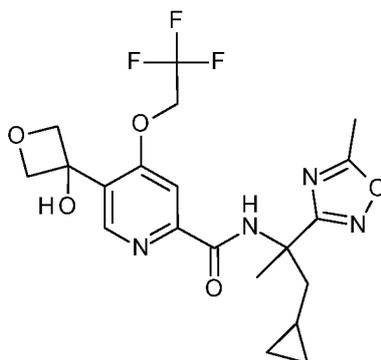
30

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y clorhidrato de (R)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 1315304-75-6) como materiales de partida y se aisló (20 mg, 32%); MS (ESI, m/z): 394,5 ($M+H^+$).

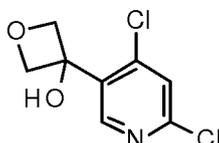
Ejemplo 123

N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-hidroxoxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

35

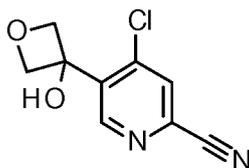


5 a) 3-(4,6-Dicloro-3-piridil)oxetan-3-ol



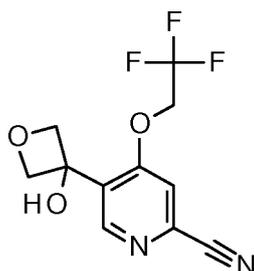
10 A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (CAN 849937-96-8, 15 g, 66,1 mmol) en THF seco (300 ml) enfriada a -15 °C bajo una atmósfera de argón se añadió complejo cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio (53,4 ml, 69,4 mmol) y la mezcla se agitó a -15 °C durante 1 hora. Después se añadió oxetan-3-ona (5, g, 72,7 mmol) puro a la mezcla de reacción enfriada a -15 °C, la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por adición de agua y se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (10,5 mg, 72 %). MS (ESI, m/z): 220,4 ($M+H^+$).

20 b) 4-Cloro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo



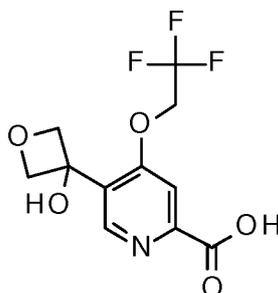
25 A una solución de 3-(4,6-dicloropiridin-3-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 123a, 5,0 g, 22,7 mmol) en DMF seco (100 ml) bajo atmósfera de argón se añadieron dicianocinc (1,47 g, mmol), DPPF (1,26 g, 2,27 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,04 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a 100 °C durante dos horas. La DMF se eliminó a vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio (se formaron coloides y se separaron por filtración sobre una almohadilla de Celite). Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (4,1 g, 86 %); MS (ESI, m/z): 211,1 ($M+H^+$).

30 c) 5-(3-Hidroxioxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo



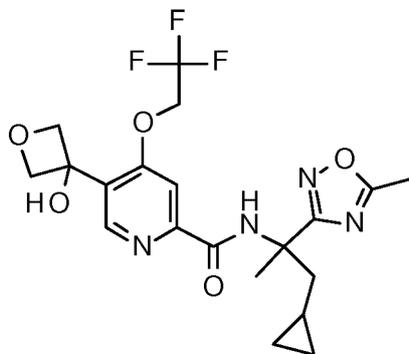
5 A una solución de 4-cloro-5-(3-hidroxoxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 123b, 1 g, 4,75 mmol) en DMF seco (20 ml) bajo una atmósfera de argón enfriada a 0 °C se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (570 mg, 412 µl, 5,7 mmol) seguido de la adición de *tert*-butóxido de potasio (639 mg, 5,7 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se agitó a 80 °C durante 2 horas. La DMF se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,2 g, 92 %); MS (ESI, m/z): 275,4 ($M+H^+$).

10 d) Ácido 5-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



15 A una solución de 5-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 123c, 1,3 g, 4,74 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de potasio (4,74 ml, 19,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo radiación de microondas durante 60 min. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en DMSO para purificación directa mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (360 mg, 26 %); MS (ESI, m/z): 294,4 ($M+H^+$).

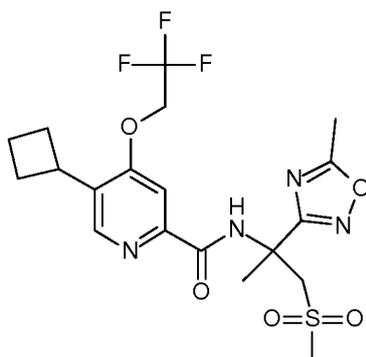
20 e) N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 112d) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (37 mg, 47 %); MS (ESI, m/z): 457,5 ($M+H^+$).

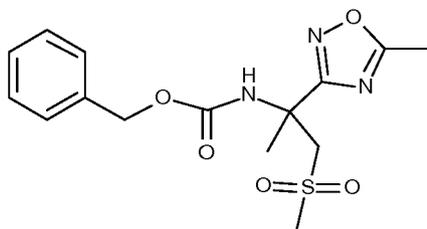
30

Ejemplo 124

5-Ciclobutil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

5

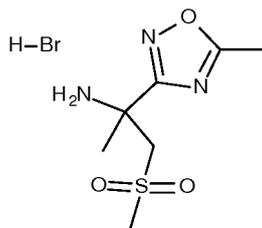
a) N-[1-Metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]carbamato de bencilo (enantiómero A)



10 El racemato (Ejemplo 109c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD (OD-H), isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 354,5 ($M+H^+$).

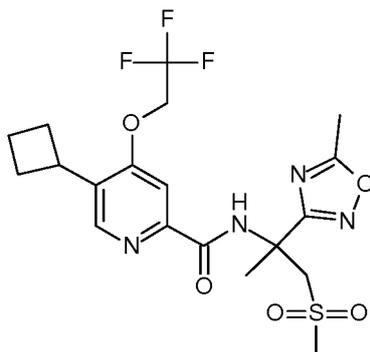
b) Bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A)

15



20 Se disolvió N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]carbamato de bencilo (enantiómero A) (Ejemplo 124a, 710 mg, 2,01 mmol) en 10 ml de ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 1-2 ml de etanol. A la solución en bruto se añadió una mezcla de diclorometano-heptano que dio un precipitado aislado por filtración (el precipitado es muy higroscópico) para producir el compuesto del título (590 mg, 98 %); MS (ESI, m/z): 220,0 ($M+H^+$).

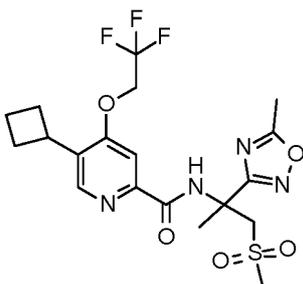
25 c) 5-Ciclobutil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



5 A una solución de ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 108f, 40 mg, 145 μmol) en DMF seco (1,00 ml) se añadieron DIEA (76,2 μl , 436 μmol) y TBTU (49,0 mg, 153 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b, 45,8 mg, 153 μmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento para producir el compuesto del título (15 mg, 22 %); MS (ESI, m/z): 477,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

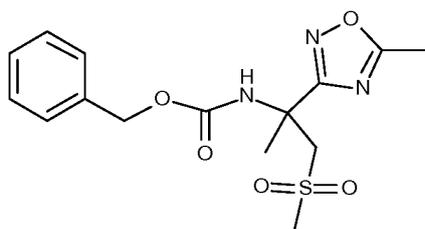
10 Ejemplo 125

5-Ciclobutil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



15

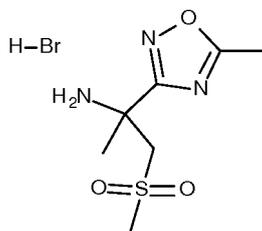
a) N-[1-Metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]carbamato de bencilo (enantiómero B)



20

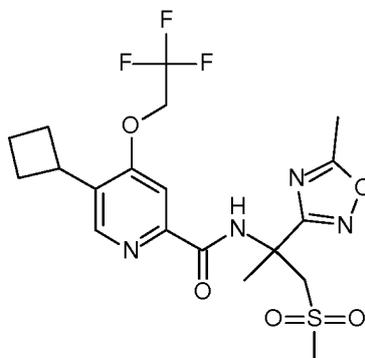
El racemato (Ejemplo 109c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD (OD-H), isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 354,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 b) Bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero B)



5 Se disolvió N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]carbamato de bencilo (enantiómero B) (Ejemplo 125a, 605 mg, 1,71 mmol) en 12 ml de ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 1-2 ml de etanol. A la solución en bruto se añadió una mezcla de diclorometano-heptano que dio un precipitado aislado por filtración (el precipitado es muy higroscópico) para producir el compuesto del título (466 mg, 91 %); MS (ESI, m/z): 220,0 ($M+H^+$).

10 c) 5-Ciclobutil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



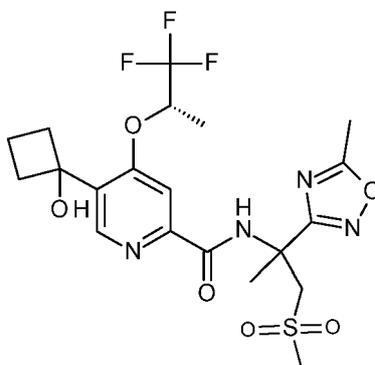
15 A una solución de ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 108f, 40 mg, 145 μ mol) en DMF seco (1,00 ml) se añadieron DIEA (76,2 μ l, 436 μ mol) y TBTU (49,0 mg, 153 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b, 45,8 mg, 153 μ mol) a la reacción y la última se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento para producir el compuesto del título (20 mg, 29 %); MS (ESI, m/z): 477,5 ($M+H^+$).

20

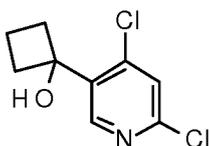
Ejemplo 126

5-(1-Hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S),-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

25

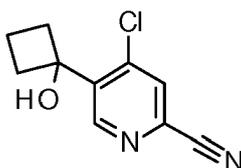


a) 1-(4,6-Dicloro-3-piridil)ciclobutanol



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123a usando 5-bromo-2,4-dicloropiridina (CAN 849937-96-8) y ciclobutanona (CAN 1191-95-3) como materiales de partida y se aisló (5,1 g, 76 %); MS (ESI, m/z): 218,4 ($M+H^+$).

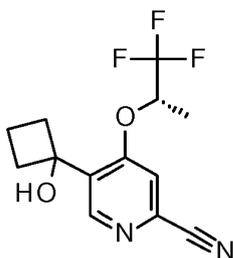
b) 4-Cloro-5-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-carbonitrilo



10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123b usando 1-(4,6-dicloro-3-piridil)ciclobutanol (Ejemplo 126a) como material de partida y se aisló (1,61 g, 33 %); MS (ESI, m/z): 209,2 ($M+H^+$).

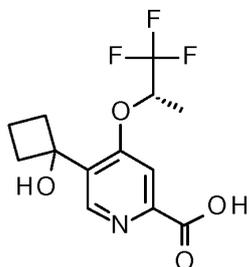
15 c) 5-(1-Hidroxiciclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonitrilo



20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 126b) y (S)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (CAN 3539-97-7) como materiales de partida y se aisló (1,2 g, 92 %); MS (ESI, m/z): 287,5 ($M+H^+$).

d) Ácido 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico

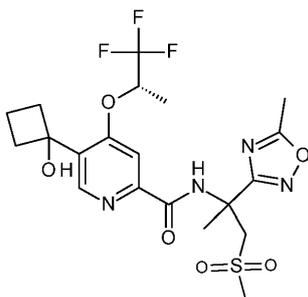


25

Una suspensión de 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 126c, 2,7 g, 9,43 mmol) en solución acuosa al 25 % de ácido clorhídrico (55 ml) se agitó a 110 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 10-12 por adición de microesferas de hidróxido de sodio. El pH de la solución se ajustó a 1-2 por adición de una solución acuosa al 25 % de ácido clorhídrico y el precipitado formado se aisló por filtración. Los sólidos se purificaron de nuevo mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (232 mg, 8 %); MS (ESI, m/z): 306,1 ($M+H^+$).

30

e) 5-(1-Hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonylpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



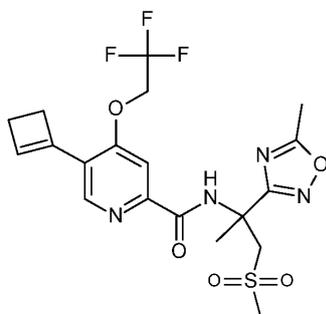
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 126d) y 2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 109d) como materiales de partida y se aisló (28 mg, 42 %); MS (ESI, m/z): 507,5 ($M+H^+$).

5

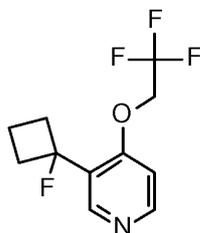
Ejemplo 127

5-(Ciclobuten-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

10



a) 3-(1-Fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

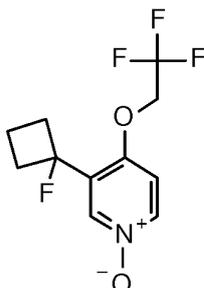


15

A una solución de 1-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-ciclobutanol (Ejemplo 108b, 1,7 g, 6,88 mmol) en diclorometano seco (25,0 ml) bajo una atmósfera de argón enfriada a 0 °C se añadió DAST (1,36 ml, 10,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó por adición de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y la mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación y se recogió la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,68 g, 98 %); MS (ESI, m/z): 250,4 ($M+H^+$). El material bruto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

20

b) 3-(1-Fluorociclobutil)-1-óxido-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-1-ilo

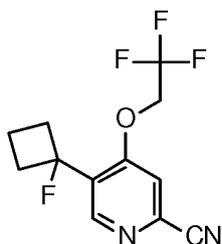


25

A una solución de 3-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (Ejemplo 127a, 1,68 g, 6,74 mmol) en

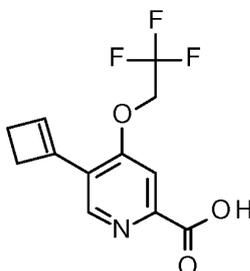
diclorometano (40 ml) se añadió m-CPBA (3,49 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en bruto (1,68 g, 94 %) que se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa; MS (ESI, m/z): 266,5 ($M+H^+$).

c) 5-(1-Fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo



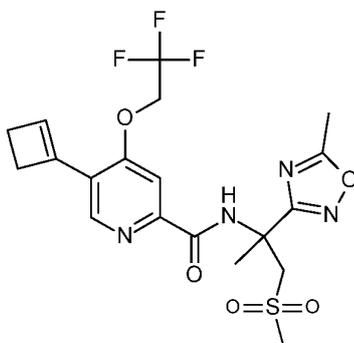
A una solución de 3-(1-fluorociclobutil)-1-óxido-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-1-ío (Ejemplo 127b, 1,65 g, 6,22 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadieron trimetilsilanocarbonitrilo (945 mg, 1,19 ml, 9,33 mmol) y cloruro de dimetilcarbamato (833 μ l, 8,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (760 mg, 44 %); MS (ESI, m/z): 275,5 ($M+H^+$).

d) Ácido 5-(ciclobuten-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



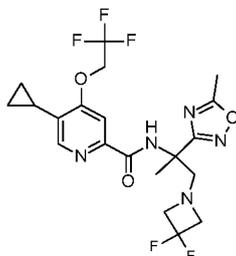
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 126d usando 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 127c) como material de partida y se aisló como producto secundario (360 mg, 44 %); MS (ESI, m/z): 274,0 ($M+H^+$).

e) 5-(Ciclobuten-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonylpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

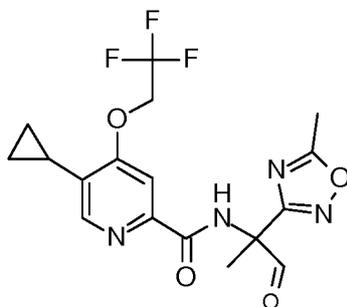


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(ciclobuten-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 127d) y 2-metanosulfonyl-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 109d) como materiales de partida y se aisló (25 mg, 14 %); MS (ESI, m/z): 475,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 128

5 **5-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

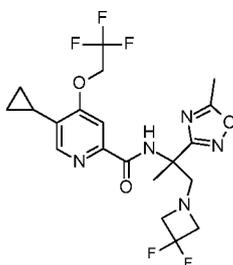
a) 5-Ciclopropil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10 A una solución de 5-ciclopropil-N-[1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 113, 0,1 g, 250 μmol) en diclorometano seco (2 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (111 mg, 262 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se inactivó con una solución acuosa 1,0 M de bicarbonato de sodio con tiosulfato de sodio al 5 %.

15 La mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos y después se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/(solución de Et_3N al 3 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 71 %). MS (ESI, m/z): 399,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 b) 5-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



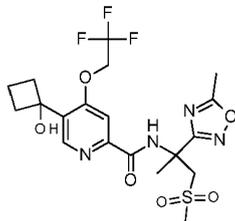
25 A una solución de 5-ciclopropil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-oxo-etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 128a, 0,075 g, 188 μmol) en diclorometano (1 ml) se añadieron clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (26,8 mg, 207 μmol) y trietilamina (21,0 mg, 28,9 μl , 207 μmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos para disolver completamente los sólidos y la mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (59,9 mg, 282 μmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (9,2 mg, 10 %). MS (ESI, m/z): 476,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

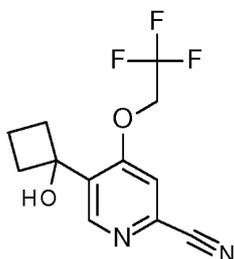
Ejemplo 129

5-(1-Hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

5

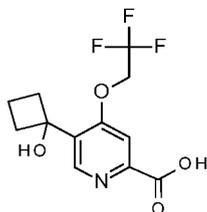


a) 5-(1-Hidroxiciclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo



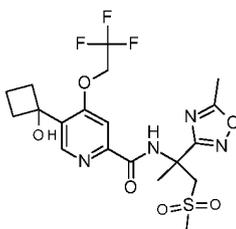
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-(1-hidroxiciclobutil)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 126b) y 2,2,2-trifluoroetanol (CAN 75-89-8) como materiales de partida y se aisló (609 mg, 71 %); MS (ESI, m/z): 273,4 ($M+H^+$).

15 b) Ácido 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



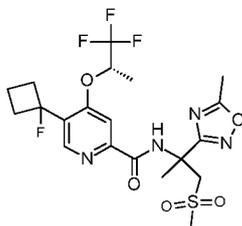
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 126d usando 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 129a) como material de partida y se aisló (125 mg, 19 %); MS (ESI, m/z): 292,4 ($M+H^+$).

c) 5-(1-Hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 129b) y 2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 109d) como materiales de partida y se aisló (25 mg, 37 %); MS (ESI, m/z): 493,3 ($M+H^+$).

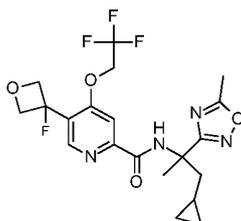
Ejemplo 130

5-(1-Fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

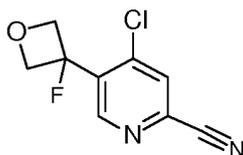
5 A una solución de 5-(1-hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (Ejemplo 126e, 21 mg, 41,5 μ mol) en diclorometano seco (200 μ l) bajo una atmósfera de argón enfriada a 0 °C se añadió DAST (10,0 mg, 8,22 l, 62,2 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó por adición de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos y se recogió la fase orgánica. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad y el material bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (9,2 mg, 44 %). MS (ESI, m/z): 509,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 131

15 **N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

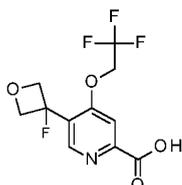


20 a) 4-Cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo



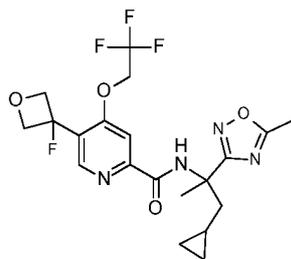
25 A una solución de 4-cloro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 123b, 2,0 g, 9,5 mmol) en diclorometano seco (50 ml) bajo una atmósfera de argón enfriada a -75 °C se añadió DAST (1,61 g, 1,32 ml, 9,97 mmol). La reacción se agitó a -75 °C durante 15 min, luego se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó después por adición de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se vertió en un embudo de decantación y se llevó a cabo la extracción. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,81 g, 90 %). MS (ESI, m/z): 213,0 ($M+H^+$).

30 b) Ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



5 A una solución de 4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 131a, 1,15 g, 5,41 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (18 ml, 249 mmol) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de potasio (4,06 ml, 16,2 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 60 minutos bajo radiación de microondas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el material bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (345 mg, 22 %). MS (ESI, m/z): 296,4 ($M+H^+$).

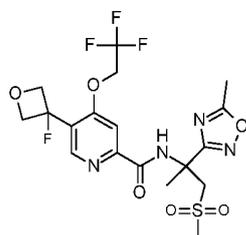
c) N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 131b) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (42 mg, 54 %); MS (ESI, m/z): 459,6 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 132

5-(3-Fluorooxetan-3-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



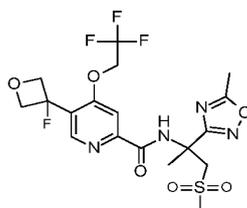
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 131b) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b) como materiales de partida y se aisló (40 mg, 47 %); MS (ESI, m/z): 497,5 ($M+H^+$).

25

Ejemplo 133

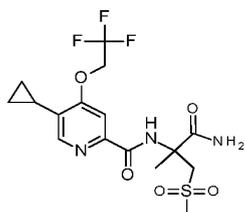
5-(3-Fluorooxetan-3-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

30



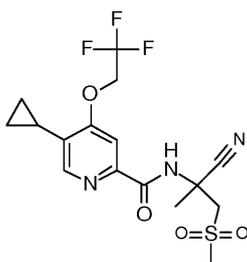
35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 131b) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b) como materiales de partida y se aisló (35 mg, 42 %); MS (ESI, m/z): 497,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 134

N-(1-Amino-2-metil-3-metilsulfonil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

5

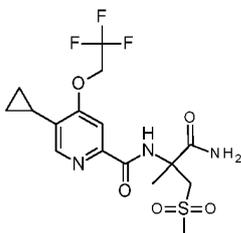
a) N-(1-Ciano-1-metil-2-metilsulfonil-etil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-3-metanosulfonil-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 80a) como materiales de partida y se aisló (1,22 g, 98 %); MS (ESI, m/z): 406,6 ($M+H^+$).

b) N-(1-Amino-2-metil-3-metilsulfonil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

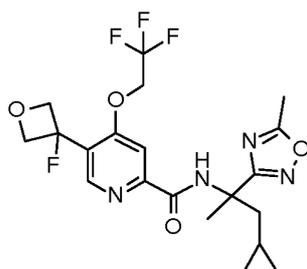


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando N-(1-ciano-1-metil-2-metilsulfonil-etil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 134a) como material de partida y se aisló como subproducto de una reacción secundaria (226 mg, 17 %); MS (ESI, m/z): 424,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 135

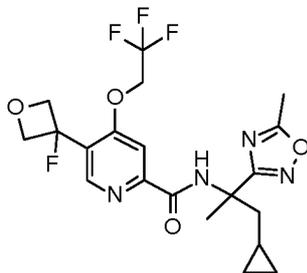
20

N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

25

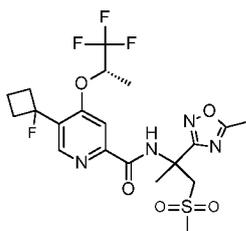
El racemato (Ejemplo 131c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 459,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 136

N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

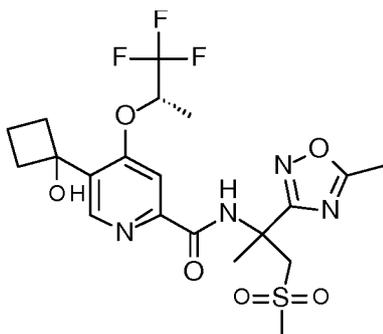
5

El racemato (Ejemplo 131c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 459,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 137**5-(1-Fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)**

15

a) 5-(1-Hidroxiciclobutil)-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (epímero A)

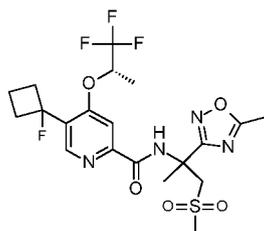


20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 126c) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b) como materiales de partida y se aisló (24 mg, 63 %); MS (ESI, m/z): 507,5 ($M+H^+$).

