

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 058**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 491/10	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 495/10	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 491/08	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013 PCT/EP2013/075443**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086806**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013 E 13799544 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2928868**

54 Título: **Piridina-2-amidas útiles como agonistas de CB2**

30 Prioridad:

07.12.2012 EP 12196032

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:

**BENDELS, STEFANIE;
GRETHER, UWE;
KIMBARA, ATSUSHI;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK;
SCHAFFTER, ERNST y
SCHULZ-GASCH, TANJA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 643 058 T3

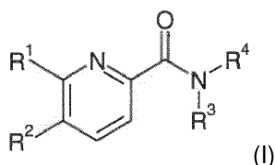
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

15 R^2 es alquilo, pirrolidinilo, cicloalquilo, haloazetidínilo, haloalquilo, cicloalquilalcoxi, haloalquiloxi, halocicloalquilo, hidroxicicloalquilo o haloacetanilo;

20 uno de R^3 y R^4 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o hidroxialquilo y el otro es alquilo, alquiloxialquilo, (haloazetidínilo)(cicloalquiloxi)piridinilcarboniloxialquilo, haloalquilcicloalquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilaminocarbonilalquilo, (alquiloxadiazolilo)(cicloalquilalquilo)alquilo, (alquiloxadiazolilo)(cicloalquil)alquilo, piridazinilalquilo, aminocarbonilalquilo, alquiloxadiazolilalquilo, alquiltetrazolilalquilo, formilo, fenilo, dialquilpirazolilo, alquilcarbonilpiperidinilo o cicloalquilalquilo;

25 o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido;

30 en el que el heterociclilo es 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo, oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octilo, piperidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, imidazolidinilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, hexahidro-furo[2,3-c]pirrolilo, 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, 5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, azetidínilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo o 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrolilo; y

35 en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, oxo, hidroxilo, carboxilo, alquilcarbonilamino, alquiloxialquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, halógeno, fenilalquilo, fenilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilalquilo, fenilalcoxycarbonilo, cicloalquilo, halohidroxialquilo y haloalquilo;

40 a condición de que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, no formen piperidinilo no sustituido, tiomorfolinilo no sustituido o hidroxialquilpirrolidinilo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El compuesto de fórmula (I) es particularmente 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-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, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, 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.

60 Los receptores cannabinoides 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 receptor 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 precondicionamiento 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, bradicinina, 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 precondicionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el precondicionamiento 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 información adicional de antecedentes en los documentos WO 2008/040649, WO 2012/032018, Dubois K J *et al.* "A New Pathway to Substituted 6-Chloro-2-pyridinecarboxylic Acid Derivatives from the Reaction of 4,6-Dichloro-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-ones with Nucleophiles", *Tetrahedron*, vol. 52, n.º 20, 13 de mayo

de 1996, páginas 6997-7002 y el documento 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 1 a 8 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 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, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo. Ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo, en particular metilo y *terc*-butilo.

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

20 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 *terc*-butoxi. Los "alcoxi" particulares son metoxi y *terc*-butoxi y, en particular, metoxi.

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

25 El término "oxa", solo o en combinación, denota un grupo -O- intracíclico.

El término "oxo", 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, denota 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. Un "halógeno" particular es flúor.

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. Un "haloalquilo" particular es trifluorometilo.

40 El término "haloalcoxi" o "haloalquiloxi", 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 pentafluoropropiloxi y trifluoropropiloxi, fluoroetoxi, fluoropropiloxi, difluoroetiloxi y difluoropropiloxi. "Haloalcoxi" particulares son pentafluoropropiloxi 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 -S(O)₂-.

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 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 el compuesto de fórmula general (I) se puede 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 metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos.

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" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª 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
15 procedimientos estándar descritos en la bibliografía. Los ejemplos de grupos protectores son *tert*-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.

25 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".

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

30 R^2 es alquilo, pirrolidinilo, cicloalquilo, haloazetidínilo, haloalquilo, cicloalquilalcoxi o haloalquiloxi;

uno de R^3 y R^4 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o hidroxialquilo y el otro es alquilo, alquiloxialquilo, (haloazetidínilo)(cicloalquiloxi)piridinilcarboniloxialquilo, haloalquilcicloalquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilaminocarbonilalquilo, (alquiloxadiazolilo)(cicloalquilalquilo)alquilo, (alquiloxadiazolilo)(cicloalquil)alquilo, piridazinilalquilo, aminocarbonilalquilo, alquiloxadiazolilalquilo, alquiltetrazolilalquilo, formilo, fenilo, dialquilpirazolilo, alquilcarbonilpiperidinilo o cicloalquilalquilo;

35

o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido;

40 en el que heterociclilo es 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo, oxazolidínilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octilo, piperidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, imidazolidínilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, hexahidro-furo[2,3-c]pirrolilo, 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, 5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, tiomorfolinilo, tiazolidínilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, azetidínilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo o 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo; y

45

en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, oxo, hidroxilo, carboxilo, alquilcarbonilamino, alquiloxialquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, halógeno, fenilalquilo, fenilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilalquilo y fenilalcoxycarbonilo.