25

b) 5-(1-Fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



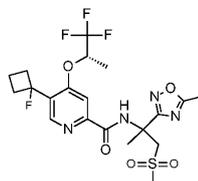
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 130 usando 5-(1-hidroxiciclobutil)-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (epímero A) (Ejemplo 137a) como material de partida y se aisló (13 mg, 65 %); MS (ESI, m/z): 509,5 ($M+H^+$).

5

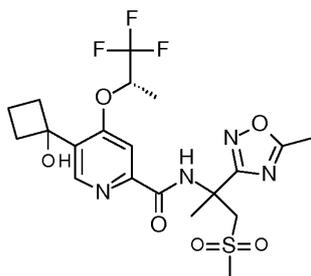
Ejemplo 138

5-(1-Fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)

10



a) 5-(1-Hidroxiciclobutil)-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (epímero B)

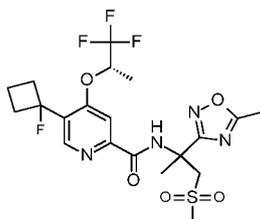


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-hidroxiciclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 126c) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b) como materiales de partida y se aisló (13 mg, 40 %); MS (ESI, m/z): 507,5 ($M+H^+$).

20

b) 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)



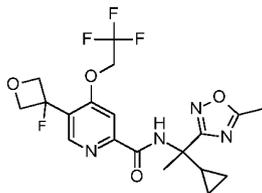
25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 130 usando 5-(1-hidroxiciclobutil)-N-[1-metil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilsulfonil-etil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (epímero B) (Ejemplo 138a) como material de partida y se aisló (3,1 mg, 24 %); MS (ESI, m/z): 509,5 ($M+H^+$).

30

Ejemplo 139

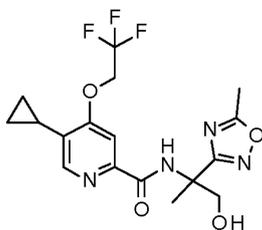
N-[1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 131b) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4)oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 115536-64-3) como materiales de partida y se aisló (45 mg, 39 %); MS (ESI, m/z): 445,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 140

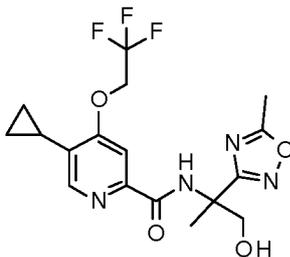
10 **5-Ciclopropil-N-[1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



15 El racemato (Ejemplo 113) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 401,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 141

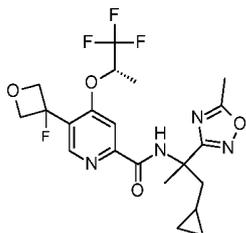
20 **5-Ciclopropil-N-[1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



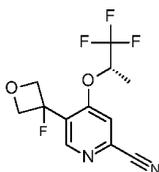
25 El racemato (Ejemplo 113) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 401,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 142

30 **N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**

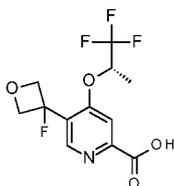


a) 5-(3-Fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonitrilo



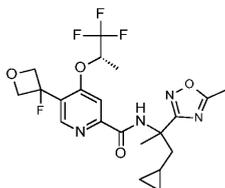
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 131a) y (S)-1,1,1-trifluoro-propano-2-ol (CAN 3539-97-7) como materiales de partida y se aisló (1,66 g, 61 %); MS (ESI, m/z): 291,4 ($M+H^+$).

10 b) Ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123d usando 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 142a) como material de partida y se aisló (1,8 g, 70 %); MS (ESI, m/z): 310,4 ($M+H^+$).

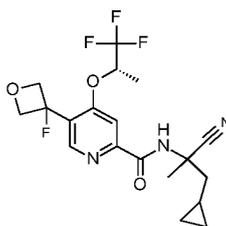
c) N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (31 mg, 26 %); MS (ESI, m/z): 473,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 143

25 **N-(2-Ciano-1-ciclopropilpropan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**



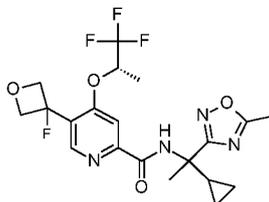
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 66a) como materiales de partida y se aisló (27,5 mg, 26 %); MS (ESI, m/z): 416,5 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 144

N-[1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

10



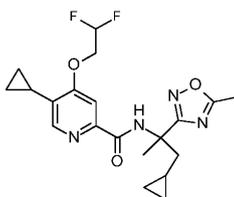
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y se aisló (32,6 mg, 37 %); MS (ESI, m/z): 459,5 ($M+H^+$).

15

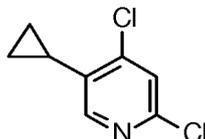
Ejemplo 145

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

20

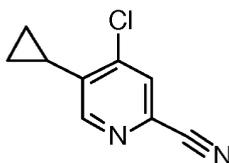


a) 2,4-Dicloro-5-ciclopropil-piridina



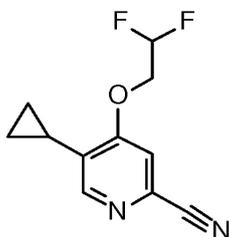
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 48a usando 5-bromo-2,4-dicloropiridina (CAN 849937-96-8) como material de partida y se aisló (7,4 g, 41 %); MS (ESI, m/z): 188,2 ($M+H^+$).

b) 4-Cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo



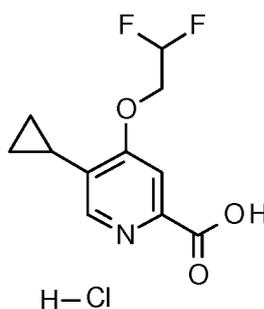
Una solución agitada de 2,4-dicloro-5-ciclopropil-piridina (Ejemplo 145a, 2,2 g, 11,76 mmol) en DMF (10 ml) se purgó con argón durante 10 minutos. A esta reacción se añadió dicianocinc (926 mg, 7,65 mmol) seguido de DPPF (520 mg, 1,02 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (535 mg, 0,58 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración y la solución se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1 g, 50 %). MS (ESI, m/z): 179,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) 5-Ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo



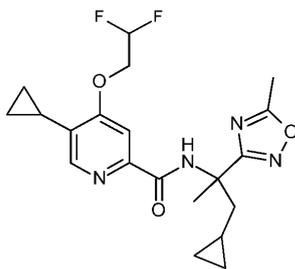
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 145b), 2,2-difluoro-etanol (CAN 359-13-7) como materiales de partida e hidruro de sodio como reactivo. El compuesto del título (508 mg, 81 %) se aisló como un sólido amarillo; MS (ESI, m/z): 225,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) Clorhidrato de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



Se disolvió 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)picolinonitrilo (3,77 g, 16,8 mmol) en una solución acuosa al 25 % de ácido clorhídrico (50 ml). La reacción se agitó a 110 °C durante 14 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de ácido clorhídrico se neutralizó por adición de microesferas de hidróxido de sodio hasta un pH de 12-13. El pH se ajustó de nuevo a 1-2 mediante la adición de una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y se formó un precipitado que se aisló por filtración. El precipitado recogido se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (4,12 g, 88 %); MS (ESI, m/z): 244,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

e) 5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

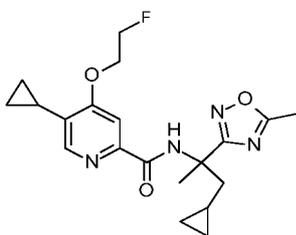


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2 difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 145d) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (66 mg, 72 %); MS (ESI, m/z): 407,6 ($M+H^+$).

5

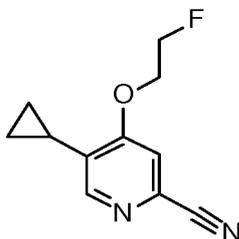
Ejemplo 146

5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10

a) 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo

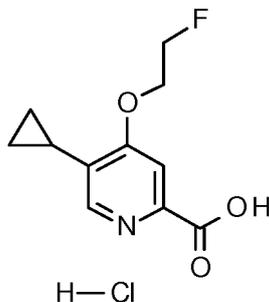


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 145b) y 2-fluoroetanol (CAN 371-62-0) como materiales de partida e hidruro de sodio como reactivo. El compuesto del título (267 mg, 68 %) se aisló como un sólido amarillo; MS (ESI, m/z): 207,1 ($M+H^+$).

20

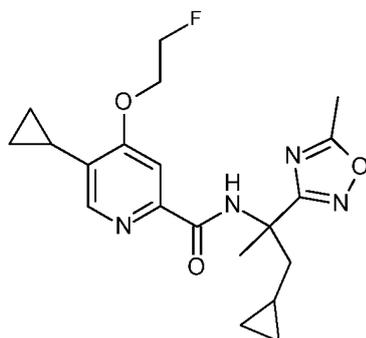
b) Clorhidrato del ácido 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 145d usando 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 146a) como material de partida y se aisló (160 mg, 56 %); MS (ESI, m/z): 226,1 ($M+H^+$).

25

c) 5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



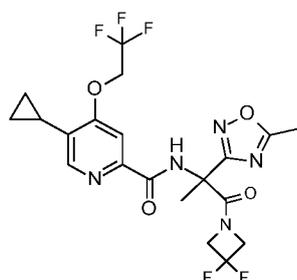
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 146b) y 2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 66e) como materiales de partida y se aisló (90 mg, 93 %); MS (ESI, m/z): 389,6 ($M+H^+$).

5

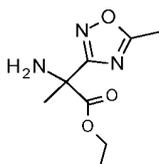
Ejemplo 147

5-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

10



a) 2-Amino-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo

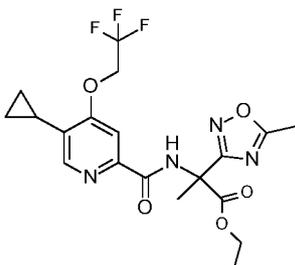


15 A una solución de éster etílico del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propiónico (CAN 168704-76-5, 0,5 g, 2,71 mmol) en una mezcla de THF seco (15 ml)/DMF seco (4 ml) enfriada a 0 °C bajo una atmósfera de argón se añadió lentamente solución de LiHMDS 1,0 M en THF (2,85 ml, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos seguido por la adición de O-(difenilfosforil)hidroxilamina (696 mg, 2,99 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (se formó una suspensión blanca). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó dos veces con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con 5 ml de Na_2CO_3 2 M acuoso. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (450 mg, 83 %). MS (ESI, m/z): 200,2 ($M+H^+$).

20

25

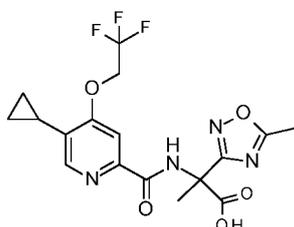
b) 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (Ejemplo 147a) como materiales de partida y se aisló (508 mg, 86 %); MS (ESI, m/z): 443,5 ($M+H^+$).

5

c) Ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico



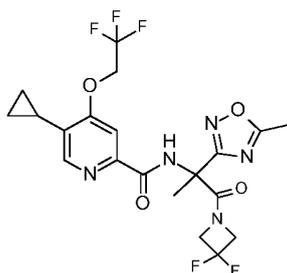
10

A una solución de 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (Ejemplo 147b, 0,295 g, 667 μ mol) en una mezcla de THF (4 ml)/agua (2 ml) se añadió monohidrato de LiOH (83,9 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante unos minutos para disolver los sólidos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró entonces a vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título (280 mg, 100 %) como un aceite amarillo en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 415,5 ($M+H^+$).

15

20

d) 5-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



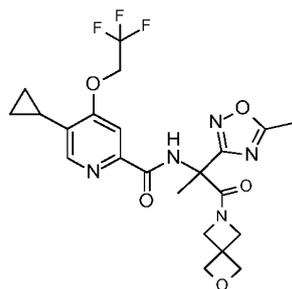
25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (Ejemplo 147c) y clorhidrato de 3,3-difluoro-azetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida y se aisló (18 mg, 24 %); MS (ESI, m/z): 490,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 148

30

5-Ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



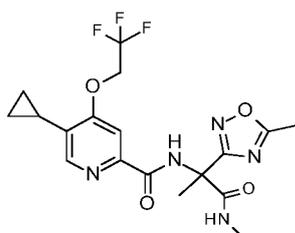
5

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (Ejemplo 147c) y oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (2:1) (CAN 1045709-32-7) como materiales de partida y se aisló (8 mg, %); MS (ESI, m/z): 496,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 149

10

5-Ciclopropil-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



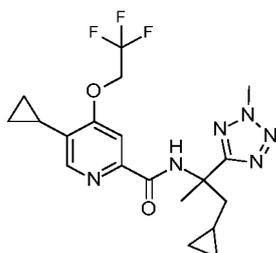
15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (Ejemplo 147c) y clorhidrato de metilamina como materiales de partida y se aisló (5,9 mg, 16 %); MS (ESI, m/z): 428,4 ($M+H^+$).

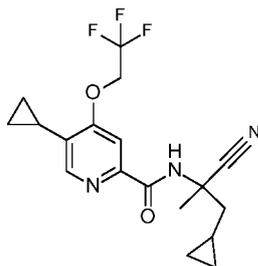
Ejemplo 150

20

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(2-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



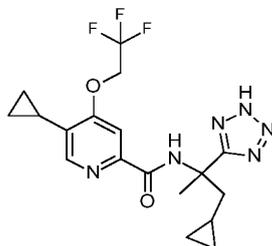
a) N-(1-Ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



25

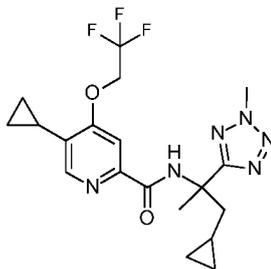
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 66a) como materiales de partida y se aisló (376 mg, 67 %); MS (ESI, m/z): 368,6 ($M+H^+$).

b) 5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-1-metil-1-(2H-tetrazol-5-il)etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

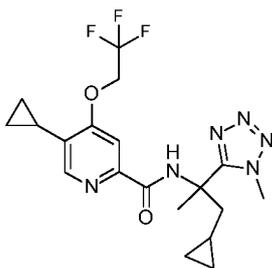


5 A una solución de N-(1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 150a, 300 mg, 817 μ mol) en DMF (4 ml) bajo una atmósfera de argón se añadieron cloruro de amonio (218 mg, 4,08 mmol) y azida sódica (265 mg, 4,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C bajo radiación de microondas durante 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua helada (12 ml) y acetato de etilo (4 ml). A la mezcla bifásica se añadió nitrito de sodio (231 mg, 3,35 mmol) (para descomponer el exceso de azida sódica), seguido de una adición lenta de una solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico (hasta pH = 2) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla bifásica se agitó entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con más acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. Después de la extracción, la fase orgánica se recogió y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (239 mg, 71 %) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 411,5 ($M+H^+$).

c) 5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-1-metil-1-(2-metiltetrazol-5-il)etil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



20 A una solución de 5-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-1-metil-1-(2H tetrazol-5-il)etil)-4-(2,2,2 trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 150b, 100 mg, 0,244 mmol) en DMF seco (1,2 ml) se añadió carbonato de potasio (43,8 mg, 0,317 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido por la adición de yodometano (30,5 μ l, 0,487 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (40 mg, 39 %) y también un segundo subproducto como regioisómero (11 mg, 10,6 %). MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$).

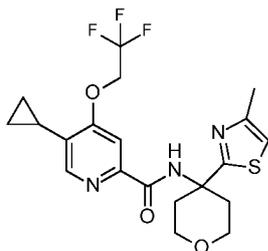
Ejemplo 151**5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

35 A una solución de 5-ciclopropil-N-(2-ciclopropil-1-metil-1-(2H tetrazol-5-il)etil)-4-(2,2,2 trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 150b, 100 mg, 0,244 mmol) en DMF seco (1,2 ml) se añadió carbonato de potasio (43,8 mg, 0,317 mmol). La

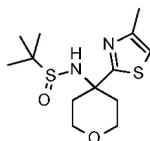
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido por la adición de yodometano (30,5 μ l, 0,487 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (11 mg, 11 %) y también un segundo subproducto como regioisómero (40 mg, 39 %). MS (ESI, m/z): 425,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 152

10 5-Ciclopropil-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

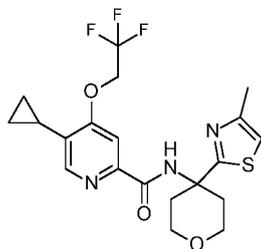


a) 2-Metil-N-[4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahidropiran-4-il]propano-2-sulfonamida



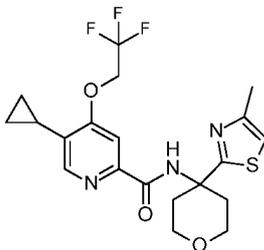
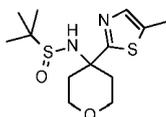
15 Una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF (492 μ l, 984 μ mol) se añadió gota a gota a una solución de 4-metiltiazol (97,5 mg, 984 μ mol) en THF seco (0,3 ml) enfriada a -78 $^{\circ}$ C y, una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos a -78 $^{\circ}$ C seguido de adición de tolueno seco (0,6 ml). A una solución de 2-metil-N-(2H-piran-4(3H,5H,6H)-iliden)propano-2-sulfonamida (CAN 861857-62-7, 100 mg, 492 μ mol) en tolueno seco (1 ml) se añadió una
20 solución 2,0 M de trimetilaluminio en heptano (271 μ l, 541 μ mol). A continuación, la solución anterior se añadió a la mezcla de reacción enfriada a -78 $^{\circ}$ C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla bifásica se vertió en un embudo de decantación y se extrajo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (102 mg, 69 %). MS (ESI, m/z): 303,5 ($M+H^+$).

b) 5-Ciclopropil-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



30 2-metil-N-(4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)propano-2-sulfonamida (Ejemplo 152a, 100 mg, 331 μ mol) se disolvió en dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente y se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (496 μ l, 992 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir un producto de amina bruta que se usó sin ninguna purificación para la síntesis del compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) como material de partida.

El compuesto del título se aisló (83 mg, 51 %) mediante purificación por HPLC preparativa; MS (ESI, m/z): 442,4

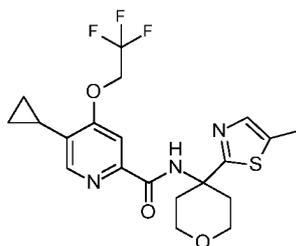
(M+H⁺).**Ejemplo 153****5-Ciclopropil-N-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida****a) 2-Metil-N-[4-(5-metiltiazol-2-il)tetrahidropiran-4-il]propano-2-sulfinamida**

10

15

20

Una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF (492 μ l, 984 μ mol) se añadió gota a gota a una solución de 5-metiltiazol (97,5 mg, 984 μ mol) en THF seco (0,3 ml) enfriada a -78 °C y, una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C seguido por la adición de tolueno seco (0,6 ml). A una solución de 2-metil-N-(2H-pirán-4(3H,5H,6H)-iliden)propano-2-sulfinamida (CAN 861857-62-7, 100 mg, 492 μ mol) en tolueno seco (1 ml) se añadió una solución 2,0 M de trimetilaluminio en heptano (271 μ l, 541 μ mol). A continuación, la solución anterior se añadió a la mezcla de reacción enfriada a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla bifásica se vertió en un embudo de decantación y se extrajo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (102 mg, 69 %). MS (ESI, *m/z*): 303,5 (M+H⁺).

b) 5-Ciclopropil-N-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

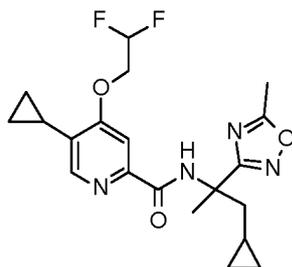
25

30

2-metil-N-[4-(5-metiltiazol-2-il)tetrahidropiran-4-il]propano-2-sulfinamida (Ejemplo 153a, 100 mg, 331 μ mol) se disolvió en dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente y se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (496 μ l, 992 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir un producto de amina bruta que se usó sin ninguna purificación para la síntesis del compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) como material de partida. El compuesto del título se aisló (68 mg, 52 %) mediante purificación por HPLC preparativa; MS (ESI, *m/z*): 442,4 (M+H⁺).

35

Ejemplo 154**5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



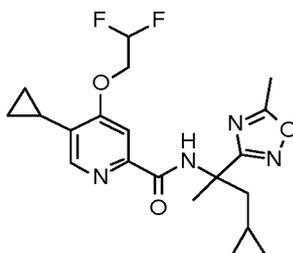
El racemato (Ejemplo 145e) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 407,6 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 155

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

10



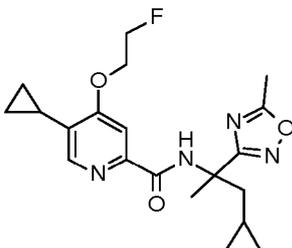
El racemato (Ejemplo 145e) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 407,6 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 156

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

20



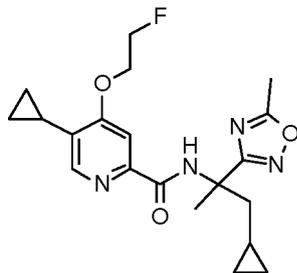
El racemato (Ejemplo 146c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 389,6 ($M+H^+$).

25

Ejemplo 157

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

30

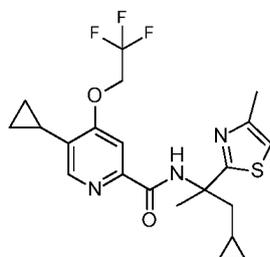


El racemato (Ejemplo 146c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 389,6 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 158

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10

Una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF (745 μ l, 1,49 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-metiltiazol (148 mg, 1,49 mmol) en THF seco (0,5 ml) enfriado a -78 °C y, una vez que la adición se completó, la reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C seguido por la adición de tolueno seco (1,5 ml). A una solución de (NE)-N-(2-ciclopropil-1-metil-etiliden)-2-metil-propano-2-sulfinamida (CAN 1426426-70-1, 150 mg, 745 μ mol) en tolueno seco (1,5 ml) se añadió una solución 2,0 M de trimetilaluminio en heptano (410 μ l, 820 mol). A continuación, la solución se añadió a la mezcla de reacción enfriada a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla bifásica se vertió en un embudo de decantación y se extrajo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para dar el producto en bruto (198 mg), que se disolvió en dioxano (2 ml) y se trató con una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (948 μ l, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir un producto de amina bruta que se usó sin ninguna purificación para la síntesis del compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) como material de partida. El compuesto del título se aisló (74 mg, 24 %) mediante purificación por HPLC preparativa; MS (ESI, m/z): 440,5 ($M+H^+$).

15

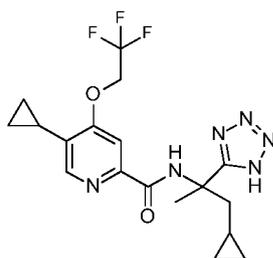
20

25

Ejemplo 159

30

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1H-tetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

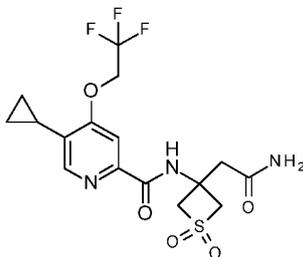


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150b usando N-(1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 150a) como material de partida y se aisló (239 mg,

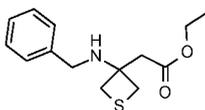
71 %); MS (ESI, m/z): 411,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 160

5 N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



a) 2-[3-(Bencilamino)tietan-3-il]acetato de etilo

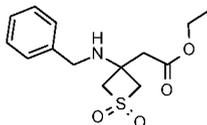


10

Una mezcla de éster etílico de ácido tietan-3-ilideno-acético (CAN 1223573-30-5, 1,8 g, 11,4 mmol) y fenilmetanamina (CAN 100-46-9, 1,22 g, 11,4 mmol) se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó directamente sin ningún protocolo de elaboración. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,4 g, 80 %). MS (ESI, m/z): 266,5 ($M+H^+$).

15

b) 2-[3-(Bencilamino)-1,1-dioxo-tietan-3-il]acetato de etilo



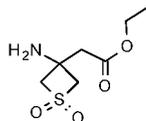
20

A una solución de 2-(3-(bencilamino)tietan-3-il)acetato de etilo (Ejemplo 160a, 3,6 g, 13,6 mmol) en diclorometano (360 ml) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (3,85 g, 3,97 ml, 13,6 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa al 35 % de peróxido de hidrógeno (2,63 g, 2,63 ml, 27,1 mmol), se formaron sólidos de color amarillo brillante. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con agua helada. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (102 mg, 69 %). MS (ESI, m/z): 298,2 ($M+H^+$).

25

30

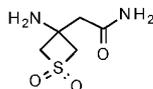
c) 2-(3-Amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetato de etilo



35

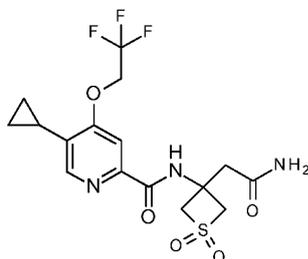
A una solución de 2-[3-(bencilamino)-1,1-dioxo-tietan-3-il]acetato de etilo (Ejemplo 160b, 0,5 g, 1,68 mmol) en EtOH (12,5 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió paladio sobre carbón al 10 % (p/p 10 %) (50,0 mg, 470 μmol). El matraz de reacción se sometió a una presión de 2,5 bar de H₂ y la mezcla de reacción se agitó a continuación a 50 °C durante 16 horas. El catalizador de paladio se retiró por filtración sobre una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó dos veces con etanol. El filtrado se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (350 mg, 100 %) como un producto bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 208,1 ($M+H^+$).

d) 2-(3-Amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida



5 Se disolvió 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetato de etilo (Ejemplo 160c, 550 mg, 2,65 mmol) en amoníaco 7,0 M en metanol (9 ml, 63,0 mmol) y el matraz de reacción se selló (el tamaño del matraz se eligió para minimizar el volumen para la expansión de gas con el fin de minimizar la evaporación del amoníaco). La reacción se agitó a 45 °C durante 2 días. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío para producir un material bruto (523 mg) que contenía una relación 4:1 de amida:éster metílico. El material bruto se usó sin ninguna purificación adicional; MS (ESI, *m/z*): 179,1 (M+H⁺).

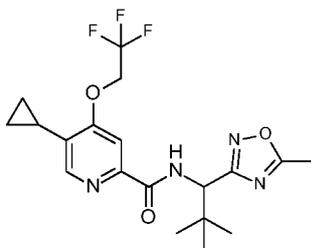
10 e) N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



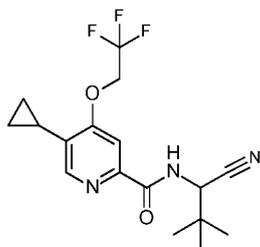
15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (130 mg, 43 %); MS (ESI, *m/z*): 422,2 (M+H⁺).

Ejemplo 161

20 **5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

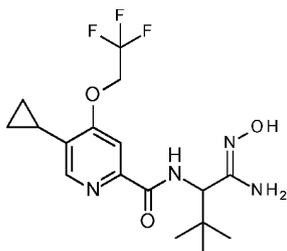


a) N-(1-Ciano-2,2-dimetil-propil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



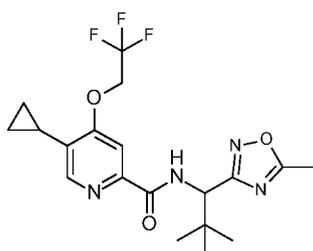
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-3,3-dimetil-butironitrilo (CAN 77425-86-6) como materiales de partida y se aisló (782 mg, 90 %); MS (ESI, *m/z*): 356,2 (M+H⁺).

30 b) 5-Ciclopropil-N-[1-[(Z)-N'-hidroxicarbamidoil]-2,2-dimetil-propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando N-(1-ciano-2,2-dimetil-propil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 161a) como material de partida y se aisló (487 mg, 58 %); MS (ESI, m/z): 389,2 ($M+H^+$).

c) 5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

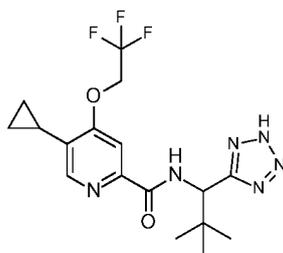


10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando 5-ciclopropil-N-[1-[(Z)-N'-hidroxycarbamimidoil]-2,2-dimetil-propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 161b) como material de partida y se aisló (53 mg, 50 %); MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 162

15

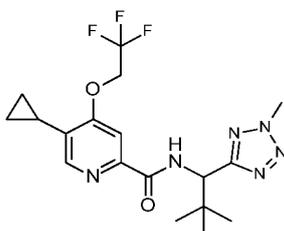
5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1H-tetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150b usando N-(1-ciano-2,2-dimetil-propil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 161a) como material de partida y se aisló (143 mg, 71 %); MS (ESI, m/z): 399,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 163

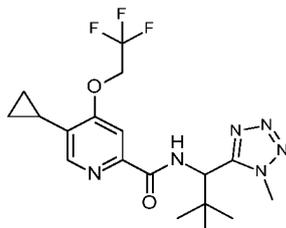
25 **5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150c usando 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1H-tetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 162) como material de partida y se aisló (58 mg, 43 %); MS (ESI, m/z): 413,6 (M+H⁺).

5 **Ejemplo 164**

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

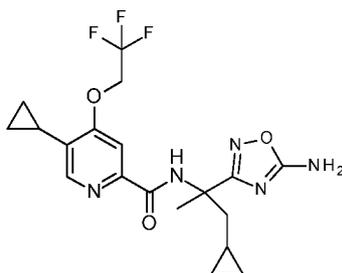


10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150c usando 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1H-tetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 162) como material de partida y se aisló (30 mg, 22 %); MS (ESI, m/z): 413,6 (M+H⁺).

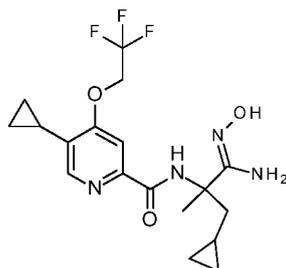
Ejemplo 165

15

N-[2-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

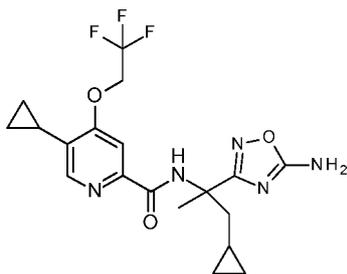


20 a) N-[(Z)-2-Amino-1-(ciclopropilmetil)-2-hidroxiimino-1-metil-etil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando N-(1-ciano-2-ciclopropil-1-metil-etil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 150a) como material de partida y se aisló (132 mg, 61 %); MS (ESI, m/z): 401,6 (M+H⁺).

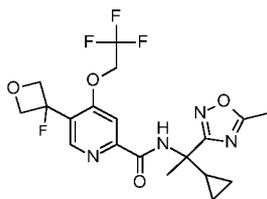
b) N-[2-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



5 Una mezcla de N-[(2Z)-2-amino-1-(ciclopropilmetil)-2-hidroxiimino-1-metil-etil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 165a, 30 mg, 74,9 μmol) en piperidin-1-carbonitrilo (130 mg, 130 μl , 1,18 mmol) se calentó a 130 °C en un tubo sellado durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (21 mg, 67 %). MS (ESI, m/z): 426,6 ($M+H^+$).

10 Ejemplo 166

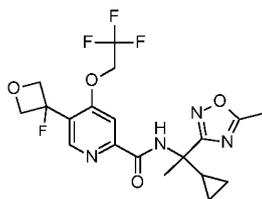
N-[1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



15 El racemato (Ejemplo 139) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y se aisló como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 445,5 ($M+H^+$).

20 Ejemplo 167

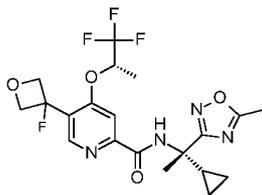
N-[1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



25 El racemato (Ejemplo 139) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y se aisló como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 445,5 ($M+H^+$).

30 Ejemplo 168

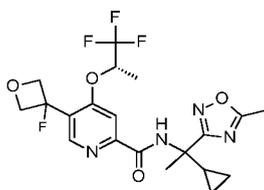
N-[1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y la mezcla de epímeros se aisló (72 mg, 40 %). La mezcla de epímeros se separó en sus epímeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 459,5 ($M+H^+$).

10 Ejemplo 169

N-[1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)



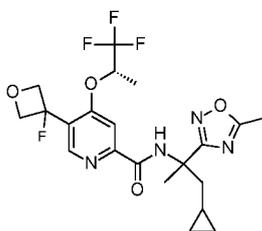
15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y el racemato se aisló (72 mg, 40 %). El racemato se separó en sus epímeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 459,5 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 170

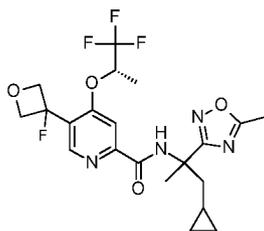
25 **N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)**



30 La mezcla de epímeros (Ejemplo 142c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 473,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 171

35 **N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)**



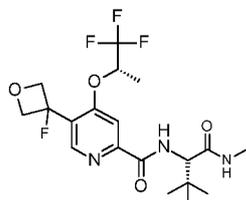
La mezcla de epímeros (Ejemplo 142c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 473,5 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 172

N-[(2S)-3,3-Dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

10



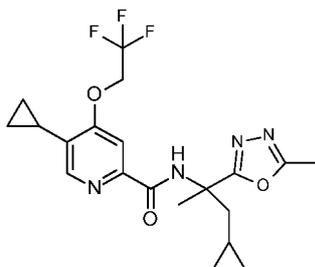
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y (S)-2-amino-3,3,N-trimetil-butiramida (CAN 89226-12-0) como materiales de partida y se aisló (40 mg, 57 %); MS (ESI, m/z): 436,6 ($M+H^+$).

15

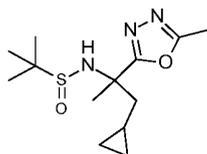
Ejemplo 173

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

20



a) N-[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfonamida



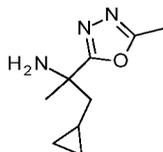
A una solución de 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAN 864750-58-3, 0,5 g, 3,07 mmol) en THF seco (8 ml) enfriada a -15°C bajo una atmósfera de argón se añadió complejo cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio (2,36 ml, 3,07 mmol). (Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de -12°C). La reacción se agitó entonces a -15°C durante 30 minutos seguido por la adición lenta de una solución de (Z)-N-(1-ciclopropilpropan-2-iliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (CAN 1426426-70-1, 618 mg, 3,07 mmol) y una solución 2 M de trimetilaluminio en heptano (1,53 ml, 3,07 mmol) en tolueno seco (8 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó por adición de agua (adición lenta debido a reacción muy exotérmica). El medio de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro

30

amónico. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (521 mg, pureza: 90 %, 54 %). MS (ESI, m/z): 286,5 ($M+H^+$).

5

b) 1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-amina

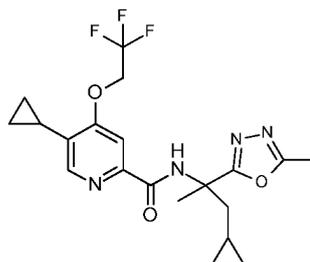


10

A una solución de N-[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (Ejemplo 173a, 520 mg, 1,46 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (729 μ l, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó por adición de carbonato de potasio y se agitó durante 15 minutos. Los insolubles se separaron por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (130 mg, 50 %). MS (ESI, m/z): 182,2 ($M+H^+$).

15

c) 5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



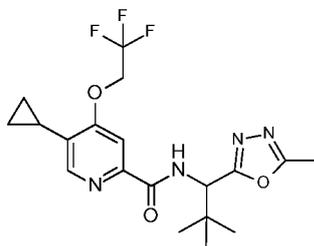
20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-amina (Ejemplo 173b) como materiales de partida y se aisló (99 mg, 76 %); MS (ESI, m/z): 425,6 ($M+H^+$).

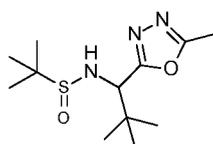
Ejemplo 174

25

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



a) N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-2-metil-propano-2-sulfinamida

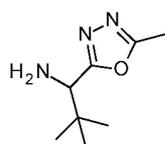


30

A una solución de 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAN 864750-58-3, 0,473 g, 2,91 mmol) en THF seco (8 ml) enfriada a -15°C en una atmósfera de argón se añadió complejo cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio (2,23 ml,

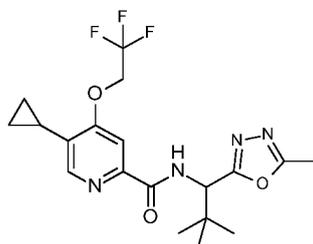
2,91 mmol). (Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$). La reacción se agitó entonces a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos seguido por la adición lenta de una solución de (NE)-N-(2,2-dimetilpropiliden)-2-metil-propano-2-sulfinaida (CAN 917104-90-6, 500 mg, 2,64 mmol) en tolueno seco (8 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó por adición de agua. El medio de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (462 mg, 64 %). MS (ESI, m/z): 274,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 2,2-Dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-1-amina



A una solución de N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-2-metil-propano-2-sulfinaida (Ejemplo 174a, 462 mg, 1,69 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (845 μl , 3,38 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró entonces a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (165 mg, 58 %). MS (ESI, m/z): 170,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

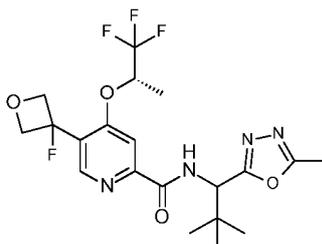
c) 5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-1-amina (Ejemplo 174b) como materiales de partida y se aisló (128 mg, 81 %); MS (ESI, m/z): 413,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 175

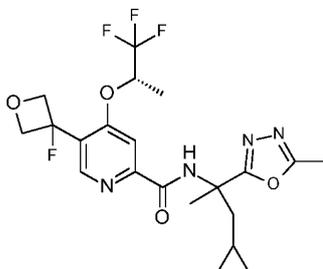
N-[2,2-Dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-1-amina (Ejemplo 174b) como materiales de partida y se aisló (70 mg, 47 %); MS (ESI, m/z): 461,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 176

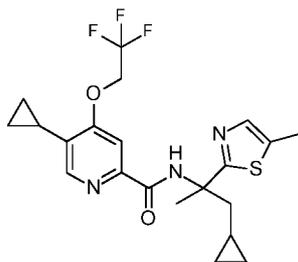
5 **N-[1-Ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**



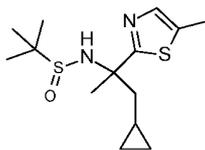
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-amina (Ejemplo 173b) como materiales de partida y se aisló (70 mg, 46 %); MS (ESI, m/z): 473,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 177

15 **5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



a) N-[2-Ciclopropil-1-metil-1-(5-metiltiazol-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfenamida

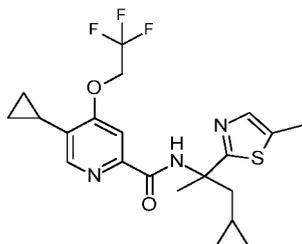


20 Una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio en THF (745 μ l, 1,49 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 5-metiltiazol (148 mg, 1,49 mmol) en THF seco (0,5 ml) enfriado a -78 °C y, una vez que la adición se completó, la reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C seguido por la adición de tolueno seco (1,5 ml). A una solución de (NE)-N-(2-ciclopropil-1-metil-etiliden)-2-metil-propano-2-sulfenamida (CAN 1426426-70-1, 150 mg, 745 μ mol) en tolueno seco (1,5 ml) se añadió una solución 2,0 M de trimetilaluminio en heptano (410 μ l, 820 μ mol). A continuación, la solución anterior se añadió a la mezcla de reacción enfriada a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla bifásica se vertió en un embudo de decantación y se extrajo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (123 mg, 55 %). MS (ESI, m/z): 301,4 ($M+H^+$).

25

30

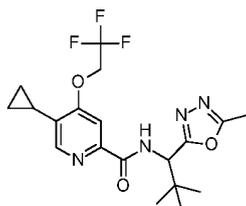
b) 5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



A una solución de N-[2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metiltiazol-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinaida (Ejemplo 177a, 118 mg, 0,393 mmol) en dioxano 2 ml) se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir un producto de amina bruta que se usó sin ninguna purificación para la síntesis del compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) como material de partida. El compuesto del título se aisló (73 mg, 42 %) mediante purificación por HPLC preparativa; MS (ESI, m/z): 440,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 178

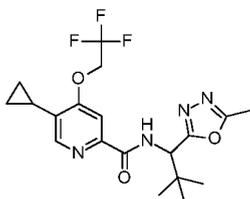
5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



El racemato (Ejemplo 174c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 179

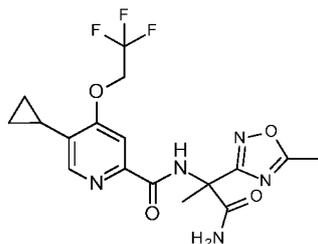
5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



El racemato (Ejemplo 174c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 180

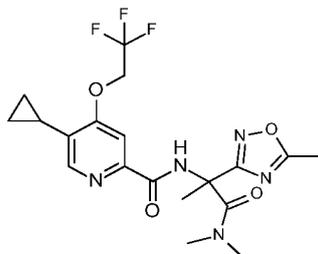
N-[1-Amino-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



Una solución de 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (Ejemplo 147b, 0,05 g, 113 μ mol) en amoniaco 7 N en MeOH (1,00 ml, 7,01 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún protocolo de elaboración para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 69 %). MS (ESI, m/z): 414,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 181

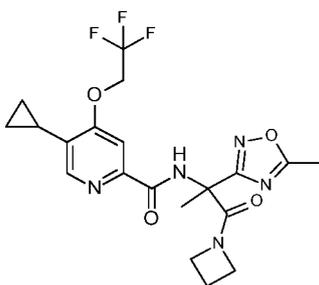
10 **5-Ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (Ejemplo 147c) y clorhidrato de dimetilamina como materiales de partida y se aisló (23 mg, 51 %); MS (ESI, m/z): 442,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 182

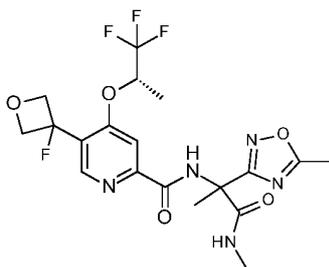
20 **N-[1-(Azetidín-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



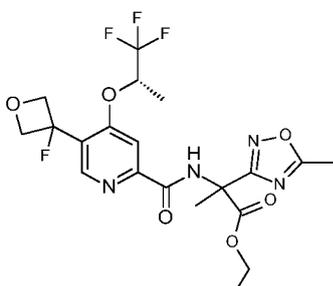
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (Ejemplo 147c) y azetidina (CAN 503-29-7) como materiales de partida y se aisló (23 mg, 51 %); MS (ESI, m/z): 454,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 183

30 **5-(3-Fluorooxetan-3-il)-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**



a) 2-[[5-(3-Fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo

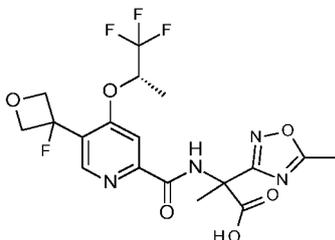


5

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 2-amino-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (Ejemplo 147a) como materiales de partida y se aisló (283 mg, pureza: 86 %, 57 %); MS (ESI, m/z): 491,5 ($M+H^+$).

10

b) Ácido 2-[[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico



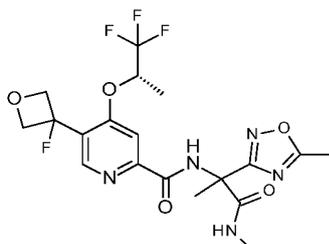
15

A una solución de 2-[[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (Ejemplo 183a, 150 mg, 306 μ mol) en una mezcla de THF (2 ml)/agua (1 ml) se añadió monohidrato de LiOH (25,7 mg, 612 μ mol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos para disolver los sólidos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con 1 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 2 M. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se disolvió en tolueno y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (180 mg, 100 %) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 463,5 ($M+H^+$).

20

c) 5-(3-Fluorooxetan-3-il)-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

25



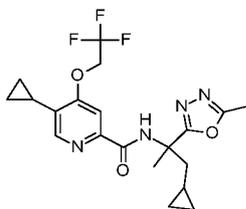
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoico (Ejemplo 183b) y clorhidrato de metamina como materiales de partida y se aisló (42 mg, 57 %); MS (ESI, m/z): 476,5 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 184

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

10



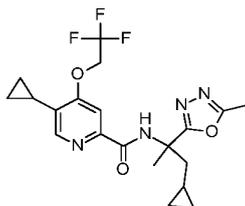
El racemato (Ejemplo 173c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,6 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 185

5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

20



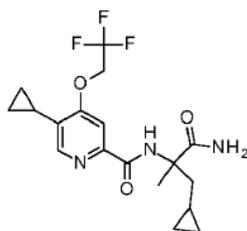
El racemato (Ejemplo 173c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,6 ($M+H^+$).

25

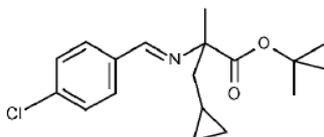
Ejemplo 186

N-(1-Amino-3-ciclopropil-2-metil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

30



a) 2-[(E)-(4-Clorofenil)metilnamino]-3-ciclopropil-2-metil-propanoato de *terc*-butilo



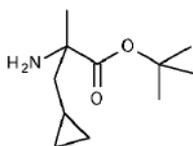
5

A un matraz de fondo redondo (100 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió 2-[(E)-(4-clorofenil)metilnamino]propanoato de *terc*-butilo (CAN 208927-33-7, 1,6 g, 5,97 mmol), 1-bromometil ciclopropano (CAN 7051-34-5, 4,5 ml, 51,43 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (0,166 g, 0,6 mmol). Una mezcla de hidróxido de potasio (1,67 g, 29,85 mmol)/carbonato de potasio (4,12 g, 29,85 mmol) se granuló finamente usando un mortero y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió diclorometano y la mezcla de reacción se filtró para eliminar los insolubles. Los sólidos se lavaron dos veces con 40 ml de diclorometano y el filtrado se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en éter (80 ml) y la solución orgánica se lavó dos veces con 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para producir el compuesto del título (2,08 g) como un aceite amarillo en bruto que se usó sin ninguna purificación; MS (ESI, m/z): 322,3 ($M+H^+$).

10

15

b) 2-Amino-3-ciclopropil-2-metil-propanoato de *terc*-butilo



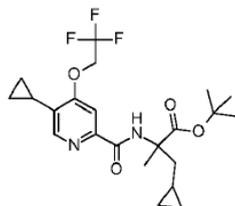
20

En un matraz de fondo redondo de 250 ml 2-[(E)-(4-clorofenil)metilnamino]-3-ciclopropil-2-metil-propanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 186a, 1,7 g, 5,28 mmol) y ácido cítrico (1,8 g, 9,37 mmol) se combinaron con THF (30 ml) y agua (5 ml) para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa helada de hidróxido de sodio 1 M y salmuera. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (452 mg, 43 %). MS (ESI, m/z): 200,1 ($M+H^+$).