50 La invención se refiere adicionalmente en particular a:

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es cicloalquilalcoxi, tetrahydrofuranilalcoxi, alquilsulfonilo o halofenilalquilo;

55 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 es ciclopropilmetoxi, tetrahydrofuranilmetoxi, isobutilsulfonilo o fluorofenilmetilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es haloazetidínilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

60 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es difluoroazetidínilo, ciclopropilo o fluorociclobutilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es haloazetidínilo o cicloalquilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es difluoroazetidínilo o ciclopropilo;

65 Un compuesto de fórmula (I), en la que uno de R^3 y R^4 es alquilo y el otro es alquilo o haloalquilcicloalquilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que uno de R³ y R⁴ es metilo y el otro es *terc*-butilo o trifluorometilciclopropilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, tiazolidinilo o 5-aza-espiro[2.4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, alcocixarbonilo, oxo o hidroxilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que heterociclilo es oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, tiazolidinilo o 5-aza-espiro[2.4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroximetilo, fluoro, aminocarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, oxo o hidroxilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman dimetiloxazolidinilo, dimetilmorfolinilo, dimetilpirrolidinilo, trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, (hidroximetil)(difluoro)pirrolidinilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (aminocarbonil)(dimetil)pirrolidinilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, difluoro-5-aza-espiro[2.4]heptilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, *terc*-butoxicarbonil-1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidinilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-1,3-tiazolidinilo, (aminocarbonil)(metil)(hidroxil)pirrolidinilo o (aminocarbonil)-5-aza-espiro[2.4]heptilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que heterociclilo es oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo o tiazolidinilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, alcocixarbonilo y oxo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que heterociclilo es oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo o tiazolidinilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroximetilo, fluoro, aminocarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo y oxo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman dimetiloxazolidinilo, dimetilmorfolinilo, dimetilpirrolidinilo, trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, (hidroximetil)(difluoro)pirrolidinilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (aminocarbonil)(dimetil)pirrolidinilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, difluoro-5-aza-espiro[2.4]heptilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, *terc*-butoxicarbonil-1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidinilo;

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo, dialquioxazolidinilo, dialquilmorfolinilo, dialquilpirrolidinilo, (dialquil)(oxo)piperazinilo, (hidroxil)(alquil)pirrolidinilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octilo, alquilcarbonilaminopirrolidinilo, dialquimpiperidinilo, trialquil-6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, alquiloalquilpirrolidinilo, (halo)(hidroxialquil)pirrolidinilo, (dialquil)(oxo)imidazolilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, (dialquil)(oxo)pirrolidinil-piperidinilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (aminocarbonil)(halo)pirrolidinilo, (hidroxil)(alquil)piperidinilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, fenilalquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, (fenil)(alquil)piperidinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (hidroxil)(dialquil)piperidinilo, (alcocixarbonil)(fenil)piperidinilo, hexahidro-furo[2,3-c]pirrolilo, 2,2-dioxo-2λ⁶-tia-6-aza-espiro[3.3]heptilo, (alcocixarbonil)-1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, (aminocarbonil)(dialquil)pirrolidinilo, (aminocarbonil)(hidroxil)pirrolidinilo, hidroxil-1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, hidroxil-5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, aminocarbonilpiperidinilo, aminocarboniltiomorfolinilo, aminocarboniltiazolidinilo, 5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, haloazetidino, halo-5-aza-espiro[2.4]heptilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, cicloalquilalquimpiperazinilo, alcocixarbonil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, fenilalcocixarbonilpiperazinilo, carboxi-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, aminocarbonilpirrolidinilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidinilo, aminocarbonil-1-oxo-1λ⁴-tiazolidinilo, tetrafluoropirrolidinilo, (dialquil)(aminocarbonil)tiazolidinilo, (aminocarbonil)(halo)pirrolidinilo, (aminocarbonil)-1-oxo-1,3-tiazolidinilo, (aminocarbonil)-1,1-dioxo-1,3-tiazolidinilo, (aminocarbonil)(hidroxil)(alquil)pirrolidinilo, (aminocarbonil)-5-aza-espiro[2.4]heptilo, (hidroxialquiloalquil)pirrolidinilo, (haloalquil)(hidroxialquil)pirrolidinilo, (haloalquil)(hidroxil)pirrolidinilo, (haloalquil)(hidroxil)azetidino, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrolilo, (halo)(hidroxialquil)azetidino o (halo)(alquil)azetidino; y

Un compuesto de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 6-oxa-

1-aza-espiro[3.3]heptilo, dialquioxazolidinilo, dialquilmorfolinilo, dialquilpirrolidinilo, (dialquil)(oxo)piperazinilo, (hidroxil)(alquil)pirrolidinilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octilo, alquilcarbonilaminopirrolidinilo, dialquilpiperidinilo, trialkuil-6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, alquioxialquilpirrolidinilo, (halo)(hidroxialquilo)pirrolidinilo, (dialquil)(oxo)imidazolilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, (dialquil)(oxo)pirrolidinil-piperidinilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (aminocarbonil)(halo)pirrolidinilo, (hidroxil)(alquil)piperidinilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, fenilalquil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, (fenil)(alquil)piperidinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (hidroxil)(dialquil)piperidinilo, (alcoxicarbonil)(fenil)piperidinilo, hexahidro-furo[2,3-c]pirrolilo, 2,2-dioxo-2λ⁶-tia-6-aza-espiro[3.3]heptilo, (alcoxicarbonil)-1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, (aminocarbonil)(dialquil)pirrolidinilo, (aminocarbonil)(hidroxil)pirrolidinilo, hidroxil-1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, hidroxil-5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, aminocarbonilpiperidinilo, aminocarboniltiomorfolinilo, aminocarboniltiazolidinilo, 5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, haloazetidino, halo-5-aza-espiro[2.4]heptilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, cicloalquilalquilpiperazinilo, alcoxicarbonil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, fenilalcoxicarbonilpiperazinilo, carboxi-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, aminocarbonilpirrolidinilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidinilo, aminocarbonil-1-oxo-1λ⁴-tiazolidinilo, tetrafluoropirrolidinilo o (dialquil)(aminocarbonil)tiazolidinilo.