25

30

c) 3-Ciclopropil-2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-metil-propanoato de *terc*-butilo

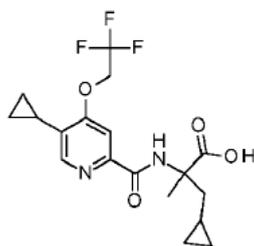


35

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-3-ciclopropil-2-metil-propanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 186b) como materiales de partida y se aisló (105 mg, 31 %); MS (ESI, m/z): 443,6 ($M+H^+$).

40

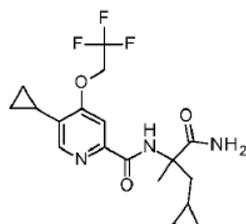
d) Ácido 3-ciclopropil-2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-metil-propanoico



5 A una solución de 3-ciclopropil-2-[[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-metil-propanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 186c, 103 mg, 233 μ mol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió TFA (159 mg, 108 μ l, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y tolueno seguido de evaporación hasta sequedad. Se repitió el procedimiento dos veces hasta que se formó un precipitado.

10 El precipitado se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (95 mg) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 387,5 ($M+H^+$).

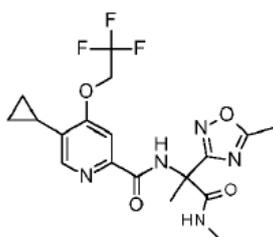
e) N-(1-Amino-3-ciclopropil-2-metil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 3-ciclopropil-2-[[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-metil-propanoico (Ejemplo 186d) y cloruro de amonio como materiales de partida y se aisló (16 mg, 32 %); MS (ESI, m/z): 386,6 ($M+H^+$).

20 Ejemplo 187

5-Ciclopropil-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

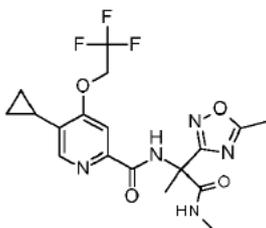


25 El racemato (Ejemplo 149) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 428,6 ($M+H^+$).

30 Ejemplo 188

5-Ciclopropil-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

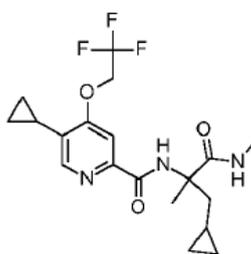
35



5 El racemato (Ejemplo 149) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 428,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 189

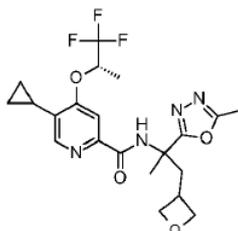
10 **5-Ciclopropil-N-[3-ciclopropil-2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



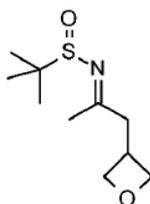
15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 3-ciclopropil-2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-2-metil-propanoico (Ejemplo 186d) y clorhidrato de metamina como materiales de partida y se aisló (18 mg, 35 %); MS (ESI, m/z): 400,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 190

20 **5-Ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**

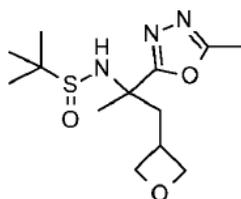


25 a) (NE)-2-metil-N-[1-metil-2-(oxetan-3-il)etiliden]propano-2-sulfinamida



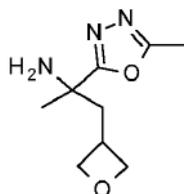
30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112a usando 1-oxetan-3-il-propan-2-ona (CAN 1207175-39-0) como material de partida y se aisló (860 mg, 57 %); MS (ESI, m/z): 218,5 ($M+H^+$).

b) 2-Metil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(oxetan-3-il)etil]propano-2-sulfinamida



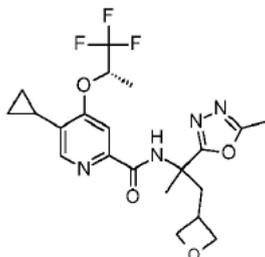
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 173a usando (NE)-2-metil-N-[1-metil-2-(oxetan-3-il)etiliden]propano-2-sulfinaida (Ejemplo 190a) como material de partida y se aisló (246 mg, 36 %); MS (ESI, m/z): 302,5 ($M+H^+$).

c) 2-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-amina



10 A una solución de 2-metil-N-[1-metil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(oxetan-3-il)etil]propano-2-sulfinaida (Ejemplo 190b, 250 mg, 829 μ mol) en metanol (8 ml) se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (415 μ l, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título (168 mg) como un aceite en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 198,3 ($M+H^+$).

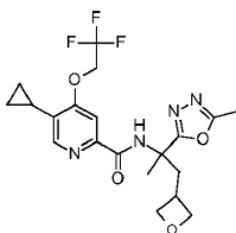
20 d) 5-Ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 190c) como materiales de partida y se aisló (36 mg, 22 %); MS (ESI, m/z): 441,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 191

30 **5-Ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

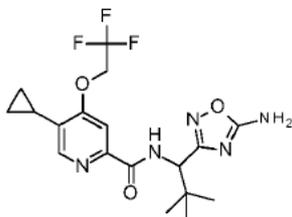


35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-(5-metil-3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 190c)

como materiales de partida y se aisló (35 mg, 21 %); MS (ESI, m/z): 441,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 192

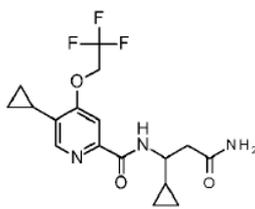
5 N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 165b usando 5-ciclopropil-N-[1-(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-2,2-dimetil-propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 161b) como material de partida y se aisló (17 mg, 19 %); MS (ESI, m/z): 414,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 193

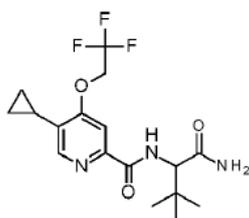
15 N-(3-Amino-1-ciclopropil-3-oxopropil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



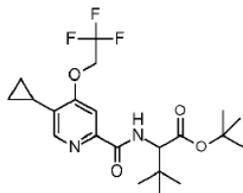
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y clorhidrato de 3-amino-3-ciclopropilpropanamida (CAN 1354953-76-6) como materiales de partida y se aisló (50 mg, 35 %); MS (ESI, m/z): 372,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 194

25 N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

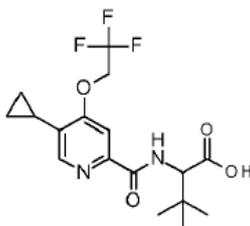


30 a) 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoato de *tert*-butilo



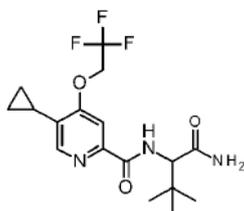
35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y *tert*-butil éster del ácido 2-amino-3,3-dimetil-butírico (CAN 99285-38-8) como materiales de partida y se aisló (490 mg, 92 %); MS (ESI, m/z): 431,6 ($M+H^+$).

b) Ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico



5 A una solución de 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 194a, 0,47 g, 1,09 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,73 g, 2,52 ml, 32,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en tolueno seguido de evaporación hasta sequedad. Se repitió el procedimiento dos veces para producir el compuesto del título (432 mg) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 373,5 ($M-H^+$).

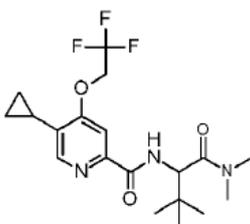
10 c) N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 194b) y cloruro de amonio como materiales de partida y se aisló (490 mg, 92 %); MS (ESI, m/z): 374,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 195

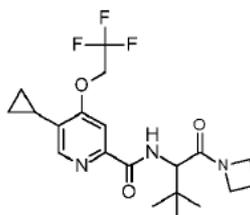
20 **5-Ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



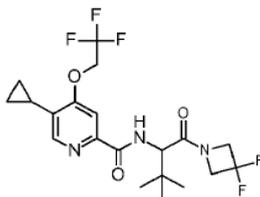
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 194b) y clorhidrato de dimetilamina como materiales de partida y se aisló (24 mg, 46 %); MS (ESI, m/z): 402,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 196

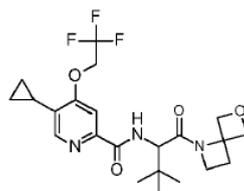
30 **N-[1-(Azetidín-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



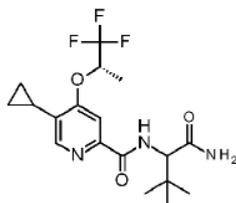
35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 194b) y azetidina (CAN 503-29-7) como materiales de partida y se aisló (29 mg, 54 %); MS (ESI, m/z): 414,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 197**5-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

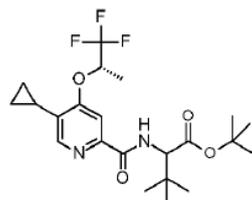
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 194b) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida y se aisló (31 mg, 53 %); MS (ESI, m/z): 450,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 198**5-Ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 194b) y 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano:etanoato (1: 2) (CAN 1380571-72-1) como materiales de partida y se aisló (27 mg, 46 %); MS (ESI, m/z): 456,6 ($M+H^+$).

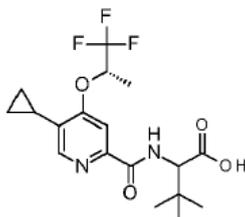
Ejemplo 199**N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**

a) 2-[[5-Ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y *terc*-butil éster del ácido 2-amino-3,3-dimetil-butírico (CAN 99285-38-8) como materiales de partida y se aisló (526 mg, 87 %); MS (ESI, m/z): 445,6 ($M+H^+$).

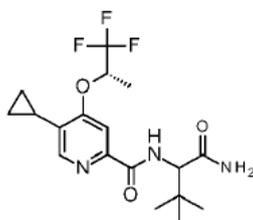
b) Ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico



5 A una solución de 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 199a, 0,485 g, 1,09 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,73 g, 2,52 ml, 32,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en tolueno seguido de evaporación hasta sequedad. Se repitió el procedimiento dos veces para producir el compuesto del título (446 mg) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 387,5 ($M-H^+$).

10

c) N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

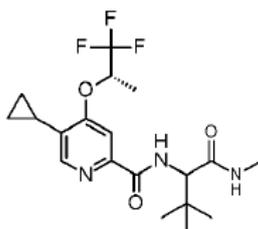


15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 199b) y cloruro de amonio como materiales de partida y se aisló (105 mg, 88 %); MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

20 Ejemplo 200

20

5-Ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

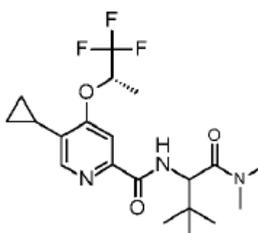


25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 199b) y clorhidrato de metanamina como materiales de partida y se aisló (28 mg, 54 %); MS (ESI, m/z): 402,6 ($M+H^+$).

30 Ejemplo 201

5-Ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

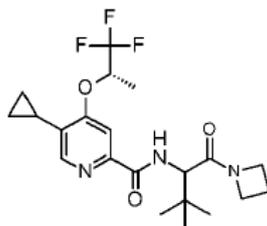


35

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 199b) y clorhidrato de dimetilamina como materiales de partida y se aisló (31 mg, 57 %); MS (ESI, u): 416,6 (M+H⁺).

Ejemplo 202

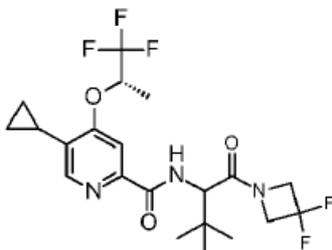
N-[1-(Azetidín-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 199b) y azetidina (CAN 503-29-7) como materiales de partida y se aisló (23 mg, 41 %); MS (ESI, *m/z*): 428,6 (M+H⁺).

Ejemplo 203

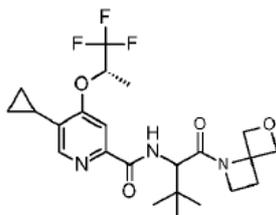
5-Ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 199b) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) como materiales de partida y se aisló (35 mg, 58 %); MS (ESI, *m/z*): 464,6 (M+H⁺).

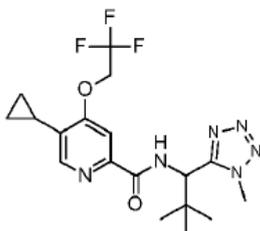
Ejemplo 204

5-Ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



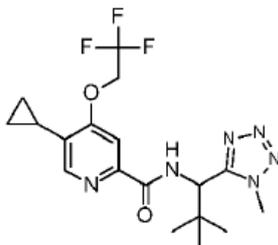
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 199b) y 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano:etanodioato (1: 2) (CAN 1380571-72-1) como materiales de partida y se aisló (23 mg, 38 %); MS (ESI, *m/z*): 470,6 (M+H⁺).

Ejemplo 205

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

5

El racemato (Ejemplo 164) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 206**5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**

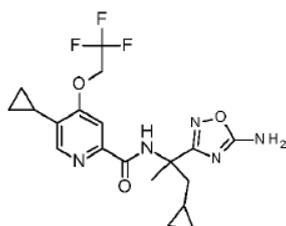
15

El racemato (Ejemplo 164) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 207**N-[2-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**

25

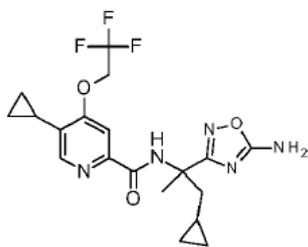


El racemato (Ejemplo 165b) se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico quiral preparativa (Chiralpak AD-H, metanol al 20 % + dietilamina al 0,2 %) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 426,5 ($M+H^+$).

30

Ejemplo 208**N-[2-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**

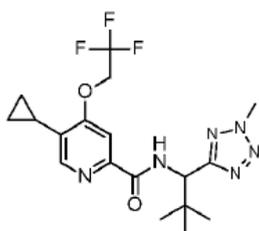
35



5 El racemato (Ejemplo 165b) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluido supercrítico quiral preparativa (Chiralpak AD-H, metanol al 20 % + dietilamina al 0,2 %) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 426,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 209

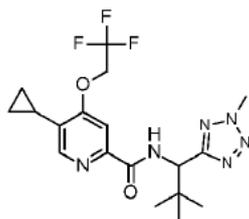
10 **5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



15 El racemato (Ejemplo 163) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 210

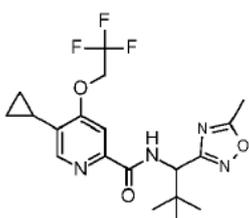
20 **5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



25 El racemato (Ejemplo 163) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 211

30 **5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**

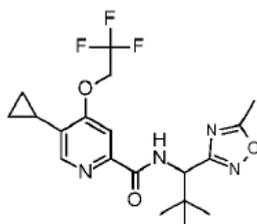


35

El racemato (Ejemplo 161c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 212

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



10

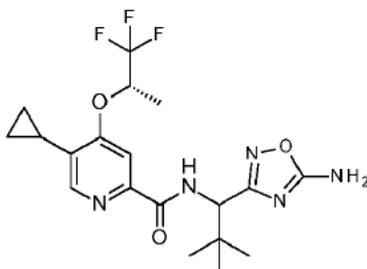
El racemato (Ejemplo 161c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 413,6 ($M+H^+$).

15

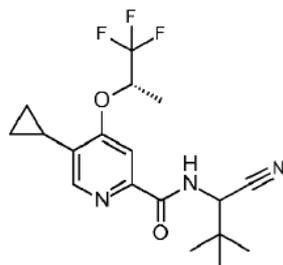
Ejemplo 213

N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

20



a) N-(1-Ciano-2,2-dimetil-propil)-5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida

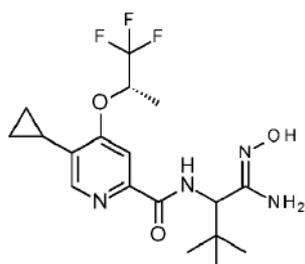


25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 2-amino-3,3-dimetil-butironitrilo (CAN 77425-86-6) como materiales de partida y se aisló (2 g, 99 %); MS (ESI, m/z): 370,6 ($M+H^+$).

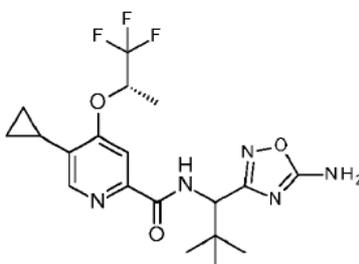
30

b) 5-Ciclopropil-N-[1-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoi]-2,2-dimetil-propil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78f usando N-(1-ciano-2,2-dimetil-propil)-5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 213a) como material de partida y se aisló (1,16 g, 89 %); MS (ESI, m/z): 403,5 ($M+H^+$).

c) N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



10

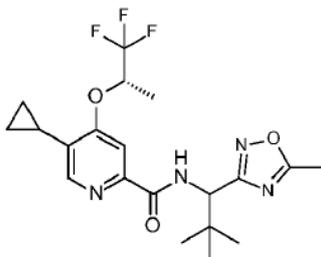
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 165b usando 5-ciclopropil-N-[1-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-2,2-dimetil-propil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 213b) como material de partida y se aisló (163 mg, 28 %); MS (ESI, m/z): 428,6 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 214

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

20



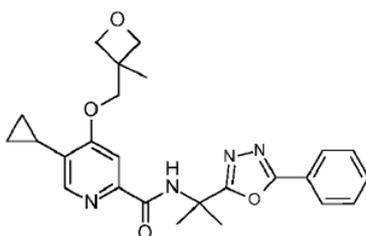
25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 78g usando 5-ciclopropil-N-[1-[(Z)-N'-hidroxicarbamimidoil]-2,2-dimetil-propil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 213b) como material de partida y se aisló (340 mg, 55 %); MS (ESI, m/z): 427,6 ($M+H^+$).

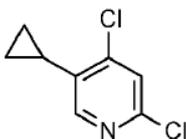
Ejemplo 215

5-Ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-N-[2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida

30



a) 2,4-Dicloro-5-ciclopropil-piridina



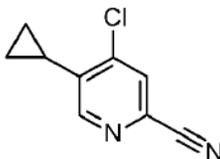
5

Una mezcla de 5-bromo-2,4-dicloro-piridina (CAN 849937-4, 4 g, 17,63 mmol), fosfato de potasio tribásico (11,21 g, 52,89 mmol), ácido ciclopropilborónico (5,2 g, 35,84 mmol) en tolueno (45 ml) y agua (5 ml) se desgasificó con argón durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió acetato de paladio(II) (80 mg, 0,35 mmol) y triciclohexilfosfina (0,487 g, 1,74 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para producir el compuesto del título (2 g, 61 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI, m/z): 188,2 ($M+H^+$).

10

15

b) 4-Cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo



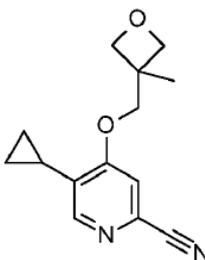
20

Una solución agitada de 2,4-dicloro-5-ciclopropilpiridina (Ejemplo 215a, 2,2 g, 11,76 mmol) en DMF (10 ml) se purgó con argón durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió dicianocinc (926 mg, 7,65 mmol) seguido de la adición de DPPF (520 mg, 1,02 mmol) y Pd_2dba_3 (535 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó luego a 100 °C durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para producir el compuesto del título (1 g, 50 %) como un sólido cristalino blanquecino. MS (ESI, m/z): 179,2 ($M+H^+$).

25

30

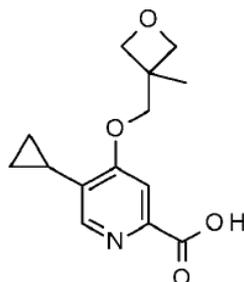
c) 5-Ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 215b) y (3-metiloxetan-3-il)metanol (CAN 3143-02-0) como materiales de partida y se aisló (1,73 g, 83 %); MS (ESI, m/z): 245,5 ($M+H^+$).

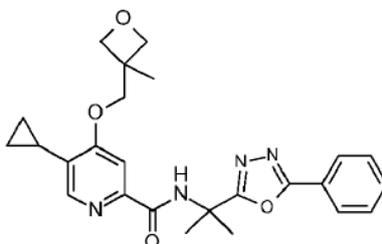
35

d) Ácido 5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxílico



5 A una solución de 5-ciclopropil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)picolinonitrilo (1,73 g, 7,08 mmol) en etanol (20 ml) se añadió una solución acuosa 4,0 M de hidróxido de potasio (6,2 ml, 24,8 mmol). Se selló el vial y se agitó la mezcla a 85 °C durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C seguido por la adición de ácido fórmico (1,14 g, 951 µl, 24,8 mmol) para acidificar la mezcla de reacción. La solución bruta se evaporó entonces hasta sequedad y el material bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (1,34 g, 72 %) como un sólido blanco. MS (ESI, *m/z*): 264,5 (M+H⁺).

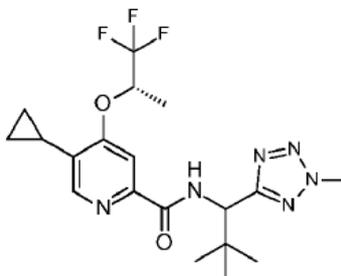
10 e) 5-Ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-N-[2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida



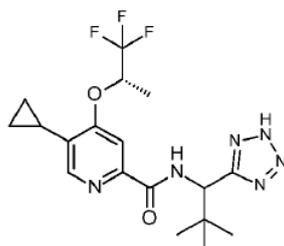
15 A una solución del ácido 5-ciclopropil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)picolínico (20 mg, 76,0 µmol) en diclorometano (1 ml) se añadió DIPEA (24,5 mg, 33,2 µl, 190 µmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (23,1 mg, 83,6 µmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de 2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-amina (CAN 68176-04-5, 15,4 mg, 76,0 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico (3 x 10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para producir el compuesto del título (24,3 mg, 71 %). MS (ESI, *m/z*): 449,7 (M+H⁺).

Ejemplo 216

25 **5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**

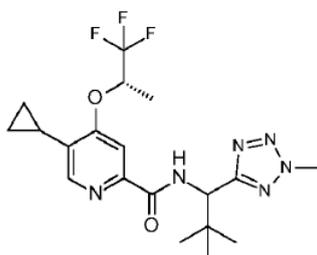


30 a) 5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2H-tetrazol-5-il)propil]-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150b usando N-(1-ciano-2,2-dimetil-propil)-5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 213a) como material de partida y se aisló (835 mg, 93 %); MS (ESI, m/z): 413,5 ($M+H^+$).

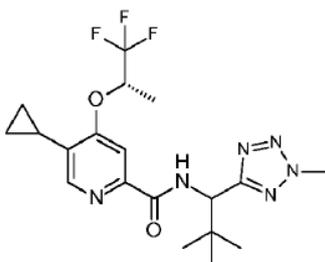
b) 5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150c usando 5-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-1-(2H-tetrazol-5-il)propil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 216a) como material de partida y se aisló (351 mg, 46 %); MS (ESI, m/z): 427,6 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 217

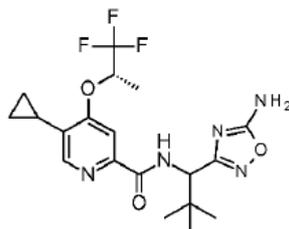
5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 150c usando 5-ciclopropil-N-(2,2-dimetil-1-(2H-tetrazol-5-il)propil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 216a) como material de partida y se aisló (143 mg, 19 %); MS (ESI, m/z): 427,6 ($M+H^+$).