La invención se refiere adicionalmente a un compuesto seleccionado entre:

20 *tert*-Butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

Dimetilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

tert-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico;

25 *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico;

tert-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico;

30 *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridina-2-carboxílico;

tert-Butil-etil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

Diisopropilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

35 (2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridin-2-il]-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-metanona;

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridin-2-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;

40 Éster 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carbonil]-metil-amino]-2-metil-propílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

45 *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina-2-carboxílico;

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;

tert-Butil-metil-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;

50 Metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolino-4-il)-metanona;

55 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidino-1-il)-metanona;

(2-Hidroxil-1,1-dimetil-etil)-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

60 *tert*-Butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

Etil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

65 Bencil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidino-1-il)-piridina-2-carboxílico;

- Éster etílico del ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;
- 5 Bencil-*tert*-butil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- tert*-Butil-metilcarbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- tert*-Butil-dimetilcarbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 10 4-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3,3-dimetil-piperazin-2-ona;
- 4-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3,3-dietil-piperazin-2-ona;
- 15 [5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- 20 [(S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [Ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico;
- 25 (+)-Metil-(3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- tert*-Butil-carbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 30 *tert*-Butil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 35 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-5-il)-metanona;
- Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 40 *tert*-Butil-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- N-{1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida;
- 45 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- 50 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 55 (6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (6-Ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- (6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- 60 (1-Acetil-piperidin-4-il)-ciclopropil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 65 6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-formil-N-metilpiridina-2-carboxamida;
- Metil-fenil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;

- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
 5 (1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolín-4-il)-metanona;
 10 (R)-2-*terc*-Butil-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-metil-imidazolidín-4-ona;
 (4-Aza-espiro[2.4]hept-4-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
 3-{1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-piperidín-4-il}-5,5-dimetil-pirrolidín-2-ona;
 15 (1S,4R)-2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
 (S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-il)-metanona;
 20 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,4S)-2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
 ((1S,4S)-5-Bencil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
 25 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2-metil-3-fenil-piperidín-1-il)-metanona;
 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
 30 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidín-1-il)-metanona;
 Éster etílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-2-fenil-piperidina-3-carboxílico;
 35 (S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(hexahidro-furo[2,3-c]pirrol-5-il)-metanona;
 40 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,2-dioxo-2λ6-tia-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
terc-Butil-(2-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
 45 (S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxamida;
 Éster *terc*-butílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
 50 (S)-1-{5-Ciclopropil-6-[(R,S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-piridina-2-carbonil}-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 (S)-1-[5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 (+)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
 55 (-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida;
 60 (2S,4S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 Ciclopropil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
 65 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3-hidroxi-1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona;

- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(7-hidroxi-5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
- 5 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-metanona;
- (R)-1-[5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- 10 1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida;
- 4-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida;
- 15 1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- (+)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida;
- (-)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida;
- 20 (-)-4-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida;
- (+)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- 25 (-)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- 3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida;
- (-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida;
- 30 1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona;
- 35 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona;
- (5-Aza-espiro[3.4]oct-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-metanona;
- 40 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-difluoro-5-aza-espiro[2.4]hept-5-il)-metanona;
- (5-Aza-espiro[2.4]hept-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- 45 Ciclopropilmetil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-metanona;
- 50 Éster etílico del ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 Éster bencílico del ácido 4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico;
- Ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- 60 Éster *terc*-butílico del ácido 1-[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- (-)-3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida;
- 65 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-1-il)-metanona;
- (-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxamida;

- (-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ6-tiazolidina-4-carboxamida;
- 5 (1S,4R)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1-oxo-1λ4-tiazolidina-4-carboxamida;
- (1R,4S)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1-oxo-1λ4-tiazolidina-4-carboxamida;
- (+)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ6-tiazolidina-4-carboxamida;
- 10 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidín-1-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-metanona;
- (R)-3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxamida;
- 15 (S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida; y
- 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida.
- 20 La invención se refiere adicionalmente en particular a un compuesto seleccionado entre:
- (2S,4R)-1-[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridina-2-carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1-oxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- 25 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- (2S,4R)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (-)-3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- 40 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 45 5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
- [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il]metanona;
- 50 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)pirrolidín-1-il]metanona;
- [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidín-1-il]metanona;
- [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;
- 55 (+)-(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il]metanona;
- 60 [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)pirrolidín-1-il]metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidín-1-il]metanona;
- 65 [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;

(6S)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
 [(3aR,6aS)-1,3,3a,4,6,6a-Hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]metanona;

5 (2S)-1-[5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-piridil]-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il]metanona;
 10 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-piridil]-[3-fluoro-3-metil-azetidín-1-il]metanona;
 (3-Ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-il)-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]metanona;
 15 (-)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida; y
 (+)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida.