25 Ejemplo 218

N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)

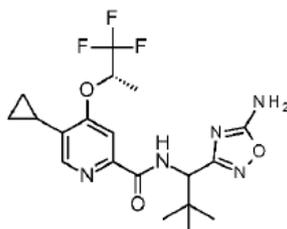


30

La mezcla de epímeros (Ejemplo 213c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 428,6 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 219

N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)



10

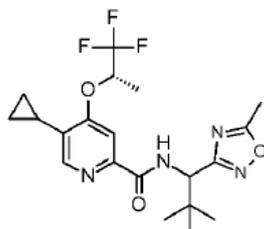
La mezcla de epímeros (Ejemplo 213c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 428,6 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 220

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)

20



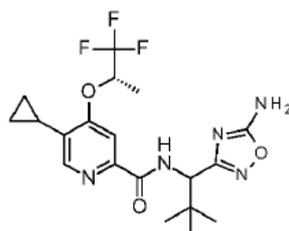
La mezcla de epímeros (Ejemplo 214) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 427,6 ($M+H^+$).

25

Ejemplo 221

5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)

30



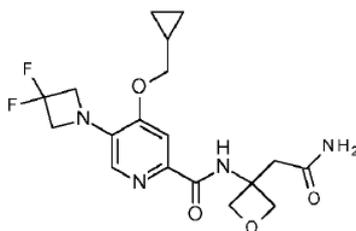
La mezcla de epímeros (Ejemplo 214) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 427,6 ($M+H^+$).

35

Ejemplo 222

N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-carboxamida

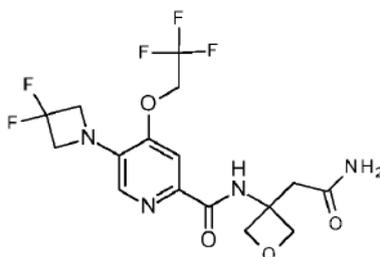
40



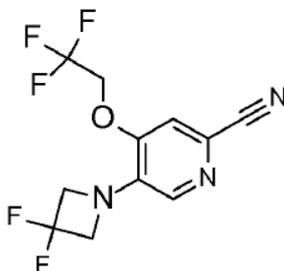
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 53e) y 2-(3-amino-oxetan-3-il)-acetamida (CAN 1417638-25-5) como material de partida y se aisló (31 mg, 36 %); MS (ESI, m/z): 397,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 223

N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

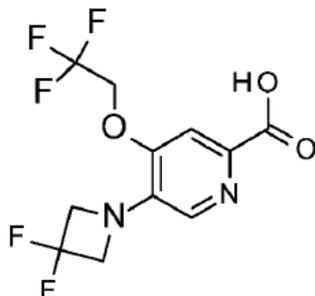


a) 5-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo



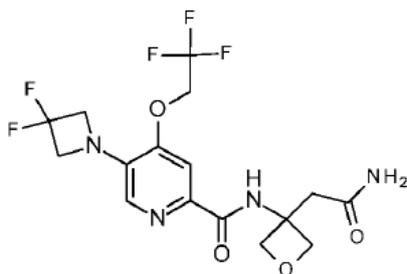
A una solución de 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 78c, 587 mg, 2,09 mmol) en tolueno seco (10 ml) en un tubo de Schlenk se añadió clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (298 mg, 2,3 mmol), carbonato de cesio (1,36 g, 4,18 mmol), diacetato de paladio (46,9 mg, 209 μ mol) y BINAP (130 mg, 209 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (480 mg, 78 %). MS (ESI, m/z): 294,2 ($M+H^+$).

b) Ácido 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico



A una solución de 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 223a, 680 mg, 2,32 mmol) en EtOH (8 ml) en un tubo de Schlenk se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de potasio (651 mg, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se trató de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título (397 mg, 55 %) como un sólido crudo que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, *m/z*): 311,2 (M-H⁺).

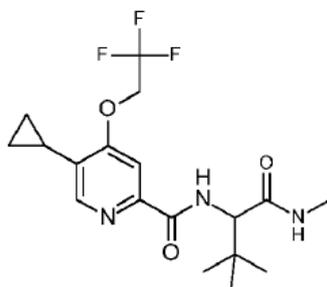
c) N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



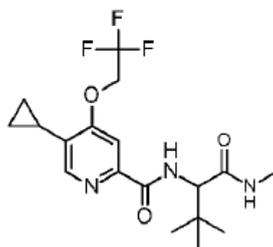
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 223b) y 2-(3-amino-oxetan-3-il)-acetamida (CAN 1417638-25-5) como materiales de partida y se aisló (42 mg, 31 %); MS (ESI, *m/z*): 425,5 (M+H⁺).

Ejemplo 224

5-Ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

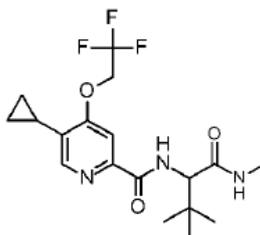


a) 5-Ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(metilcarbamoil)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoico (Ejemplo 194b) y clorhidrato de metanamina como materiales de partida y se aisló (114 mg, 96 %) como un racemato; MS (ESI, *m/z*): 388,6 (M+H⁺).

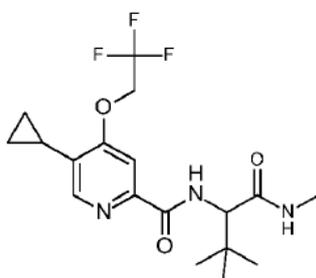
b) 5-Ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



5 El racemato (Ejemplo 224a) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 225

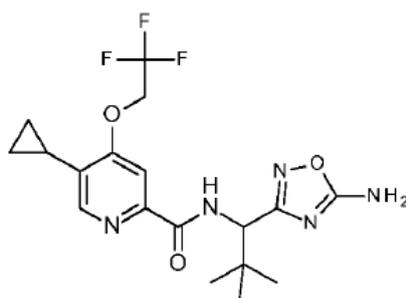
10 **5-Ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



15 El racemato (Ejemplo 224a) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 226

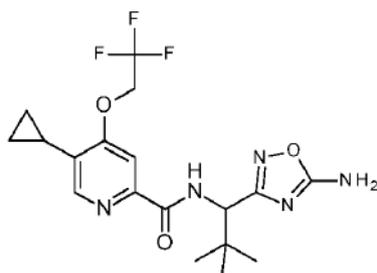
20 **N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



25 El racemato (Ejemplo 192) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 414,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 227

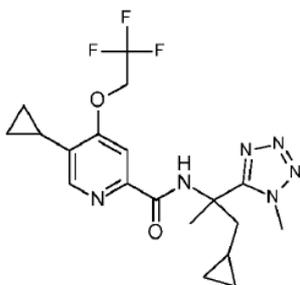
30 **N-[1-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



5 El racemato (Ejemplo 192) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 414,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 228

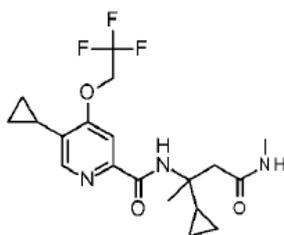
10 **5-Ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



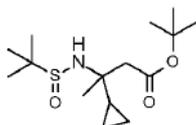
15 El racemato (Ejemplo 151) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 229

20 **5-Ciclopropil-N-(2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



25 a) 3-(*tert*-Butil-sulfinilamino)-3-ciclopropil-butanoato de *tert*-butilo

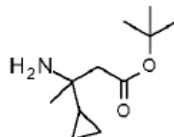


30 A una solución de acetato de *tert*-butilo (1,29 g, 1,48 ml, 11,1 mmol) en THF (20 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una solución 2 M de diisopropilamina de litio en THF/*n*-heptano (5,55 ml, 11,1 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por la adición de una solución de (E)-N-(1-ciclopropiletiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (CAN 1426425-10-6, 1,6 g, 8,54 mmol) en THF (5 ml) a la reacción enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos y después se dejó calentar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 1 hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción se inactivó por adición de agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto

35

del título (1,93 g, 75 %). MS (ESI, m/z): 304,5 ($M+H^+$).

b) 3-Amino-3-ciclopropil-butanoato de *tert*-butilo



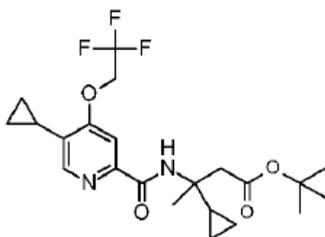
5

Se disolvió 3-(*tert*-butilsulfinilamino)-3-ciclopropil-butanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 229a, 1,93 g, 6,36 mmol) en una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (4,77 ml, 19,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título (1,08 g, 85 %) como un aceite en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 200,3 ($M+H^+$).

10

15

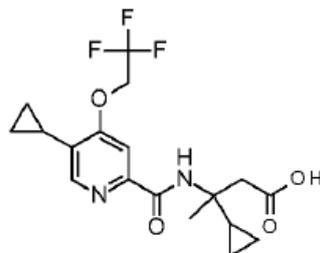
c) 3-Ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]butanoato de *tert*-butilo



20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 3-amino-3-ciclopropil-butanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 229b) como materiales de partida y se aisló (890 mg, 88 %); MS (ESI, m/z): 443,6 ($M+H^+$).

d) Ácido 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]butanoico

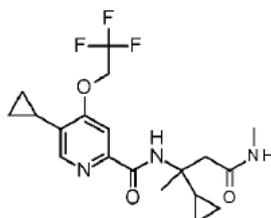


25

30

A una solución de 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]butanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 229c, 0,890 g, 2,01 mmol) en diclorometano (11 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,59 g, 3,1 ml, 40,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en tolueno seguido de evaporación hasta sequedad. Se repitió el procedimiento dos veces para producir el compuesto del título (1 g) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 387,5 ($M+H^+$).

e) 5-Ciclopropil-N-(2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



35

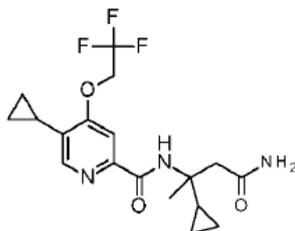
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-

(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]butanoico (Ejemplo 229d) y clorhidrato de metanamina como materiales de partida y se aisló (90 mg, 58 %); MS (ESI, m/z): 400,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 230

5

N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

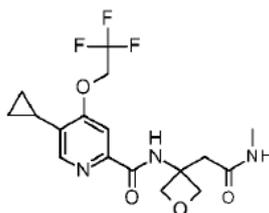


10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]amino]butanoico (Ejemplo 229d) y cloruro de amonio como materiales de partida y se aisló (72 mg, 48 %); MS (ESI, m/z): 386,6 ($M+H^+$).

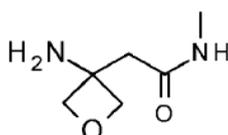
Ejemplo 231

15

5-Ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

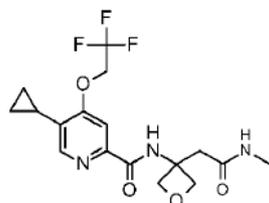


20 a) 2-(3-Aminooxetan-3-il)-N-metil-acetamida



25 Una solución de éster etílico del ácido (3-amino-oxetan-3-il)-acético (CAN 1207175-54-9, 0,3 g, 1,88 mmol) en una solución acuosa de metanamina al 41 % (1,86 g, 2,09 ml, 24,5 mmol) se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se evaporó hasta sequedad y para producir el compuesto del título (278 mg, 102 %) como un sólido en bruto que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 145,2 ($M+H^+$).

30 b) 5-Ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

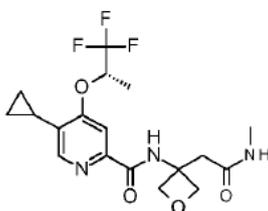


35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-(3-aminooxetan-3-il)-N-metil-acetamida (Ejemplo 231a) como materiales de partida y se aisló (25 mg, 43 %); MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 232

40

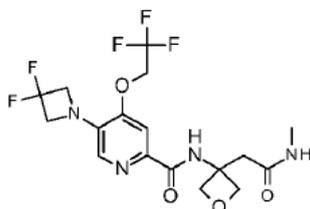
5-Ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 2-(3-aminooxetan-3-il)-N-metil-acetamida (Ejemplo 231a) como materiales de partida y se aisló (25 mg, 43 %); MS (ESI, m/z): 402,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 233

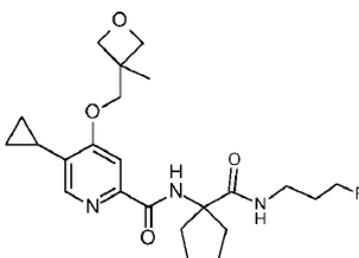
10 **5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 223b) y 2-(3-aminooxetan-3-il)-N-metil-acetamida (Ejemplo 231a) como materiales de partida y se aisló (25 mg, 43 %); MS (ESI, m/z): 439,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 234

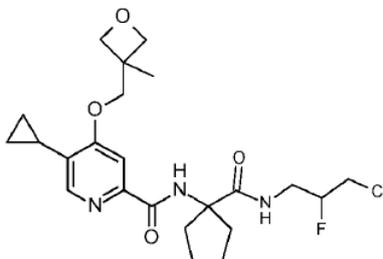
20 **5-Ciclopropil-N-[3-(3-fluoropropilcarbamoil)pentan-3-il]-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxamida**



25 A una solución del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-etilbutanoico (CAN 139937-99-8, 150 mg, 649 μ mol) en diclorometano (4 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (210 mg, 283 μ l, 1,62 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io (197 mg, 713 μ mol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de clorhidrato de 3-fluoropropan-1-amina (73,6 mg, 649 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante una noche. Después, la reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico (3 x 10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar un polvo blanco (128 mg) que se disolvió en diclorometano (1 ml) seguido de la adición de una solución 2,0 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (606 μ l, 1,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se formó una suspensión blanca. Los volátiles se eliminaron a vacío para dar una amina bruta (43 mg) como una sal clorhidrato que se usó sin ninguna purificación. A una solución del ácido 5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]picolínico (Ejemplo 215d, 20 mg, 76,0 μ mol) en diclorometano (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (24,5 mg, 33,2 μ l, 190 μ mol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io (23,1 mg, 83,6 μ mol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de adición de la amina bruta previa (17,2 mg, 76,0 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico (3 x 10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (9,8 mg, 30 %). MS (ESI, m/z): 436,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 235

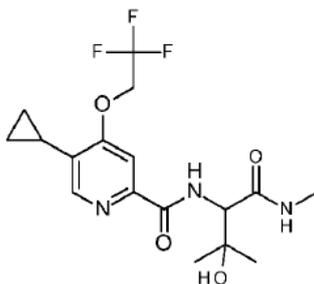
5 N-[3-[[3-cloro-2-fluoropropil]carbamoil]pentan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxamida



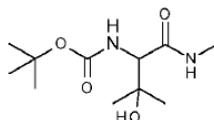
10 A una solución del ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-etilbutanoico (CAN 139937-99-8, 150 mg, 649 μmol) en diclorometano (4 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (210 mg, 283 μl , 1,62 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io (197 mg, 713 μmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de clorhidrato de 3-fluoroazetidina (72,3 mg, 649 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante la noche. Después, la reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico (3 x 10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar un polvo blanco (72 mg) que se disolvió en diclorometano (1 ml) seguido de la adición de una solución 2,0 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (999 μl , 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se eliminaron a vacío para dar una amina bruta como una sal clorhidrato (71 mg) que se usó sin ninguna purificación y que estaba contaminada con un producto secundario en el que el anillo de azetidina había sido abierto por ácido clorhídrico. A una solución del ácido 5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]picolinico (Ejemplo 215d, 20 mg, 76,0 μmol) en diclorometano (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropil-propanol-2-amina (24,5 mg, 33,2 μl , 190 μmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-io (23,1 mg, 83,6 μmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de adición de la amina bruta previa (17,2 mg, 76,0 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico (3 x 10 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,8 mg, 5 %) como un producto secundario. MS (ESI, m/z): 470,7 ($M+H^+$).

30 Ejemplo 236

5-Ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

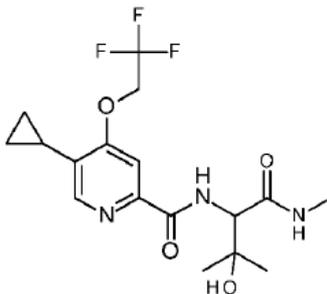


35 a) N-[2-Hidroxi-2-metil-1-(metilcarbamoil)propil]carbamato de *terc*-butilo



40 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-3-metil-butírico (CAN 105504-72-1) y clorhidrato de metanamina como materiales de partida y se aisló (486 mg, 38 %); MS (ESI, m/z): 247,2 ($M+H^+$).

b) 5-Ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

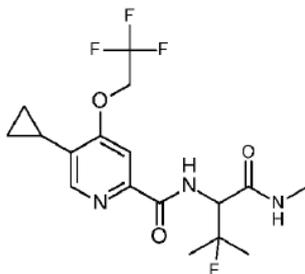


5 A una solución de N-[2-hidroxi-2-metil-1-(metilcarbamoil)propil]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 236a, 760 mg, 1,94 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo bruto se disolvió en tolueno. Los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar un sólido blanco que se secó a alto vacío durante la noche para producir la amina bruta (680 mg) como una sal de trifluoroacetato que se usó sin ninguna purificación.

La sal de amina bruta se usó para sintetizar el compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) como material de partida y se aisló (25 mg, 25 %); MS (ESI, m/z): 390,6 ($M+H^+$).

15 **Ejemplo 237**

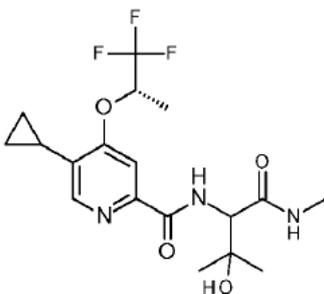
5-Ciclopropil-N-(3-fluoro-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



20 A una solución de 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 236b, 75 mg, 193 μ mol) en diclorometano seco (2 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió DAST (38,8 mg, 31,8 μ l, 241 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (25 mg, 33 %). MS (ESI, m/z): 392,6 ($M+H^+$).

30 **Ejemplo 238**

5-Ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

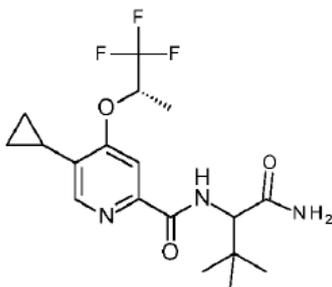


35 A una solución de N-[2-hidroxi-2-metil-1-(metilcarbamoil)propil]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 236a, 760 mg,

1,94 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,00 ml) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo bruto se disolvió en tolueno. Los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar un sólido blanco que se secó a alto vacío durante la noche para producir la amina bruta (680 mg) como una sal de trifluoroacetato que se usó sin ninguna purificación. La sal de amina bruta se usó para sintetizar el compuesto del título de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) como material de partida y el compuesto del título se aisló (76 mg, 59 %); MS (ESI, m/z): 404,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 239

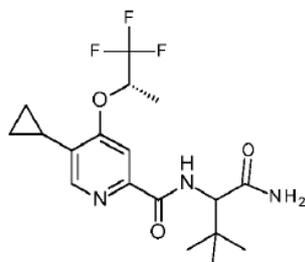
N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



La mezcla de epímeros (Ejemplo 199c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 240

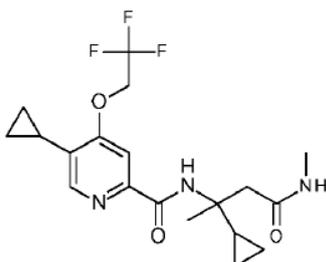
N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)



La mezcla de epímeros (Ejemplo 199c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 241

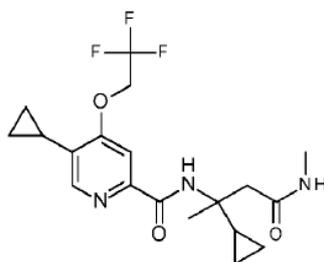
5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



El racemato (Ejemplo 229e) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 400,6 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 242

5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



10

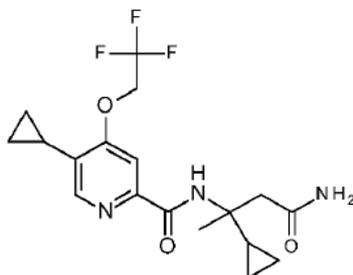
El racemato (Ejemplo 229e) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 400,6 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 243

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

20



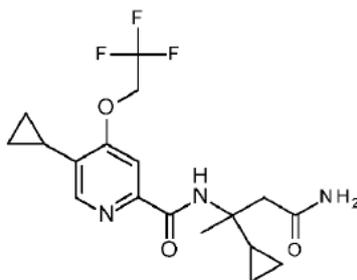
25

El racemato (Ejemplo 230) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 386,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 244

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

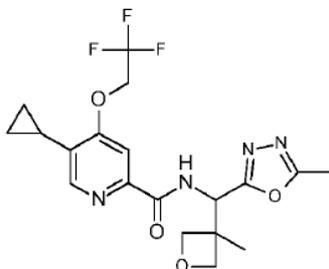
30



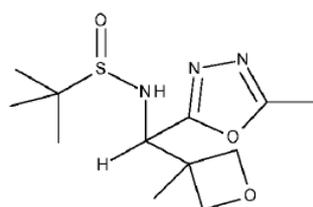
35

El racemato (Ejemplo 230) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 386,6 ($M+H^+$).

Ejemplo 245

5-Ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

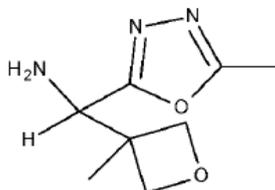
5

a) 2-Metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]propano-2-sulfonamida

10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 174a usando (NE)-2-metil-N-[(3-metiloxetan-3-il)metil]propano-2-sulfonamida (CAN 1450658-44-2) como material de partida y se aisló (1,23 g, 67 %); MS (ESI, m/z): 288,5 ($M+H^+$).

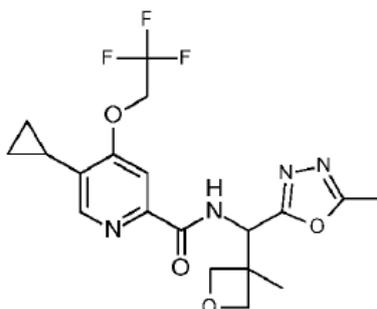
15

b) (5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanamina

20

A una solución de 2-metil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]propano-2-sulfonamida (Ejemplo 245a, 1,23 g, 4,28 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (1,61 ml, 6,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con 5 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (179 mg, 23 %). MS (ESI, m/z): 184,5 ($M+H^+$).

25

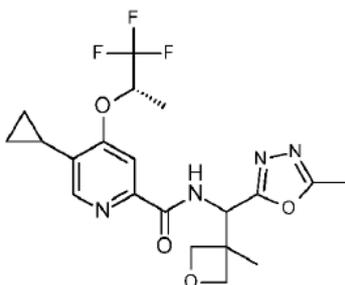
c) 5-Ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

30

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (Ejemplo 245b) como materiales de partida y se aisló (25 mg, 35 %); MS (ESI, m/z): 427,7 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 246

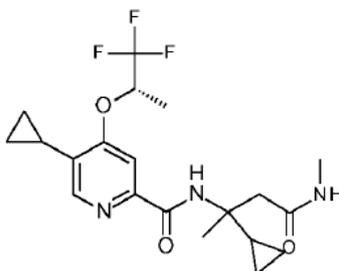
5-Ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



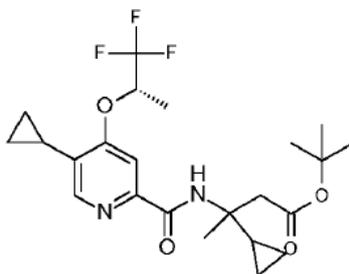
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (Ejemplo 245b) como materiales de partida y se aisló (31 mg, 44 %); MS (ESI, m/z): 441,7 ($M+H^+$).