La invención se refiere además en particular a un compuesto seleccionado entre:

20 *terc*-Butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
terc-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico;
 25 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidín-3-il)-metanona;
 Metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
 30 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolín-4-il)-metanona;
 [5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidín-3-il)-metanona;
 35 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-metanona;
 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
 40 (4-Aza-espiro[2.4]hept-4-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,4S)-2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
 (S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
 45 (-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
 (5-Aza-espiro[3.4]oct-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
 50 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-difluoro-5-aza-espiro[2.4]hept-5-il)-metanona;
 (5-Aza-espiro[2.4]hept-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
 Éster *terc*-butílico del ácido 1-[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico; y
 55 (-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ6-tiazolidina-4-carboxamida.

La invención se refiere además en particular a un compuesto seleccionado entre:

60 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 (-)-3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 65 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida;

5 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida; y

5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida.

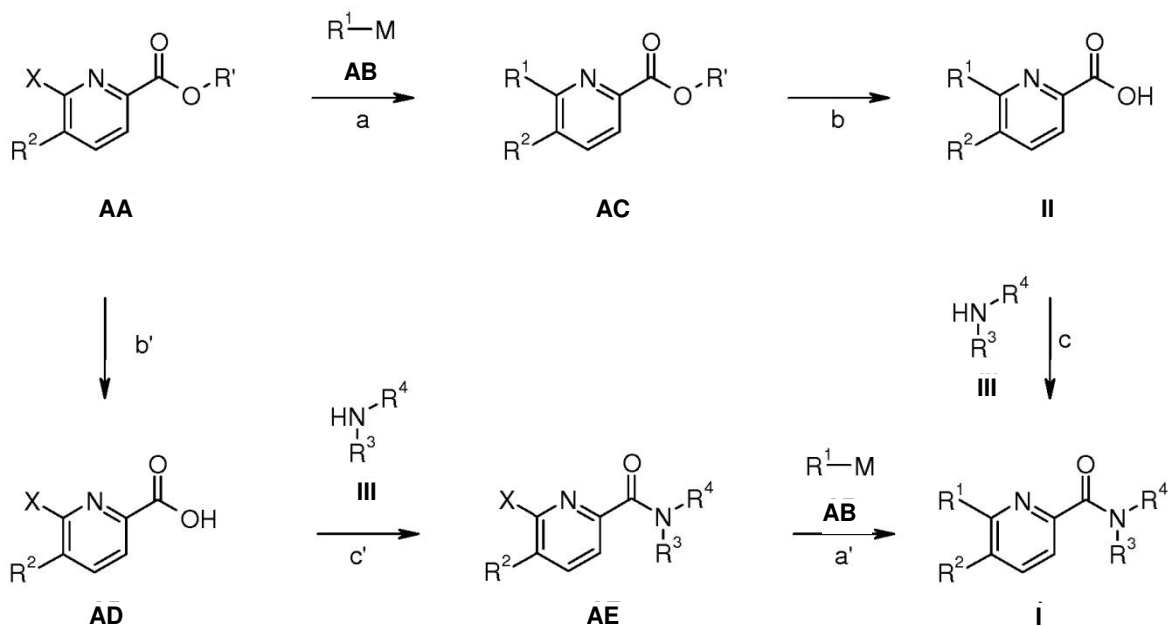
10 La (S)-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida es un compuesto particular de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante los procedimientos sintéticos generales que se describen a continuación.

15 En los siguientes esquemas y descripción, R¹ a R⁴ tienen, a menos que se indique lo contrario, el significado de R¹ a R⁴ como se define anteriormente.

20 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 1, el compuesto **AA** (X = Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato, R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3^a edición) se puede usar como material de partida. **AA** está disponible comercialmente, se describe en la bibliografía, puede ser sintetizado por un experto en la técnica, se puede sintetizar como se describe en los esquemas 3 y 5 o como se describe en la parte experimental.

25 Esquema 1



30 El compuesto **AC** se puede preparar a partir de **AA** mediante acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueno de fórmula **AB** adecuadamente sustituida (M es, por ejemplo, un ácido borónico B(OH)₂ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa a), particularmente 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) y 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. Opcionalmente, los restos R¹ que contienen alqueno se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **AC** 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.

40 La saponificación del éster de fórmula general **AC** (R' ≠ H) 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 a un ácido de fórmula general **II** (etapa b).

El compuesto **I** se puede preparar a partir de **II** y la amina correspondiente de fórmula **III** mediante reacciones de formación de enlace amida adecuadas (etapa c). Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, reactivos de acoplamiento como *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-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), y *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU) se pueden emplear para afectar dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

De forma alternativa, los ésteres de fórmula general **AA** ($R' \neq H$) se pueden saponificar 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, para proporcionar ácidos de fórmula general **AD** (etapa b').

Los compuestos **AE** se pueden preparar a partir de **AD** y la amina correspondiente de fórmula **III** mediante reacciones de formación de enlaces amida adecuadas (etapa c'). Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, reactivos de acoplamiento como *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-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), y *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU) se pueden emplear para afectar dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

El compuesto **I** se puede preparar a partir de **AE** mediante acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueno de fórmula **AB** adecuadamente sustituida (M es, por ejemplo, un ácido borónico $B(OH)_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa a), particularmente 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) y 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. Opcionalmente, los restos R^1 que contienen alqueno se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **AE** 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.

Si uno de R^3 y R^4 en las amidas **AE** o **I** es igual a hidrógeno, la alquilación hacia las amidas terciarias correspondientes **AE** o **I** se puede lograr, por ejemplo, por conversión de la amida secundaria **AE** o **I** en su base conjugada mediante tratamiento con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF y alquilación posterior, por ejemplo, con un haluro de alquilo, preferentemente a temperatura ambiente, o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido por un experto en la técnica.

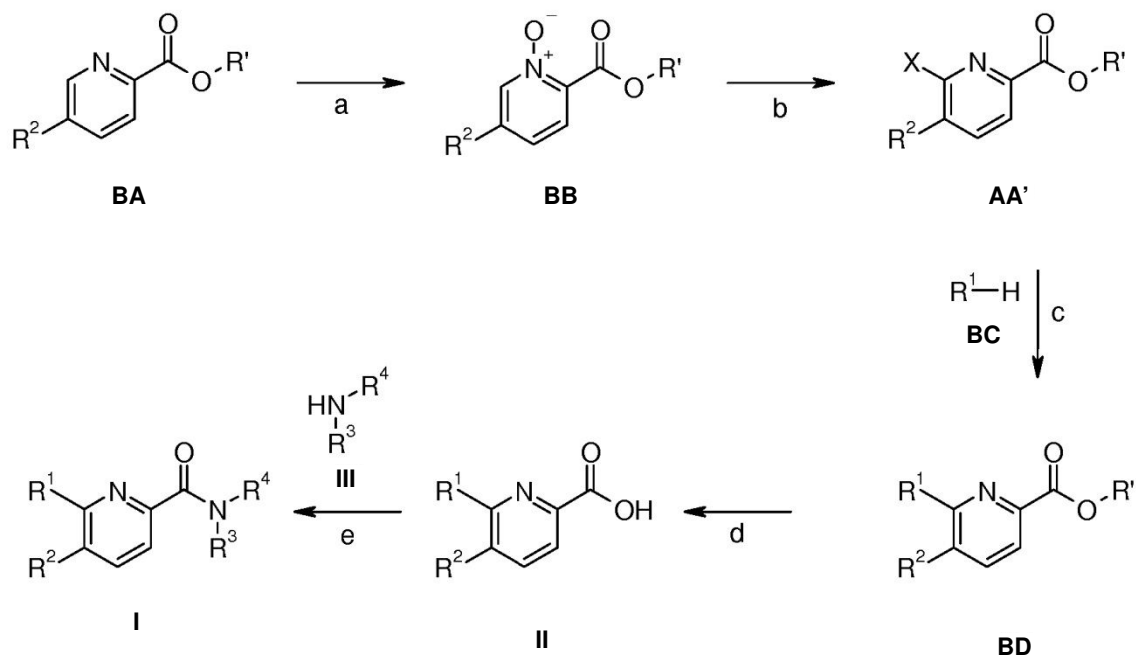
Las aminas **III** están disponibles comercialmente, se describen en la bibliografía, pueden ser sintetizadas por un experto en la técnica o como se describe en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **AA**, **AB**, **AE** (siendo uno de R^3 y R^4 igual a hidrógeno), **III** o **I** (siendo uno de R^3 y R^4 igual a hidrógeno) 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) 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 uno o más compuestos de fórmulas **AA** a **AE**, **II** o **III** contienen centros quirales, las picolinas de fórmula **I** se pueden obtener en forma de 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 quiral o un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2, el compuesto **BA** ($R' = H$, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito por ejemplo en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) se puede usar como material de partida. **BA** está disponible comercialmente, se describe en la bibliografía o puede ser sintetizado por un experto en la técnica.

Esquema 2



5 El compuesto **BB** se puede preparar a partir de **BA** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas por un experto en la técnica (etapa a), por ejemplo, por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

10 La conversión del compuesto **BB** en 6-cloro o 6-bromo-picolina **AA'** (X = Cl, Br) se puede conseguir, por ejemplo, mediante tratamiento con tricloruro o tribromuro de fosforilo, bien sin un disolvente adicional o en un disolvente adecuado tal como cloroformo a temperaturas entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente, o usando otras condiciones conocidas en la bibliografía (etapa b).

15 La 6-cloro o 6-bromo-picolina **AA'** (X = Cl, Br) se puede transformar en el compuesto **BD** por reacción con un alcohol primario o secundario **BC** sustituido adecuadamente en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, particularmente a temperatura ambiente (etapa c).

20 El compuesto **BD** se puede transformar adicionalmente en el compuesto **I** mediante: i) saponificación (para compuestos **BD** con R' ≠ H) como se describe en la etapa b del esquema 1 (etapa d); ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

25 De forma alternativa, el compuesto **AA'** (R' = metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3^a edición) se puede: i) convertir en su congénere ácido **AA'** (R' = H) como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) transformar en la amida correspondiente mediante tratamiento con una amina **III** como se describe en la etapa c del esquema 1; y iii) hacer reaccionar con un alcohol **BC** como se describe en la etapa c para llegar al compuesto **I**.