Ejemplo 247

5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

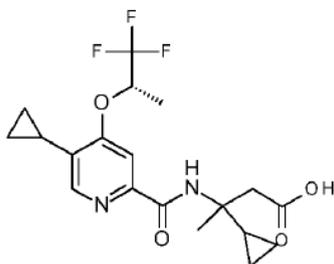


a) 3-Ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]butanoato de *tert*-butilo



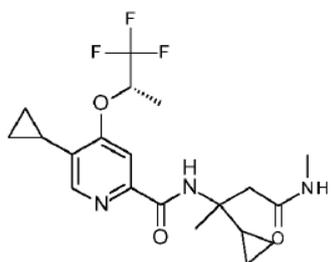
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 3-amino-3-ciclopropil-butanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 229b) como materiales de partida y se aisló (467 mg, 56 %); MS (ESI, m/z): 457,6 ($M+H^+$).

b) Ácido 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]butanoico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 229d usando 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]butanoato de *tert*-butilo (Ejemplo 247a) como material de partida y se aisló (424 mg) como un sólido crudo; MS (ESI, m/z): 401,2 ($M+H^+$).

c) 5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



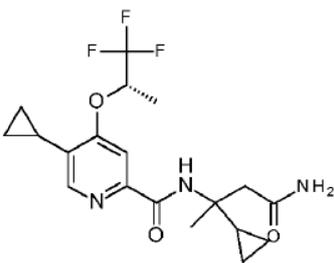
10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]butanoico (Ejemplo 247b) y clorhidrato de metanamina como materiales de partida y se aisló (180 mg, 83 %); MS (ESI, m/z): 414,2 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 248

N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



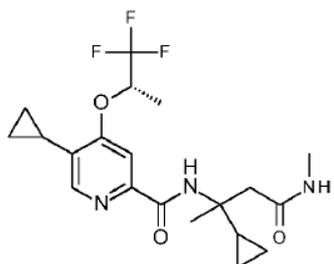
20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 3-ciclopropil-3-[[5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonil]amino]butanoico (Ejemplo 247b) y cloruro de amonio como materiales de partida y se aisló (150 mg, 72 %); MS (ESI, m/z): 400,2 ($M+H^+$).

25

Ejemplo 249

5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



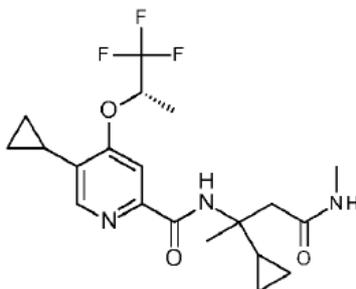
30

La mezcla de epímeros (Ejemplo 247c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 414,3 ($M+H^+$).

5

Ejemplo 250**5-Ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)**

10

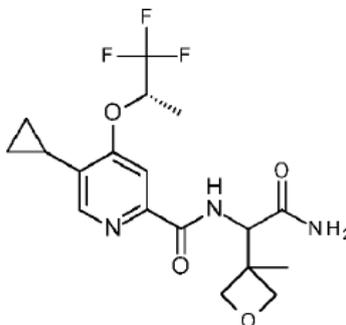


La mezcla de epímeros (Ejemplo 247c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 414,3 ($M+H^+$).

15

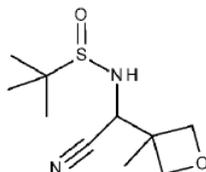
Ejemplo 251**N-[2-Amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (enantiómero B)**

20



a) N-[Ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-2-metil-propano-2-sulfinamida

25

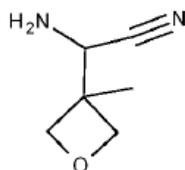


A una solución de (NE)-2-metil-N-[(3-metiloxetan-3-il)metil]propano-2-sulfinamida (CAN 1450658-44-2, 1,3 g, 6,39 mmol) en THF seco ml) bajo atmósfera de argón se añadió fluoruro de cesio (1,17 g, 7,67 mmol) seguido de cianuro de trimetilsililo (761 mg, 1,03 ml, 7,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío seguido de dilución con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,21 g, 82 %). MS (ESI, m/z): 231,6 ($M+H^+$).

30

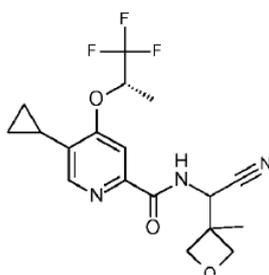
35

b) 2-Amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetonitrilo



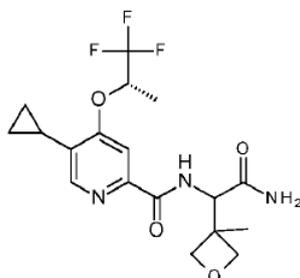
5 A una solución de N-[ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (Ejemplo 251a, 1,5 g, 6,51 mmol) en metanol (40 ml) a 0 °C se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (2,44 ml, 9,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió trietilamina (1,32 g, 1,82 ml, 13,0 mmol) a la mezcla de reacción que después se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (854 mg) como un aceite amarillo que no era totalmente puro y se usó sin ninguna purificación adicional. MS (ESI, m/z): 127,1 ($M+H^+$).

10 c) N-[Ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 2-amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetonitrilo (Ejemplo 251b) como materiales de partida y se aisló (180 mg, 83 %); MS (ESI, m/z): 384,6 ($M+H^+$).

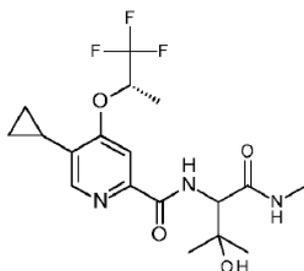
20 d) N-[2-Amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)



25 A una solución de N-[ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-ciclopropil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxamida (Ejemplo 251c, 0,17 g, 443 μ mol) en etanol (3 ml) se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (554 μ l, 2,22 mmol) y una solución acuosa de H₂O₂ al 35 % (215 mg, 190 μ l, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a continuación al vacío y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano-acetato de etilo para producir la mezcla de epímeros que luego se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 402,6 ($M+H^+$).

35 Ejemplo 252

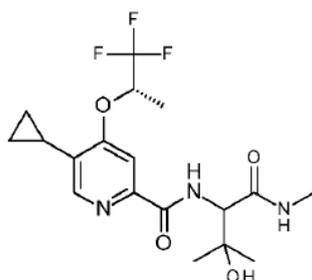
5-Ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



5 La mezcla de epímeros (Ejemplo 238) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 404,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 253

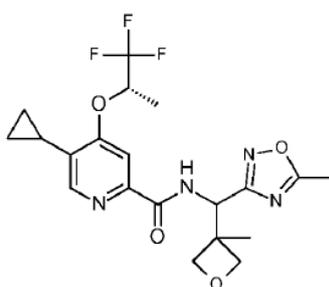
10 **5-Ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)**



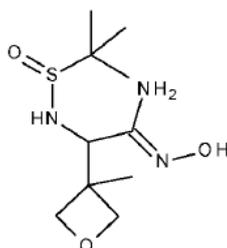
15 La mezcla de epímeros (Ejemplo 238) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 404,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 254

20 **5-Ciclopropil-N-[5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)**



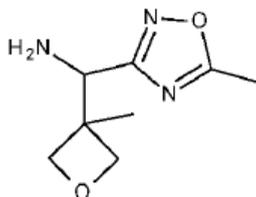
25 a) 2-(*tert*-butilsulfonilamino)-N'-hidroxi-2-(3-metiloxetan-3-il)acetamidina



A una solución de N-[ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-2-metil-propano-2-sulfonamida (Ejemplo 251a, 680 mg, 2,95 mmol)

5 en etanol (15 ml) se añadió carbonato de potasio (408 mg, 2,95 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (226 mg, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de agitación a 50 °C durante una noche. La reacción se diluyó con etanol y se sometió a ultrasonidos durante unos pocos minutos, seguido por eliminación de los insolubles por filtración. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad para producir una goma amarilla en bruto del compuesto del título (892 mg) que se usó sin ninguna purificación. MS (ESI, m/z): 264,3 ($M+H^+$).

b) (5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanamina



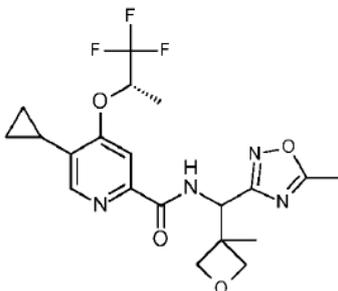
10

A una solución de 2-(*terc*-butil-sulfinilamino)-*N'*-hidroxi-2-(3-metiloxetan-3-il)acetamidina (Ejemplo 254a, 0,25 g, 949 μ mol) en isopropanol (5,00 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetiletanamina (506 mg, 3,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano (1,19 ml, 4,75 mmol) a la mezcla de reacción enfriada a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para dar el compuesto del título (35 mg, 20 %) como un aceite amarillo que no era totalmente puro y se usó sin purificación adicional. MS (ESI, m/z): 184,1 ($M+H^+$).

15

20

c) 5-Ciclopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

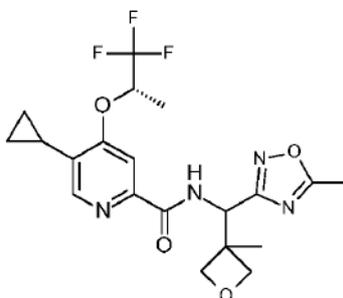


25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y (5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (Ejemplo 254b) como materiales de partida y se aisló (47mg, 55%); MS (ESI, m/z): 441,3 ($M+H^+$).

30

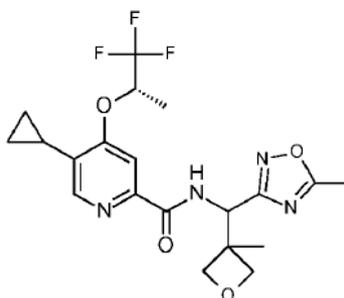
d) 5-Ciclopropil-*N*-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)



35

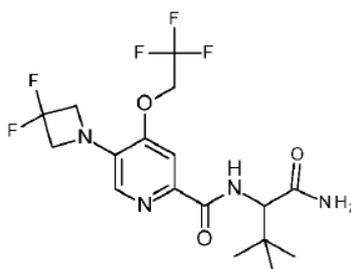
La mezcla de epímeros (Ejemplo 254c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 441,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 255

5-Ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)

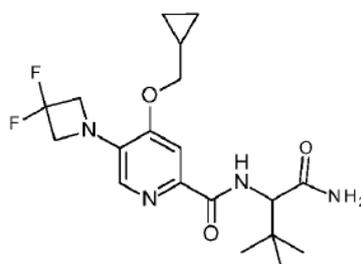
5

La mezcla de epímeros (Ejemplo 254c) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 441,3 ($M+H^+$).

10 Ejemplo 256**N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**

15

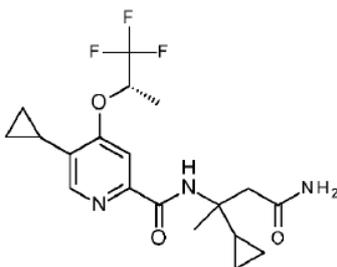
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 223b) y clorhidrato de 2-amino-3,3-dimetil-butiramida (CAN 113582-42-6) como materiales de partida y se aisló (32 mg, 47 %); MS (ESI, m/z): 425,3 ($M+H^+$).

20 Ejemplo 257**N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-carboxamida**

25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 53e) y clorhidrato de 2-amino-3,3-dimetil-butiramida (CAN 113582-42-6) como materiales de partida y se aisló (58 mg, 83 %); MS (ESI, m/z): 397,3 ($M+H^+$).

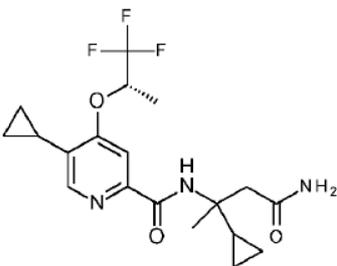
30 Ejemplo 258**N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero A)**



La mezcla de epímeros (Ejemplo 248) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Lux 5u Amylose-2, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 259

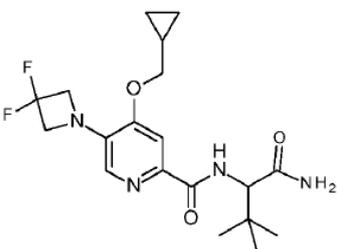
10 **N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (epímero B)**



15 La mezcla de epímeros (Ejemplo 248) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Lux 5u Amylose-2, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 260

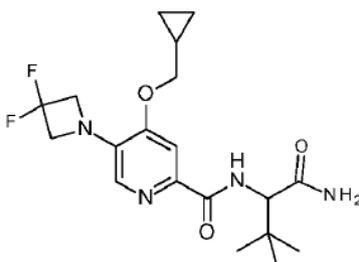
20 **N-[1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



25 El racemato (Ejemplo 257) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 397,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 261

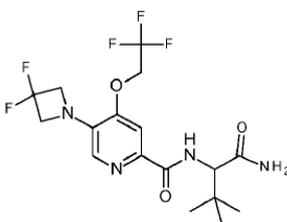
30 **N-[1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



5 El racemato (Ejemplo 257) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 397,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 262

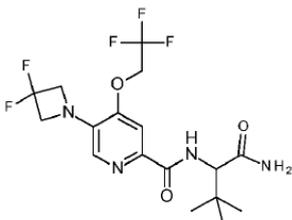
10 **N-[1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



15 El racemato (Ejemplo 256) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 263

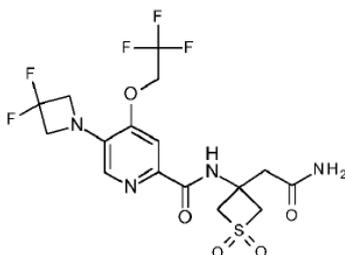
20 **N-[1-Amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



25 El racemato (Ejemplo 256) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 425,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 264

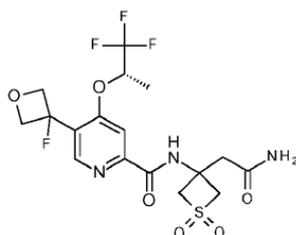
30 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida**



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 223b) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (20 mg, 27 %); MS (ESI, m/z): 473,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 265

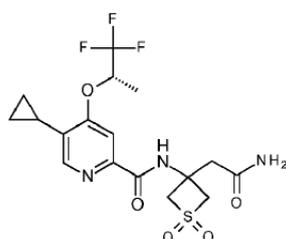
10 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (9,3 mg, 12 %); MS (ESI, m/z): 470,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 266

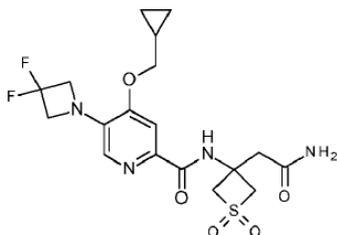
20 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 68a) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (19,3 mg, 28 %); MS (ESI, m/z): 436,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 267

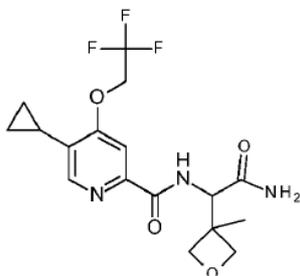
30 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-carboxamida**



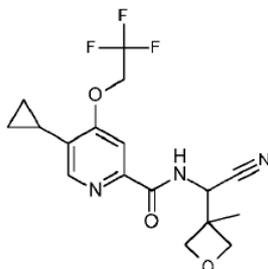
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 53e) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (35 mg, 42 %); MS (ESI, m/z): 445,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 268

10 **N-[2-Amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**

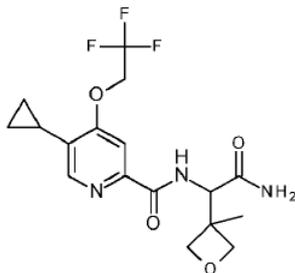


15 a) N-[Ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetonitrilo (Ejemplo 251b) como materiales de partida y se aisló (105 mg, 85 %); MS (ESI, m/z): 370,3 ($M+H^+$).

b) N-[2-Amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxo-etil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

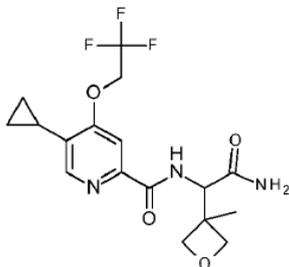


25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 251d usando N-[ciano-(3-metiloxetan-3-il)metil]-5-

ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 268a) como material de partida y se aisló (79 mg, 72 %); MS (ESI, m/z): 388,3 ($M+H^+$).

5

c) N-[2-Amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



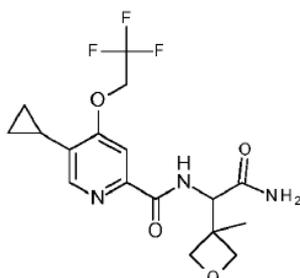
El racemato (Ejemplo 268b) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 269

N-[2-Amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

15



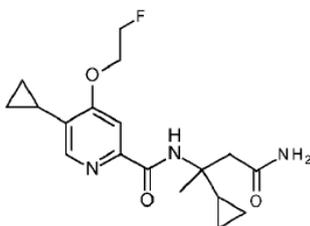
El racemato (Ejemplo 268b) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 388,6 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 270

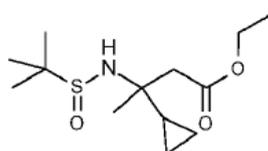
N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

25



a) 3-(*tert*-Butilsulfonilamino)-3-ciclopropil-butanoato de etilo

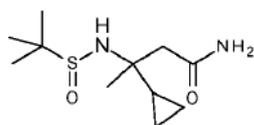
30



A un matraz que contenía cinc (nota: el polvo de cinc se activó agitando 10 g en 20 ml de una solución acuosa de HCl 2,0 M (precaución: se produce una exotermia fuerte)) (3,49 g, 53,4 mmol) y cloruro de cobre(I) (529 mg, 5,34 mmol) bajo una corriente de argón se añadió THF seco (10,0 ml), la suspensión se agitó a reflujo durante 30 minutos y después se retiró el baño de calentamiento. Se añadió lentamente una solución de 2-bromoacetato de etilo (1,78 g, 10,7 mmol, Eq: 2,0) en THF seco (5,00 ml) (precaución: reacción exotérmica); cuando se completó la adición, la suspensión se agitó durante 30 min a t.a. y 30 min a 50 °C. La reacción se enfrió luego a 0 °C y se añadió a la reacción una solución de (E)-N-(1-ciclopropilidiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 5,34 mmol) en THF seco (5,00 ml). La reacción se agitó entonces a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla de filtro se lavó dos veces con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución acuosa 0,25 M de ácido cítrico y con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,16 g, 79 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 276,3 (M+H⁺).

15

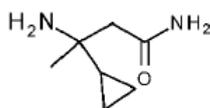
b) 3-(*tert*-Butilsulfinilamino)-3-ciclopropil-butanamida



Una solución de 3-ciclopropil-3-(1,1-dimetiletilsulfinamido)butanoato de etilo (1,16 g, 4,21 mmol) en amoníaco 7 N en metanol (20 ml, 140 mmol) en un tubo de microondas sellado se agitó a 45 °C durante una noche. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol para producir el compuesto del título (155 mg, 15 %); MS (ESI, m/z): 247,2 (M+H⁺).

25

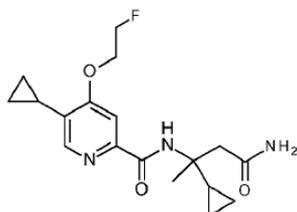
c) 3-Amino-3-ciclopropil-butanamida



A una solución de 3-ciclopropil-3-(1,1-dimetiletilsulfinamido)butanamida (442 mg, 1,79 mmol) en metanol (8 ml) se añadió una solución 4,0 M de ácido clorhídrico en dioxano (1,35 ml, 5,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/(solución ac. de NH₃ al 3 % en metanol) para producir el compuesto del título (213 mg, 83 %); MS (ESI, m/z): 143,1 (M+H⁺).

35

d) N-(3-Amino-1-ciclopropil-1-metil-3-oxo-propil)-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

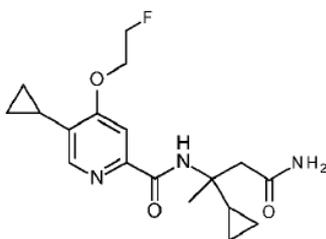


40

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 146b) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de partida y se aisló (65 mg, 56 %) como; MS (ESI, m/z): 350,3 (M+H⁺).

45

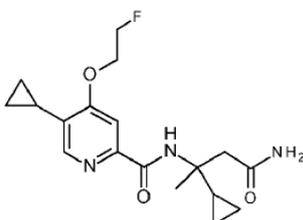
e) N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



5 El racemato (Ejemplo 270d) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 350,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 271

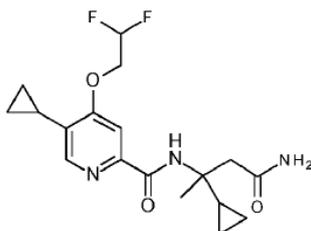
10 **N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



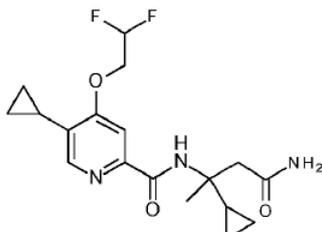
15 El racemato (Ejemplo 270d) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 350,3 ($M+H^+$). El enantiómero recogido muestra las propiedades de levorrotación de acuerdo con la actividad óptica observada medida durante HPLC quiral preparativa.

Ejemplo 272

20 **N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)**

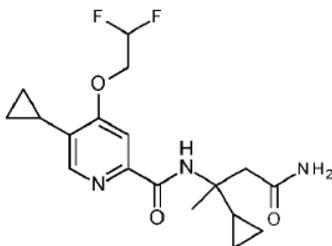


25 a) N-(3-Amino-1-ciclopropil-1-metil-3-oxo-propil)-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2 difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 145d) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de partida y se aisló (55 mg, 52 %) como un racemato; MS (ESI, m/z): 368,3 ($M+H^+$).

b) N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)

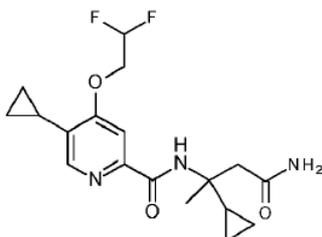


5 El racemato (Ejemplo 272a) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 368,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 273

10

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

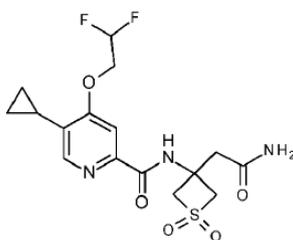


15

El racemato (Ejemplo 272b) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 368,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 274

N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

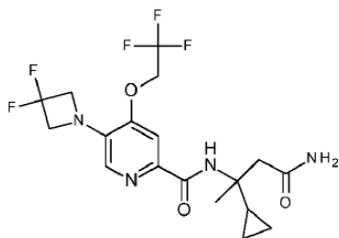


25

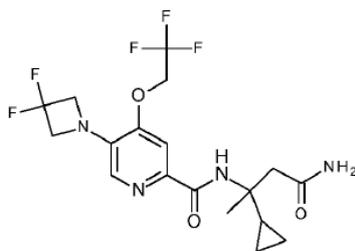
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2 difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 145d) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (51 mg, 59 %); MS (ESI, m/z): 404,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 275

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



a) N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-2-carboxamida

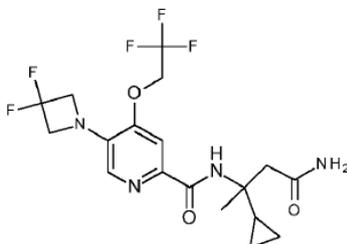


5

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-2-carboxílico (Ejemplo 223b) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de partida y se aisló (70 mg, 63 %) como un racemato; MS (ESI, m/z): 437,3 ($M+H^+$).

10

b) N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-2-carboxamida (enantiómero A)



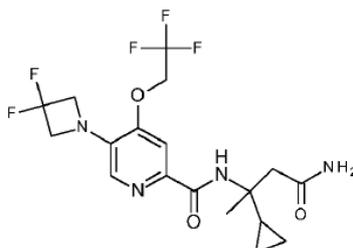
15

El racemato (Ejemplo 275a) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 437,4 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 276

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridín-2-carboxamida (enantiómero B)



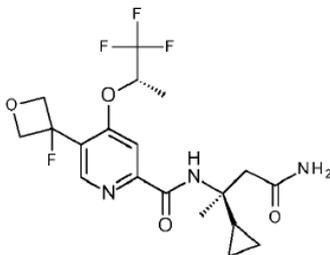
25

El racemato (Ejemplo 275a) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 437,4 ($M+H^+$).

30

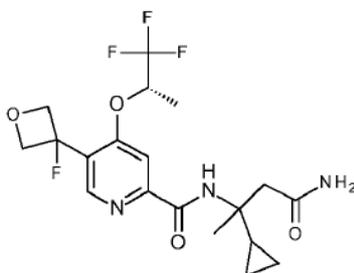
Ejemplo 277**N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (enantiómero A)**

5



a) N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida

10

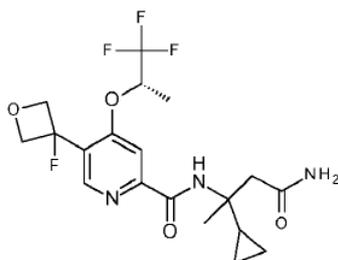


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 142b) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de partida y se aisló (55 mg, 39 %); MS (ESI, m/z): 434,3 ($M+H^+$).

b) N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (enantiómero A)

20

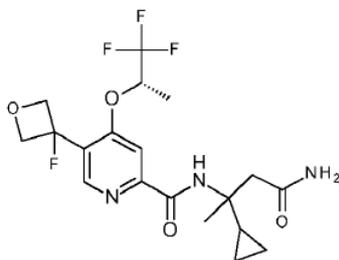


25

La mezcla de epímeros (Ejemplo 277a) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 434,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 278**N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (enantiómero B)**

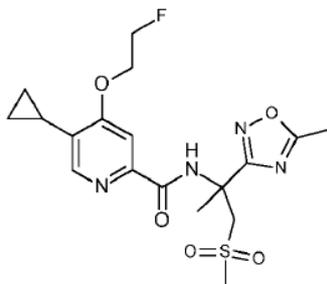
30



La mezcla de epímeros (Ejemplo 277a) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 434,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 279

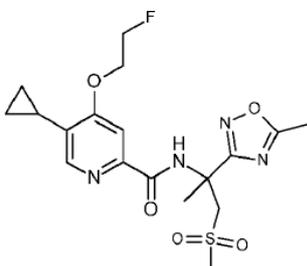
5-Ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 146b) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b) como materiales de partida y se aisló (56 mg, 59 %); MS (ESI, m/z): 427,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 280

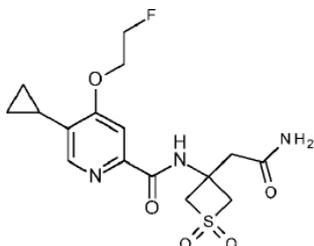
5-Ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]piridin-2-carboxamida (enantiómero B)



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 146b) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b) como materiales de partida y se aisló (59 mg, 62 %); MS (ESI, m/z): 427,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 281

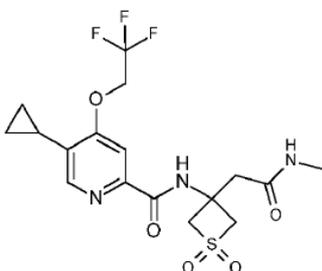
N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



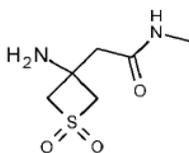
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 146b) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (30 mg, 34 %); MS (ESI, m/z): 386,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 282

5-Ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

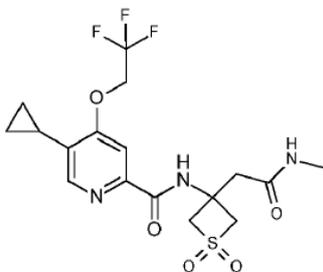


a) 2-(3-Amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)-N-metil-acetamida



Se disolvió 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetato de etilo (Ejemplo 160c, 548 mg, 2,64 mmol) en una solución 2,0 M de metilamina en metanol (19,8 ml, 39,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. La eliminación de compuestos volátiles a vacío produjo el compuesto del título (505 mg, 99 %) como un aceite marrón claro en bruto que se usó sin ninguna purificación adicional; MS (ESI, m/z): 193,1 ($M+H^+$).

b) 5-Ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

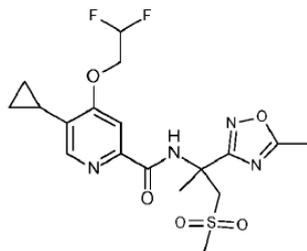


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 48c) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)-N-metil-acetamida (Ejemplo 282a) como materiales de partida y se aisló (56 mg, 76 %); MS (ESI, m/z): 436,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 283

5-Ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonyl)propan-2-il)picolinamida

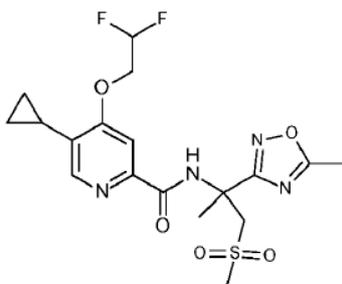
(enantiómero A)



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e, usando clorhidrato de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 145d) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b) como materiales de partida y se aisló (16 mg, 20 %); MS (ESI, m/z): 445,3 ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 284**

5-Ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida (enantiómero B)



15

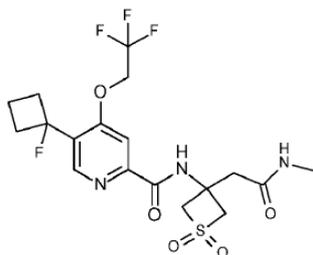
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando clorhidrato de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 145d) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b) como materiales de partida y aislado (25 mg, 31 %); MS (ESI, m/z): 445,3 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 285

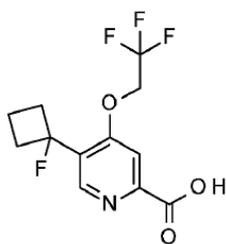
5-(1-Fluorociclobutil)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

25



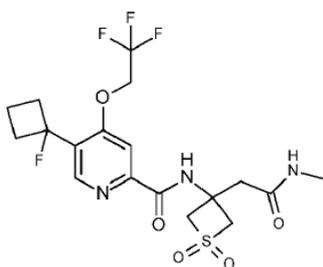
a) Ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico

30



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123d usando 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 127c) como material de partida y se aisló (661 mg, 53 %); MS (ESI, m/z): 294,2 ($M+H^+$).

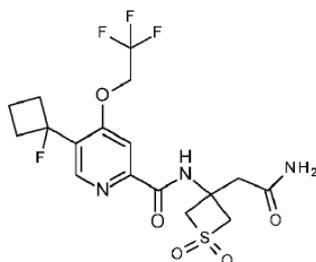
b) 5-(1-Fluorociclobutil)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 285a) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)-N-metil-acetamida (Ejemplo 282a) como materiales de partida y se aisló (15 mg, 19 %); MS (ESI, m/z): 468,3 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 286

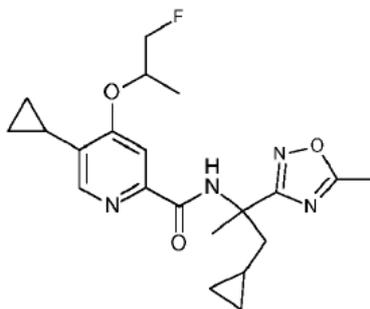
N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida



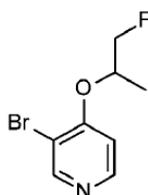
20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 285a) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (16 mg, 21 %); MS (ESI, m/z): 454,3 ($M+H^+$).

25 Ejemplo 287

5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero A)



a) 3-Bromo-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridina

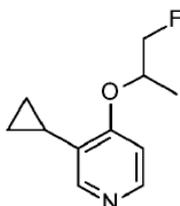


5

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108b usando 3-bromo-4-cloropiridina (CAN 36953-42-1) y 1-fluoropropan-2-ol (CAN 430-50-2) como materiales de partida e hidruro de sodio como reactivo. El compuesto del título se aisló (7,55 g, 62 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 235,9 ($M+H^+$).

10

b) 3-Ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridina

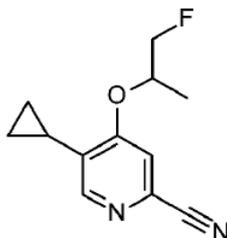


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 48a usando 3-bromo-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridina (Ejemplo 287a) como material de partida. El compuesto del título se aisló como un producto en bruto y se usó sin ninguna purificación (6,2 g, 98 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 196,1 ($M+H^+$).

20

c) 5-Ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridin-2-carbonitrilo

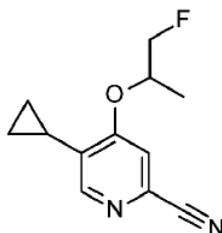


25

A una solución de 3-ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridina (Ejemplo 287b, 6,26 g, 32,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió *m*-CPBA al 77 % (10,8 g, 48,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El intermedio óxido de piridina en bruto (6,97 g) se usó sin ninguna purificación. A una disolución del óxido de piridina en bruto (6,97 g, 33,0 mmol) en

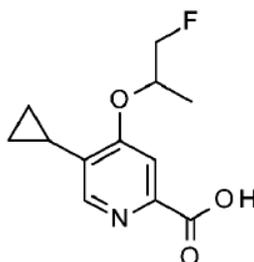
5 diclorometano (100 ml) se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (CAN 79-44-7, 5,32 g, 4,55 ml, 49,5 mmol) y cianuro de trimetilsililo (8,18 g, 10,3 ml, 82,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la reacción se inactivó por adición de una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 10 minutos y después se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica se extrajo y se recogió. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,5 g, 21 %). MS (ESI, m/z): 221,6 ($M+H^+$).

10 d) 5-Ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridin-2-carbonitrilo (enantiómero A)



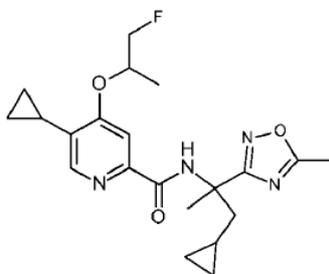
15 El racemato (Ejemplo 287c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 221,1 ($M+H^+$).

e) Ácido 5-ciclopropil-4-[2-fluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (enantiómero A)



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 126d usando 5-ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridin-2-carbonitrilo (enantiómero A) (Ejemplo 287d) como material de partida y se aisló (450 mg, 71 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 240,2 ($M+H^+$).

25 f) 5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero A)

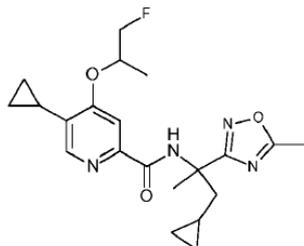


30 A una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero A) (Ejemplo 287e, 0,08 g, 334 μ mol) en DMF seco (2 ml) se añadieron TBTU (113 mg, 351 μ mol) y trietilamina (102 mg, 140 μ l, 1,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de clorhidrato de 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 66e, 72,8 mg, 334 μ mol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de

etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para dar una mezcla de epímeros. Los epímeros se separaron después mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido (26 mg, 19 %); MS (ESI, m/z): 403,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 288

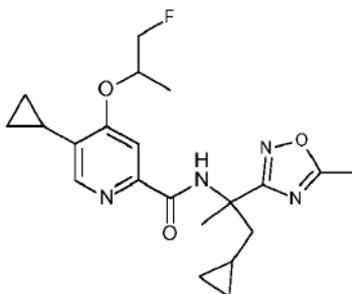
5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(1-fluoropropan-2-ilo)picolinamida (estereoisómero B)



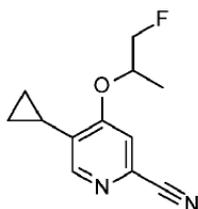
A una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-ilo)picolínico (enantiómero A) (Ejemplo 287e, 0,08 g, 334 μmol) en DMF seco (2 ml) se añadieron TBTU (113 mg, 351 μmol) y trietilamina (102 mg, 140 μl , 1,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de clorhidrato de 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 66e, 72,8 mg, 334 μmol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para dar una mezcla de epímeros. Los epímeros se separaron después mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido (23 mg, 17 %); MS (ESI, m/z): 403,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 289

5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(1-fluoropropan-2-ilo)picolinamida (estereoisómero C)

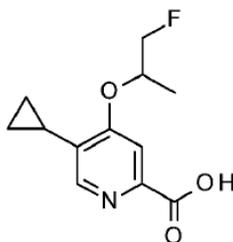


a) 5-Ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridin-2-carbonitrilo (enantiómero B)



El racemato (Ejemplo 287c) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 221,1 ($M+H^+$).

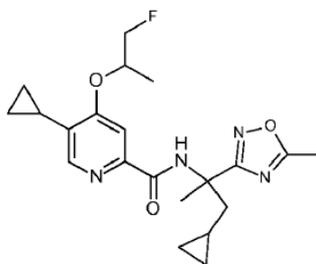
b) Ácido 5-ciclopropil-4-[2-fluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (enantiómero B)



5

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 126d usando 5-ciclopropil-4-(2-fluoro-1-metil-etoxi)piridin-2-carbonitrilo (enantiómero B) (Ejemplo 289a) como material de partida y se aisló (385 mg, 54 %) como un sólido blanco; MS (ESI, m/z): 240,1 ($M+H^+$).

10 c) 5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero C)



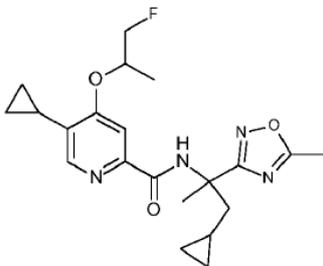
15 A una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero B) (Ejemplo 289b, 0,08 g, 334 μmol) en DMF seco (2 ml) se añadieron TBTU (113 mg, 351 μmol) y trietilamina (102 mg, 140 μl , 1,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de clorhidrato de 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 66e, 72,8 mg, 334 μmol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para dar una mezcla de epímeros. Los epímeros se separaron después mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido (12,5 mg, 9 %); MS (ESI, m/z): 403,4 ($M+H^+$).

20

25

Ejemplo 290

30 5-Ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero D)

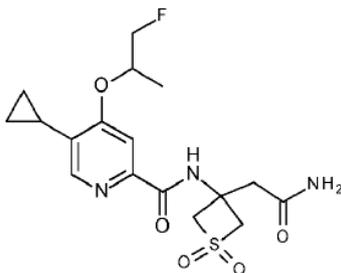


35 A una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero B) (Ejemplo 289b, 0,08 g, 334 μmol) en DMF seco (2 ml) se añadieron TBTU (113 mg, 351 μmol) y trietilamina (102 mg, 140 μl , 1,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de la adición de clorhidrato de 1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (Ejemplo 66e, 72,8 mg, 334 μmol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución

acuosa 1 M de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo para dar una mezcla de epímeros. Los epímeros se separaron después mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido (12,4 mg, 9 %); MS (ESI, m/z): 403,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 291

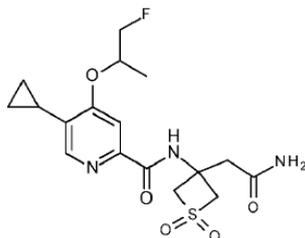
10 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[1-fluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (enantiómero A)**



15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero A) (Ejemplo 287e) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (37,5 mg, 56 %); MS (ESI, m/z): 400,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 292

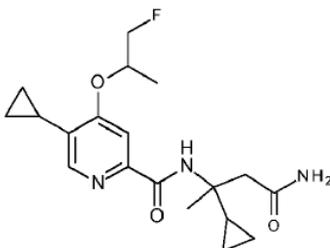
20 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[1-fluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida (enantiómero B)**



25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero B) (Ejemplo 289b) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (33,8 mg, 51 %); MS (ESI, m/z): 400,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 293

30 **N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (mezcla de epímeros A)**

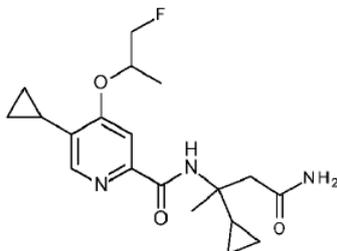


35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero A) (Ejemplo 287e) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de

partida y se aisló (80 mg, 75 %); MS (ESI, m/z): 364,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 294

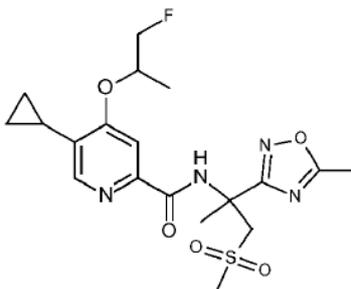
5 **N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (mezcla de epímeros B)**



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero B) (Ejemplo 289b) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de partida y se aisló (85,4 mg, 80 %); MS (ESI, m/z): 364,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 295

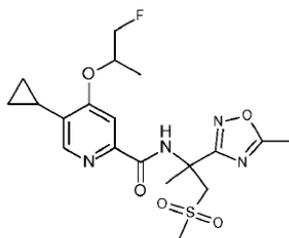
15 **5-Ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)-propan-2-il)picolinamida (estereoisómero A)**



20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero A) (Ejemplo 287e) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b) como materiales de partida y se aisló (37,5 mg, 51 %); MS (ESI, m/z): 441,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 296

30 **5-Ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida (estereoisómero B)**

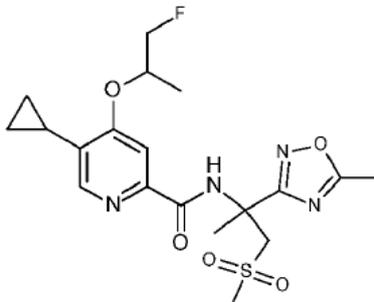


35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero A) (Ejemplo 287e) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b) como materiales de partida y se aisló (52,6 mg, 71 %); MS (ESI, m/z): 441,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 297

5-Ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida (estereoisómero C)

5



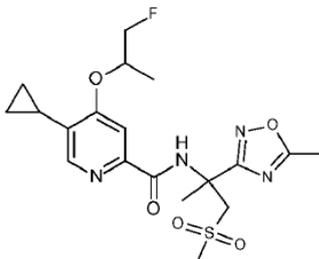
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero B) (Ejemplo 289b) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero A) (Ejemplo 124b) como materiales de partida y se aisló (52,5 mg, 71 %); MS (ESI, m/z): 441,4 ($M+H^+$).

10

Ejemplo 298

5-Ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida (estereoisómero D)

15



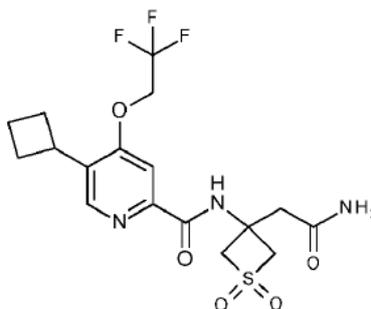
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolínico (enantiómero B) (Ejemplo 289b) y bromhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonil-propan-2-amina (enantiómero B) (Ejemplo 125b) como materiales de partida y se aisló (51,2 mg, 70 %); MS (ESI, m/z): 441,4 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 299

N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida

25



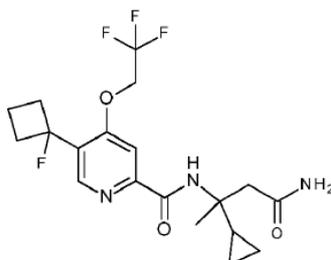
30

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 108f) y 2-(3-amino-1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de

partida y se aisló (16,5 mg, 21 %); MS (ESI, m/z): 436,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 300

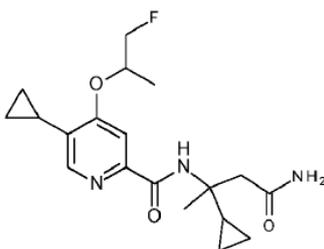
5 N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 285a) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (Ejemplo 270c) como materiales de partida y se aisló (55 mg, 49 %); MS (ESI, m/z): 418,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 301

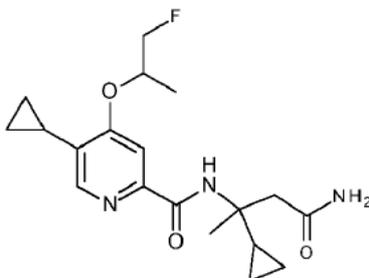
15 N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero A)



20 La mezcla de epímeros (Ejemplo 293) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Lux Amylose, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 364,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 302

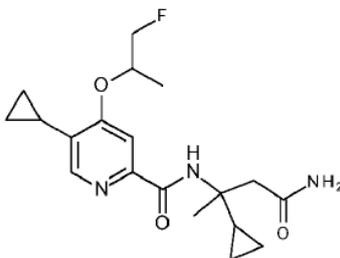
25 N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero B)



30 La mezcla de epímeros (Ejemplo 293) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Lux Amylose, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 364,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 303

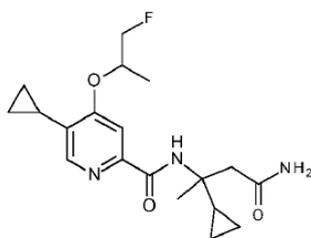
35 N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero C)



5 La mezcla de epímeros (Ejemplo 294) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Lux Amylose, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 364,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 304

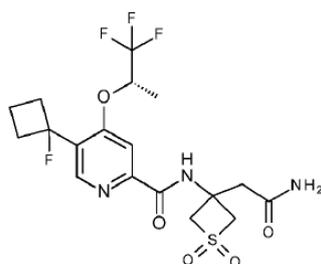
10 **N-(4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida (estereoisómero D)**



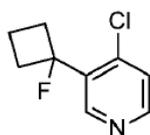
15 La mezcla de epímeros (Ejemplo 294) se separó en sus epímeros individuales mediante HPLC quiral preparativa (Lux Amylose, etanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo epímero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 364,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 305

20 **N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida**

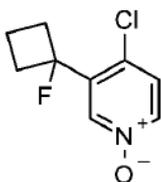


25 a) 4-Cloro-3-(1-fluorociclobutil)piridina



30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 127a usando 1-(4-cloro-3-piridil)-ciclobutanol (Ejemplo 108a) como material de partida y se aisló (7 g, 65 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 186,1 ($M+H^+$).

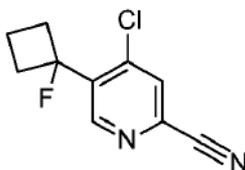
b) 4-Cloro-3-(1-fluorociclobutil)-1-óxido-piridin-1-ilo



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108d usando 4-cloro-3-(1-fluorociclobutil)piridina (Ejemplo 305a) como material de partida y se aisló (7 g, 77 %) como un sólido; MS (ESI, m/z): 202,3 ($M+H^+$).

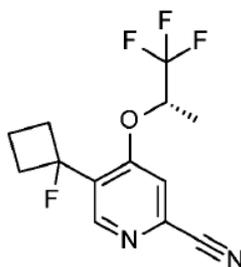
5

c) 4-Cloro-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carbonitrilo



10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 108e usando 4-cloro-3-(1-fluorociclobutil)-1-óxido-piridin-1-ío (Ejemplo 305b) como material de partida y se aisló (5 g, 42 %); MS (ESI, m/z): 211,2 ($M+H^+$).

d) 5-(1-Fluorociclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonitrilo

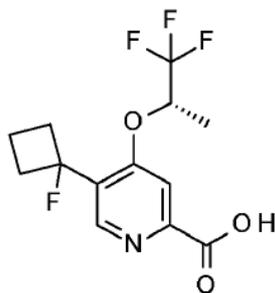


15

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-(1-fluorociclobutil)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 305c) y (S)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (CAN 3539-97-7) como materiales de partida e hidruro de sodio como reactivo. El compuesto del título se aisló (1,23 g, 90 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 289,2 ($M+H^+$).