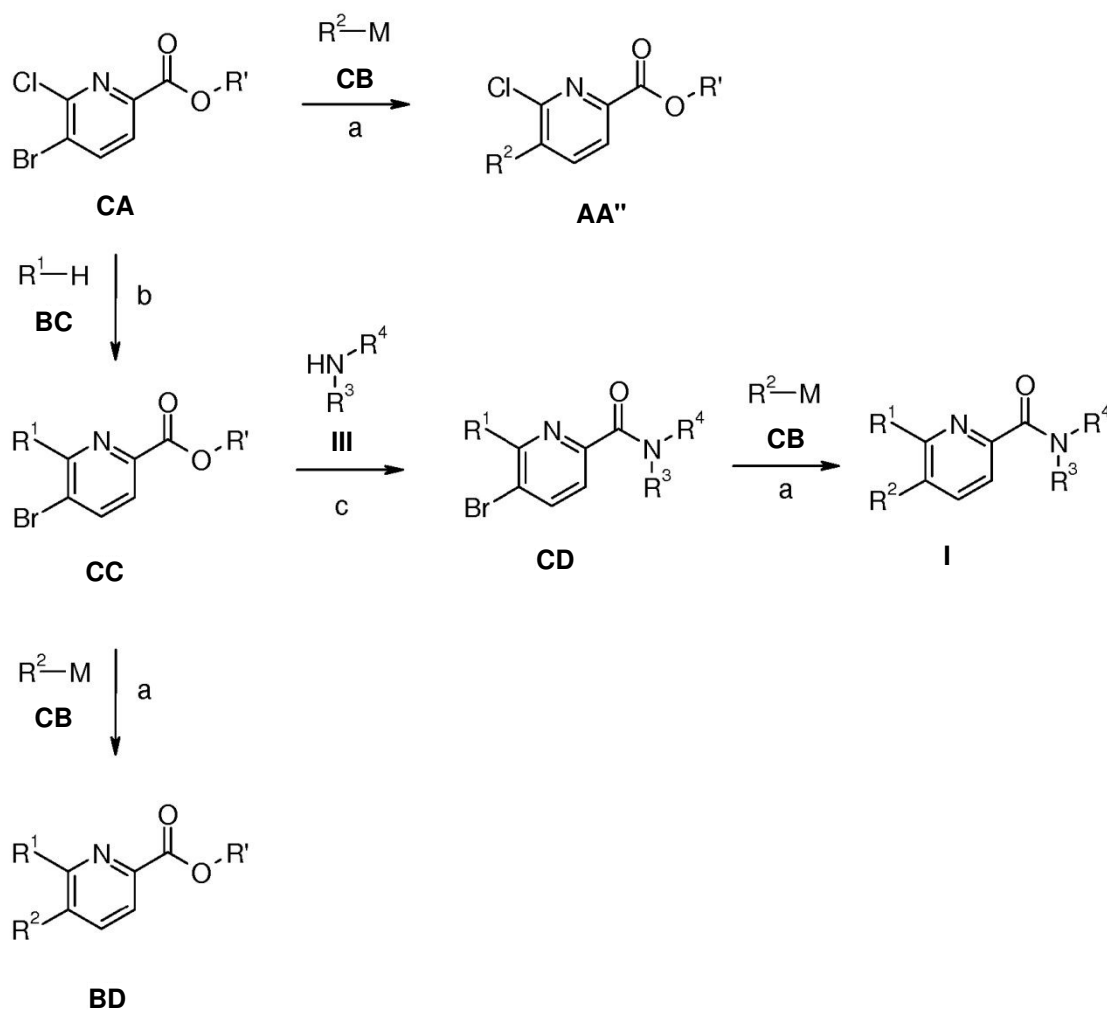
30 Si uno de R³ y R⁴ en la amida **I** es igual a hidrógeno, la alquilación hacia la amida terciaria correspondiente **I** se puede lograr, por ejemplo, por conversión de la amida secundaria **I** en su base conjugada mediante tratamiento con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF y alquilación posterior, por ejemplo, con un haluro de alquilo, preferentemente a temperatura ambiente, o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido por un experto en la técnica.

35 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **BA**, **BC**, **III** o **I** (siendo uno de R³ y R⁴ igual a hidrógeno), 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) 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, 3^a 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 **BA** a **BD**, **AA'**, **II** o **III** contienen centros quirales, las picolinas de fórmula **I** se pueden obtener en forma de 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.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 3, el compuesto **CA** ($R' = H$, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3ª edición) se puede usar como material de partida. **CA** está disponible comercialmente (por ejemplo, para $R' = \text{metilo}$: éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxílico CAN 1214353-79-3), descrito en la bibliografía o puede ser sintetizado por un experto en la técnica.

Esquema 3



El compuesto **AA''** se puede preparar a partir de **CA** por acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueno adecuadamente sustituida de fórmula **CB** (M es, por ejemplo, un trifluoroborato $[BF_3]^- K^+$, un ácido borónico $B(OH)_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa a), por ejemplo, una sal de potasio de organotrifluoroborato en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente o 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 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 o dimetoxietano. Opcionalmente, el compuesto **CB** puede ser también una amina o amida que se acopla a **CA** por procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, usando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio/dimetilbis(difenilfosfinoxanteno) y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano, preferentemente al

punto de ebullición del disolvente. De forma alternativa, el compuesto **CB** puede ser también una sulfonamida que se somete a una reacción mediada por cobre(I) con **CA** para formar **AA''** siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo, usando yoduro de cobre(I) y 1,3-di(piridin-2-il)propano-1,3-diona en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida a temperaturas elevadas preferentemente al punto de ebullición del disolvente. Opcionalmente, los restos R^2 que contienen alqueno se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **AA''** usando las condiciones descritas en la bibliografía, tales como, por ejemplo, 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.

El compuesto **AA''** se puede transformar adicionalmente en el compuesto **I** mediante: i) reacción con el compuesto **BC** para formar el compuesto **BD** como se describe en la etapa c del esquema 2; ii) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1; y iii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1.

Además, el compuesto **CA** se puede convertir en el compuesto **CC** por tratamiento con el compuesto **BC** como se describe en la etapa c del esquema 2 (etapa b).

La transformación subsiguiente del compuesto **CC** en el compuesto **BD** se puede conseguir tal como se analiza para la conversión de **CA** en **AA''** (etapa a).

El compuesto **BD** se puede transformar adicionalmente en el compuesto **I** mediante: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1.

De forma alternativa, el compuesto **CC** (R' = metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) se puede: i) convertir en su congénere ácido **CC** (R' = H) como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) transformar en la amida **CD** correspondiente mediante tratamiento con una amina **III** como se describe en la etapa c del esquema 1; y iii) hacer reaccionar con **CB** como se describe en la etapa a para llegar al compuesto **I**.

Además, los compuestos de fórmula **I** en los que R^1 es un resto alquilsulfonilo se pueden sintetizar usando la siguiente secuencia de reacción: i) reacción del compuesto **CA** (por ejemplo, para $R' = H$: ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxílico; CAN 959958-25-9) con un tiol **BC** para proporcionar el tioéter **CC**, por ejemplo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como DMSO, preferentemente a temperaturas entre 100 y 150 °C; ii) conversión de tioéteres **CC** ($R^1 = S$ -alquilo) a sus correspondientes congéneres sulfonilo **CC** ($R^1 = S(O)_2$ -alquilo), por ejemplo, usando un reactivo oxidante tal como el ácido 3-clorobenzoperoxoico en un disolvente tal como diclorometano, preferentemente a temperatura ambiente; iii) transformación de los derivados sulfonilo **CC** en el compuesto **BD** tal como se analiza para la conversión de **CA** en **AA''** (etapa a); y iv) transformación adicional en el derivado sulfonilo **I** por saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1 seguido de una formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1. Opcionalmente, el orden de las filas de la secuencia de reacción se puede intercambiar.

Además, el compuesto **I** también se puede sintetizar aplicando la siguiente secuencia de reacción: i) saponificación del compuesto **CA** (R' = metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) a su congénere ácido **CC** (R' = H) como se describe en la etapa b del esquema 1; ii) conversión en la amida correspondiente por tratamiento con la amina **III** como se describe en la etapa c del esquema 1; iii) reacción con el compuesto **CB** como se describe en la etapa a; y iv) reacción con el compuesto **BC** como se describe en la etapa c. Opcionalmente, la etapa iii) y la etapa iv) se pueden intercambiar.

Si uno de R^3 y R^4 en las amidas **CD** o **I** es igual a hidrógeno, la alquilación hacia las amidas terciarias correspondientes **CD** o **I** se puede lograr, por ejemplo, por conversión de las amidas secundarias **CD** o **I** en su base conjugada mediante tratamiento con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF y alquilación posterior, por ejemplo, con un haluro de alquilo, preferentemente a temperatura ambiente, o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido por un experto en la técnica.

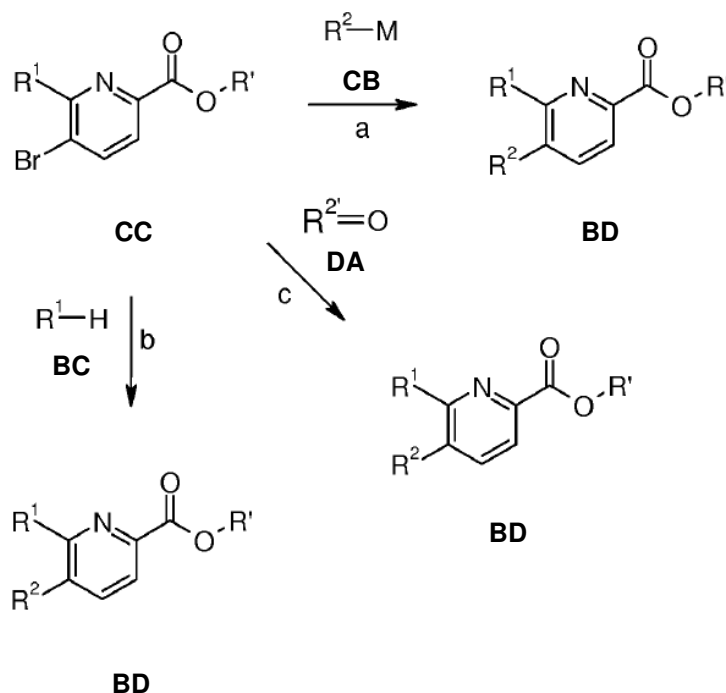
Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **CA**, **CB**, **CD** (siendo uno de R^3 y R^4 igual a hidrógeno), **BC**, **III** o **I** (siendo uno de R^3 y R^4 igual a hidrógeno) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) 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 uno o más compuestos de fórmulas **CA**, **CB**, **BC** o **III** contienen centros quirales, las picolinas de las fórmulas **AA'**, **BD** y **I** se pueden obtener en forma de 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.

5 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 4, el compuesto **CC** ($R^1 = H$, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) se puede usar como material de partida. **CC** está disponible comercialmente, se describe en la bibliografía, puede ser sintetizado por procedimientos descritos en el
10 esquema 3 o por otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Esquema 4



15 El compuesto **BD** se puede preparar a partir de **CC** por acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueno adecuadamente sustituida de fórmula **CB** (M es, por ejemplo, un trifluoroborato $[BF_3]^- K^+$, un ácido borónico $B(OH)_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa a), por ejemplo, una sal de potasio de organotrifluoroborato en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas
20 entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente o 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 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. Opcionalmente, los restos R^2 que contienen
25 alqueno se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **BD** usando las condiciones descritas en la bibliografía, tales como, por ejemplo, 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.