20

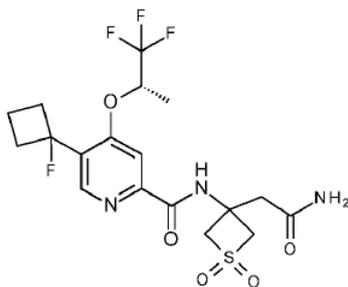
e) Ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico



25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123d usando 5-(1-fluorociclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 305d) como material de partida y se aisló (782 mg, 60 %); MS (ESI, m/z): 308,2 ($M+H^+$).

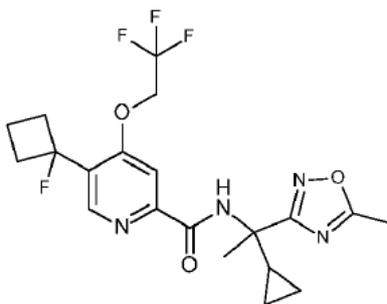
30 f) N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 305e) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (19 mg, 49 %); MS (ESI, m/z): 468,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 306

10 **N-(1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero A)**

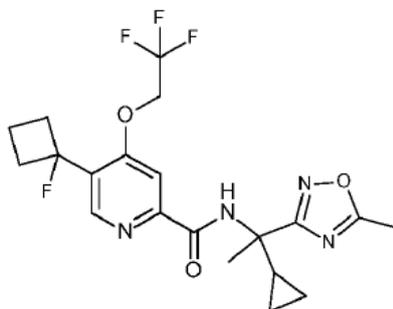


15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 285a) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y el racemato se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano). El compuesto del título fue el primer enantiómero recogido; MS (ESI, m/z): 443,3 ($M+H^+$).

20

Ejemplo 307

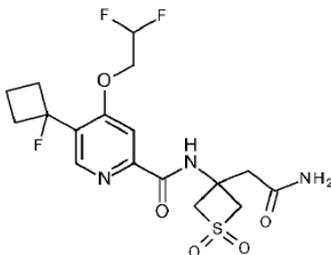
25 **N-(1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero B)**



30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 285a) y 1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (CAN 1155536-64-3) como materiales de partida y el racemato se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, etanol/heptano). El compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido; MS (ESI, m/z): 443,3 ($M+H^+$).

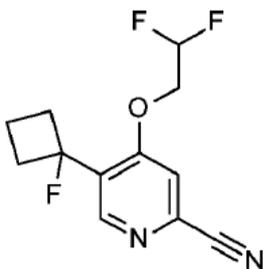
Ejemplo 308

N-(1-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida



5

a) 4-(2,2-Difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carbonitrilo

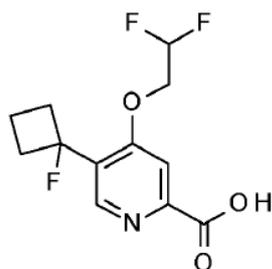


10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123c usando 4-cloro-5-(1-fluorociclobutil)-piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 305c) y 2,2-difluoro-etanol (CAN 359-13-7) como materiales de partida e hidruro de sodio como reactivo. El compuesto del título se aisló (1 g, 83 %) como un aceite amarillo; MS (ESI, m/z): 257,1 ($M+H^+$).

15

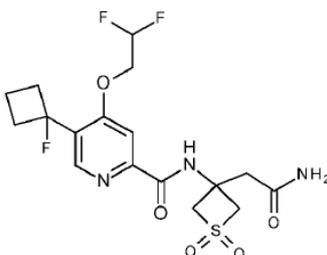
b) Ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carboxílico



20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 123d usando 4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 308a) como material de partida y se aisló (600 mg, 55 %); MS (ESI, m/z): 276,1 ($M+H^+$).

c) N-[3-(2-Amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carboxamida

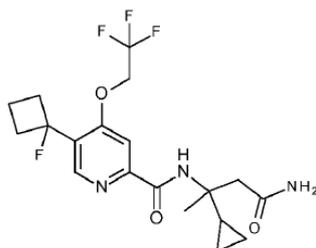


25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112e usando ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carboxílico (Ejemplo 308b) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (Ejemplo 160d) como materiales de partida y se aisló (11,5 mg, 14 %); MS (ESI, m/z): 436,3 ($M+H^+$).

5 Ejemplo 309

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero A)



10

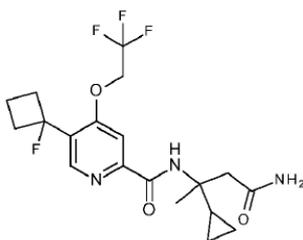
El racemato (Ejemplo 300) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el primer enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 418,3 ($M+H^+$).

15

Ejemplo 310

N-[4-Amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida (enantiómero B)

20



25

El racemato (Ejemplo 300) se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, isopropanol/heptano) y el compuesto del título fue el segundo enantiómero recogido y aislado como un aceite incoloro; MS (ESI, m/z): 418,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 311

Pruebas farmacológicas

30

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo a fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I):

Ensayo de unión a radioligando

35

La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB1 se determinó usando cantidades recomendadas de preparaciones de membranas (PerkinElmer) de células embrionarias de riñón humano (HEK) que expresan los receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. La unión se realizó en un tampón de unión (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB1 y Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 °C en agitación. La reacción se terminó mediante filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilenimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/B, Packard). La radioactividad unida se analizó para Ki usando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), con los valores de K_d para [3H]CP55,940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) muestran una afinidad excelente por el receptor CB2 con afinidades por debajo de 10 μM , más particularmente de 1 nM a 3 μM y lo más particularmente de 1 nM a 100 nM.

45

Ensayo de AMPc

- Se siembran células CHO que expresan receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar n.º 3904) en DMEM (Invitrogen n.º 31331), 1 x complemento HT, con suero fetal bovino al 10 % y se incuban con CO₂ al 5 % y 37 °C en una incubadora humidificada. El medio de crecimiento se intercambi6 con tamp6n bicarbonato Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incub6 a 30 °C durante 30 min. Se a±adieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incub6 durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detecci6n cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics), el ensayo se detuvo mediante la adici6n de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5 %, NP40 al 2,5 %, NaN₃ al 10 %) y 50 µl de soluciones de detecci6n (mAb Alexa700-AMPc 1:1 20 µM y rutenio-2-AHA-AMPc 48 µM) y se agito durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía resuelta en el tiempo se mide mediante un lector TRF (Evotec Technologies GmbH) equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitaci6n. La placa se mide dos veces con la excitaci6n a 355 nm y a una emisi6n con un retraso de 100 ns y una entrada de 100 ns, tiempo de exposici6n total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. La se±al de FRET se calcula como sigue: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) con P = Ru730-B730/Ru645-T645-B645, donde T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nm, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles tamp6n a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de AMPc se determina a partir de la funci6n de una curva estandar que se extiende desde 10 µM a 0,13 nM de AMPc.
- Los valores de CE₅₀ se determinaron usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE₅₀ para un amplio intervalo de agonistas cannabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la bibliografía científica.
- Los compuestos de la invenci6n son agonistas del receptor CB2 con CE₅₀ por debajo de 1 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Un compuesto particular de la invenci6n son los agonistas del receptor CB2 con CE₅₀ por debajo de 0,05 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 500 veces.
- Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE₅₀ humana en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente:

Ejemplo	Humano CE ₅₀ CB2 (µM)	Humano CE ₅₀ CB1 (µM)	Ejemplo	Humano CE ₅₀ CB2 (µM)	Humano CE ₅₀ CB1 ^o (µM)
1	0,0356	>10	157	0,0036	>10
2	0,0963	>10	158	0,0958	>10
3	0,4663	>10	159	0,9346	>10
4	0,1147	>10	160	0,0118	>10
5	0,1069	>10	161	0,0088	>10
6	0,0524	>10	162	0,0717	>10
7	0,0523	>10	163	0,0045	>10
8	0,1588	>10	164	0,0168	>10
9	0,0329	>10	165	0,022	>10
10	0,0119	>10	166	0,3104	>10
11	0,0554	>10	167	0,0281	>10
12	0,0092	>10	168	0,2806	>10
13	0,1458	>10	169	0,0055	>10
14	0,0128	6,98	170	0,0254	>10
15	0,0058	>10	171	0,0149	>10
16	0,0031	0,8146	172	0,0329	>10
17	0,0473	>10	173	0,0544	>10
18	0,1491	>10	174	0,0218	>10
19	0,0615	>10	175	0,0955	>10
20	0,0232	>10	176	0,4425	>10
21	0,0404	>10	177	0,0124	>10
22	0,0057	>10	178	0,0105	>10
23	0,2045	>10	179	0,0351	>10
24	0,0098	>10	180	0,1493	>10
25	0,0119	>10	181	0,002	>10
26	0,0476	>10	182	0,0054	>10
27	0,0224	>10	183	0,9174	>10
28	0,0263	>10	184	0,0856	>10
29	0,0646	>10	185	0,0302	>10
30	0,0192	>10	186	0,3434	>10
31	0,0095	>10	187	0,4163	>10
32	0,0746	>10	188	0,0206	>10

ES 2 643 056 T3

33	0,0244	>10	189	0,2925	>10
34	0,2678	>10	190	0,5588	>10
35	0,1432	>10	191	0,7072	>10
36	0,0517	>10	192	0,0044	>10
37	0,0167	>10	193	0,1135	>10
38	0,0408	>10	194	0,0151	>10
39	0,1282	>10	195	0,0034	>10
40	0,005	0,0901	196	0,0012	>10
41	0,0033	0,1446	197	0,0076	>10
42	0,0116	>10	198	0,0364	>10
43	0,0032	>10	199	0,0078	>10
44	0,0007	>10	200	0,0026	>10
45	0,017	>10	201	0,0024	>10
46	0,0067	>10	202	0,0022	>10
47	0,0118	>10	203	0,0051	>10
48	0,001575	0,6607	204	0,0646	>10
49	0,0017	>10	205	0,108	>10
50	0,0058	>10	206	0,0393	>10
51	0,0122	>10	207	0,0083	>10
52	0,0778	>10	208	0,0092	>10
53	0,0726	>10	209	0,0048	>10
54	0,0185	>10	210	0,0042	>10
55	0,0157	>10	211	0,0048	>10
56	0,0181	>10	212	0,005	>10
57	0,013	>10	213	0,0111	>10
58	0,0637	>10	214	0,008	>10
59	0,0816	>10	215	0,0309	>10
60	0,481	>10	216	0,0047	>10
61	0,0276	>10	217	0,0029	>10
62	0,0089	>10	218	0,0068	>10
63	0,2826	>10	219	0,001	>10
64	0,515	>10	220	0,0027	>10
65	0,027	>10	221	0,0084	>10
66	0,00595	>10	222	0,0467	>10
67	0,0037	5,285	223	0,1655	>10
68	0,00395	>10	224	0,0573	>10
69	0,00025	0,015	225	0,0004	>10
70	0,0104	>10	226	0,0065	>10
71	0,5857	>10	227	0,015	>10
72	0,0027	0,19	228	0,0346	>10
73	0,00025	0,017	229	0,0114	>10
74	0,0133	>10	230	0,0009	>10
75	0,1098	>10	231	0,5473	>10
76	0,1672	>10	232	0,1164	>10
77	0,1368	>10	233	0,915	>10
78	0,0061	>10	234	0,4547	>10
79	0,0065	0,19	235	0,2932	>10
80	0,9691	>10	236	0,0512	>10
81	0,0053	0,19	237	0,017	>10
82	0,0805	>10	238	0,0274	>10
83	0,025	>10	239	0,0015	>10
84	0,0488	>10	240	0,0552	>10
85	0,3618	>10	241	0,0119	>10
86	0,1447	>10	242	0,2369	>10
87	0,0568	>10	243	0,0005	>10
88	0,0105	1,79	244	0,0284	>10
89	0,0483	>10	245	0,9974	>10
90	0,0177	>10	246	0,1861	>10
91	0,0303	>10	247	0,0193	>10
92	0,0214	>10	248	0,0009	>10
93	0,0651	>10	249	0,001	>10
94	0,0747	>10	250	0,0332	>10
95	0,0554	>10	251	0,0089	>10
96	0,0014	0,11	252	0,3435	>10
97	0,0059	>10	253	0,0019	>10
98	0,07055	>10	254	0,0065	>10

ES 2 643 056 T3

99	0,10375	>10	255	0,0067	>10
100	0,0006	>10	256	0,0132	>10
101	0,0007	0,21	257	0,003	>10
102	0,1158	>10	258	0,013	>10
103	0,0034	0,48	259	0,0005	>10
104	0,0298	>10	260	0,0209	>10
105	0,0023	0,33	261	0,0211	>10
106	0,0095	>10	262	0,2613	>10
107	0,0822	>10	263	0,0338	>10
108	0,0027	0,79	264	0,1784	>10
109	0,0157	>10	265	0,1016	>10
110	0,0008	0,31	266	0,0016	>10
111	0,003	0,43	267	0,0105	>10
112	0,0436	>10	268	0,2246	>10
113	0,263	>10	269	0,7711	>10
114	1,0013	>10	270	0,0689	>10
115	1,2634	>10	271	0,0015	>10
116	0,0041	>10	272	0,0495	>10
117	0,0024	>10	273	0,0017	>10
118	0,0017	>10	274	0,0101	>10
119	0,0091	>10	275	0,0227	>10
120	0,0008	>10	276	0,1369	>10
121	0,0006	>10	277	0,0431	>10
122	0,3992	>10	278	0,0929	>10
123	0,9976	>10	279	0,1727	>10
124	0,0159	>10	280	0,0786	>10
125	0,011	>10	281	0,0231	>10
126	0,2191	>10	282	0,6592	>10
127	0,0196	>10	283	0,0533	>10
128	0,0653	>10	284	0,0453	>10
129	1,0949	>10	285	1,441	>10
130	0,0234	>10	286	0,0459	>10
131	0,0263	>10	287	0,0014	>10
132	0,3334	>10	288	0,0008	>10
133	0,5677	>10	289	0,001	>10
134	0,8879	>10	290	0,0006	>10
135	0,1444	>10	291	0,0003	>10
136	0,1246	>10	292	0,0019	>10
137	0,0105	>10	293	0,0013	>10
138	0,0217	>10	294	0,0006	>10
139	0,0006	>10	295	0,0024	>10
140	0,5107	>10	296	0,0422	>10
141	0,0968	>10	297	0,0032	>10
142	0,0041	>10	298	0,0579	>10
143	0,2462	>10	299	0,002	>10
144	0,0141	>10	300	0,0067	>10
145	0,0034	>10	301	0,0304	>10
146	0,0018	>10	302	0,001	0,869
147	0,0454	>10	303	0,0485	>10
148	0,2045	>10	304	0,0021	0,82
149	0,0127	>10	305	0,0051	>10
150	0,109	>10	306	0,0118	>10
151	0,0198	>10	307	0,0034	0,032
152	0,1854	>10	308	0,073	>10
153	0,0407	>10	309	0,002	0,475
154	0,0037	>10	310	0,0154	2,437
155	0,0058	>10			
156	0,0047	>10			

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

5

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		

Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxiopropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

5 El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, el granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para dar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

Ejemplo B

10 Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se cargan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

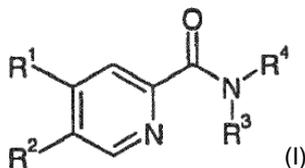
15 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

20 El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante adición de la cantidad de agua residual. La solución se filtra, se carga en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R^1 es halógeno, cicloalquilalcoxi, halofenilalquilo, oxetaniloxi, haloalcoxi, halofenilalcoxi o alquioxetanilalcoxi;

R^2 es halógeno, cicloalquilo, haloazetidínilo, halopirrolidínilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo o halooxetanilo;

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo y el otro es $-(CR^5R^6)-(CR^7R^8)_n-R^9$;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxo-5-aza-espiro[3.4]octilo, haloazetidínilo o halopirrolidínilo;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilalquilo, fenilalcoxilalquilo, hidroxialquilo, haloazetidínilalquilo, haloazetidínilcarbonilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminocarbonilo, azetidínilcarbonilo, oxetanilalquilo y alquioxetanilo;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo, oxetanilo, oxanilo o dioxotietanilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo;

R^9 es alquilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, ciano, piridinilo, alquilaminocarbonilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 5-alquil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, alquiltetrazolilo, alquiltiazol-2-ilo, 1H-tetrazolilo, 5-amino-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, 5-alquil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, azetidínilcarbonilo, haloazetidínilcarbonilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo, 5-fenil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo o haloalquilaminocarbonilo; y

n es 0 o 1;

a condición de que cuando R^3 y R^4 son ambos alquilo al mismo tiempo, entonces R^1 y R^2 no son ambos halógeno al mismo tiempo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es haloalcoxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es trifluoroetoxi, trifluoropropiloxi, difluoroetiloxi, fluoroetiloxi o fluoropropiloxi.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es cicloalquilo o haloazetidínilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo o difluoroazetidínilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que uno de R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es $-(CR^5R^6)-(CR^7R^8)_n-R^9$.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre alquilo, cicloalquilalquilo, alquilsulfonilalquilo y cicloalquilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxotietanilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^5 y R^6 se seleccionan

independientemente entre metilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilmetilo y ciclopropilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman dioxotietanilo.

- 5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁹ es 5-alkuil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o aminocarbonilo.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁹ es 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo o aminocarbonilo.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y etilo, o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopentilo o ciclohexilo.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁷ y R⁸ son ambos hidrógeno al mismo tiempo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que n es 0.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionado entre éster metílico del ácido 2-[(5-cloro-4-yodo-piridin-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico;
- (S)-1-carbamoil-2-ciclopropil-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 25 (1-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-ciclopentil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (S)-1-hidroximetil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 30 (ciano-dimetil-metil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (R)-1-carbamoil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-bromo-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (S)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 35 (R)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclobutilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 40 (R)-1-hidroximetil-butyl)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (R)-1-hidroximetil-1,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
- 45 (R)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 50 [1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-propil]-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-ciclopropil-3-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 55 (1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- (S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 60 (S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico;
- (S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-hidroximetil-1,3-dimetil-butyl)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- 65 (1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
- ((S)-1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((R)-1-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((R)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((R)-1-hidroximetil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - 3-([5-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]carbonil)amino)-2,3-dimetilbutanoato de metilo
 - (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (1-hidroximetil-1-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-1,1-dimetil-2-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((R)-1,1-dimetil-2-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (3-oxazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-1-hidroximetil-1-metil-butil)-amida del ácido 5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-benciloxi)-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-2,2,2-trifluoro-1-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-4-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-carboxílico;
 - (3-tiazol-2-il-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (1-etil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-2,2-dimetil-1-metilcarbamoil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - (2,2-dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - (2,2,2-trifluoro-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - ((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - (1-hidroximetil-ciclopropil)-amida del ácido 4-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-carboxílico;
 - (1-etil-1-hidroximetil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - (1-hidroximetil-ciclohexil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
 - (1-hidroxil-ciclopentilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (1-hidroxil-ciclohexilmetil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (2-hidroxil-butil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
 - (2-hidroxil-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;

- (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5 [(S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (3-carbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- ((R)-1-carbamoilmetil-3-metil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4-dimetil]-oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 *terc*-butilamida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-(2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-5-il)-metanona;
- 30 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(R)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 [5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-metanona;
- (1-carbamoil-1-metil-propil)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 50 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 55 (1-carbamoil-1,3-dimetil-butyl)-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butyl]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- (3-dimetilcarbamoilmetil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 65 [(R)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-

- piridin-2-carboxílico;
- 5 [(S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 [(2-ciclopropil)-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 [(S)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 20 [(S)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 25 [1-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 30 [1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-butil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 35 [(R)-2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 40 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 45 [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 50 [(R)-1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [(S)-1,3,3-trimetil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 55 *tert*-butil-etilamida del ácido 5-ciclopropil-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carboxílico;
- tert*-butil-etilamida del ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 60 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-metanosulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 65

- [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5 [2-metanosulfonil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-fenilmetoxipropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 (2S)-1-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- (2S)-1-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- 15 5-ciclobutil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 5-ciclobutil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 30 (2R)-1-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-hidroxioxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclobutil-N-[(2S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclobutil-N-[(2R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 40 5-(1-hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-(ciclobuten-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(1-hidroxiciclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 55 N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(3-fluorooxetan-3-il)-N-[(2S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 5-(3-fluorooxetan-3-il)-N-[(2R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-2-metil-3-metilsulfonil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-

- carboxamida;
- 5 N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 10 5-(1-fluorociclobutil)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(2-ciano-1-ciclopropilpropan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 30 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(2-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 40 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)oxan-4-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 55 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(1H-tetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1H-tetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5 N-[(1R)-1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 15 N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 20 N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 30 N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 40 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[1-amino-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[1-(azetidina-1-il)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 5-(3-fluorooxetan-3-il)-N-[1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 55 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3-ciclopropil-2-metil-1-oxopropan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-(metilamino)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 65 5-ciclopropil-N-[3-ciclopropil-2-metil-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;

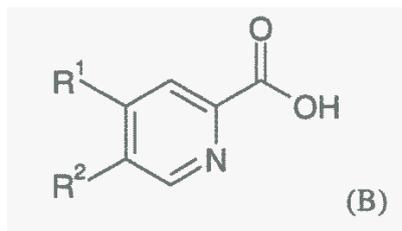
- 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5 5-ciclopropil-N-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(oxetan-3-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(3-amino-1-ciclopropil-3-oxopropil)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 N-[1-(azetid-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetid-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 5-ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[1-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[1-(azetid-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 30 5-ciclopropil-N-[1-(3,3-difluoroazetid-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3,3-dimetil-1-(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(1-metil-tetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 40 N-[(2R)-2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-ciclopropilpropan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 5-ciclopropil-N-[(1R)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 55 N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 60 5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-N-[2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(2-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(1-metiltetrazol-5-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 65 N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;

- N-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2,2-dimetil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 10 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidid-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidid-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 5-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 N-[(1R)-1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1S)-1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,2-dimetilpropil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(1-metiltetrazol-5-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 30 5-ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-(3,3-difluoroazetidid-1-il)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]oxetan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[3-(3-fluoropropilcarbamoil)pentan-3-il]-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxamida;
- N-[3-[[3-cloro-2-fluoropropil]carbamoil]pentan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-carboxamida;
- 40 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-fluoro-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 45 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 50 5-ciclopropil-N-[(2S)-2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2R)-2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 55 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 65 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-4-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[2-ciclopropil-(metilamino)-4-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5 N-[2-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 10 5-ciclopropil-N-[3-hidroxi-3-metil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 15 5-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 20 N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 25 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- 30 N-[(2R)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 40 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1R)-2-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 45 N-[(1S)-2-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-2-oxoetil]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 50 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 55 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 60 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 65 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;

- 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)-N-[(2R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)-N-[(2S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-metilsulfonilpropan-2-il]piridin-2-carboxamida;
- 5 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 10 (S)-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- (R)-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 5-(1-fluorociclobutil)-N-[3-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 15 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-((R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 20 5-ciclopropil-N-((S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-((R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-N-((S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 25 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1-fluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2R)-1-fluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 30 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 35 5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-il)picolinamida;
- 40 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
- 45 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-carboxamida;
- 50 (S)-N-(1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
- (R)-N-(1-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
- N-((S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 55 N-((R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- N-((S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- 60 N-((R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-((R)-1-fluoropropan-2-iloxi)picolinamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida; y
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-(1-fluorociclobutil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida.
- 65 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 seleccionado entre

- [(R)-2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cicloclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 5 5-ciclopropil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico ácido [2-metanesulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida;
- [2-metanesulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 10 [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- [2-metanesulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 5-ciclobutil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 15 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico ácido [2-ciclopropil-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida;
- 20 5-ciclobutil-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridin-2-carboxílico ácido [2-metanesulfonyl-1-metil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 25 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 30 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 5-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- 35 5-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 40 N-(4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-carboxamida;
- 45 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida; and
- 50 5-ciclopropil-4-((S)-1-fluoropropan-2-iloxi)-N-((S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonyl)propan-2-il)picolinamida.
16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (B)



- 55 en presencia de NHR^3R^4 , un agente de acoplamiento de amida y una base, en el que R^1 a R^4 son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como sustancia

terapéuticamente activa.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo terapéuticamente inerte.

5

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, pirexia, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

10