30 De forma alternativa, el compuesto **CC** se puede convertir en derivados amino **BD** por tratamiento con una amina **BC** aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica (etapa b), por ejemplo, usando una aminación promovida por paladio con acetato de paladio(II)/2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en dioxano en condiciones de reflujo o usando tris(dibencilidenaetona)dipaladio/*rac*-BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) en presencia de una base tal como carbonato de cesio en tolueno a 100 °C.

35 El compuesto **CC** además se puede hacer reaccionar con la cetona **DA** ($R^{2'} =$ alquilo, cicloalquilo, o oxotetano) para obtener el compuesto **BD** siguiendo procedimientos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo: i) tratamiento con *n*-butil litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de -78 °C; ii) adición de una cetona **DA** u opcionalmente otro electrófilo adecuado a temperaturas entre -78 °C y temperatura ambiente (etapa c).

40 El compuesto **BD** se puede transformar adicionalmente en el compuesto **I** mediante: i) saponificación como se

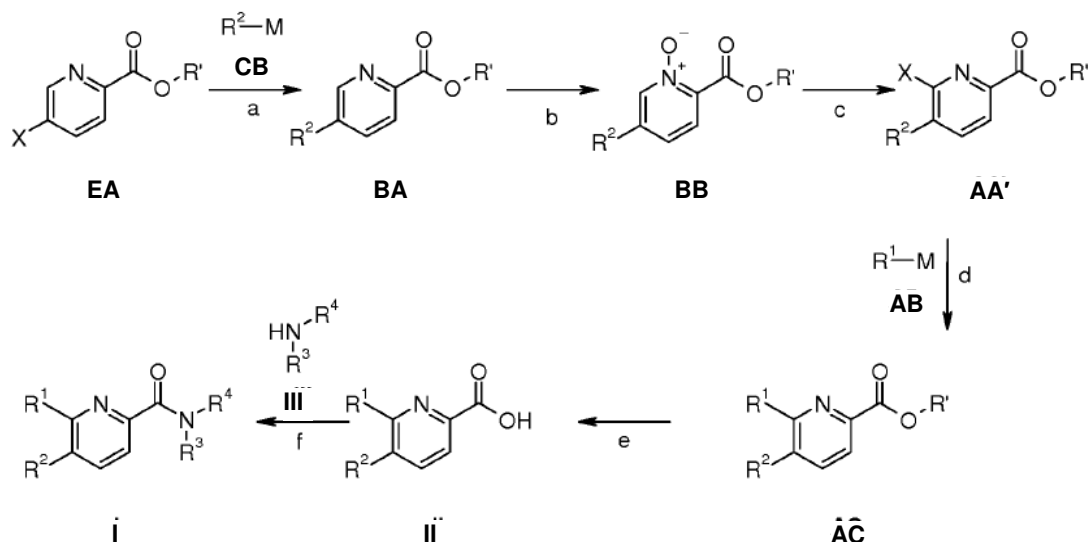
describe en la etapa b del esquema 1; ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **CC**, **CB**, **BC** o **DA**, 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) 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 uno o más compuestos de fórmulas **CC**, **CB**, **BC** o **DA** contienen centros quirales, las picolinas de fórmula **BD** se pueden obtener en forma de 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 quiral o un eluyente quiral.

Si siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 5, el compuesto **GA** (X = Cl, Br, I, trifluorometanosulfonato, R' = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3ª edición) se puede usar como material de partida. **GA** está disponible comercialmente, se describe en la bibliografía o puede ser sintetizado por un experto en la técnica.

Esquema 5



El compuesto **BA** se puede preparar a partir de **EA** por acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueniilo adecuadamente sustituidas de fórmula **CB** (M es, por ejemplo, un trifluoroborato $[BF_3]^- K^+$, un ácido borónico $B(OH)_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa a), por ejemplo, una sal de potasio de organotrifluoroborato en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente o 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 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. Opcionalmente, el compuesto CB puede ser también una amina o amida que está acoplada a **EA** por procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, usando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio/dimetilbis(difenilfosfino)xanteno y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano, preferentemente al punto de ebullición del disolvente. Opcionalmente, los restos R^2 que contienen alqueniilo se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **BA** usando las condiciones descritas en la bibliografía, tales como, por ejemplo, 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.

El compuesto **BB** se puede preparar a partir de **BA** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado como se describe en la etapa a del esquema 2 (etapa b).

La conversión del compuesto **BB** en 6-cloro o 6-bromo-picolina **AA'** (X = Cl, Br) se puede lograr como se describe

en la etapa b del esquema 2 (etapa c).

5 El compuesto **AC** se puede preparar a partir de **AA'** mediante acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueniilo de fórmula **AB** adecuadamente sustituida (M es, por ejemplo, un ácido borónico $B(OH)_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa d), particularmente 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 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. Opcionalmente, los restos R^1 que contienen alqueniilo se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **AC** usando las condiciones descritas en la bibliografía, tales como, por ejemplo, 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.

15 El compuesto **AC** se puede transformar adicionalmente en el compuesto **I** mediante: i) saponificación como se describe en la etapa b del esquema 1 (etapa e); ii) formación de enlace amida como se describe en la etapa c del esquema 1 (etapa f).

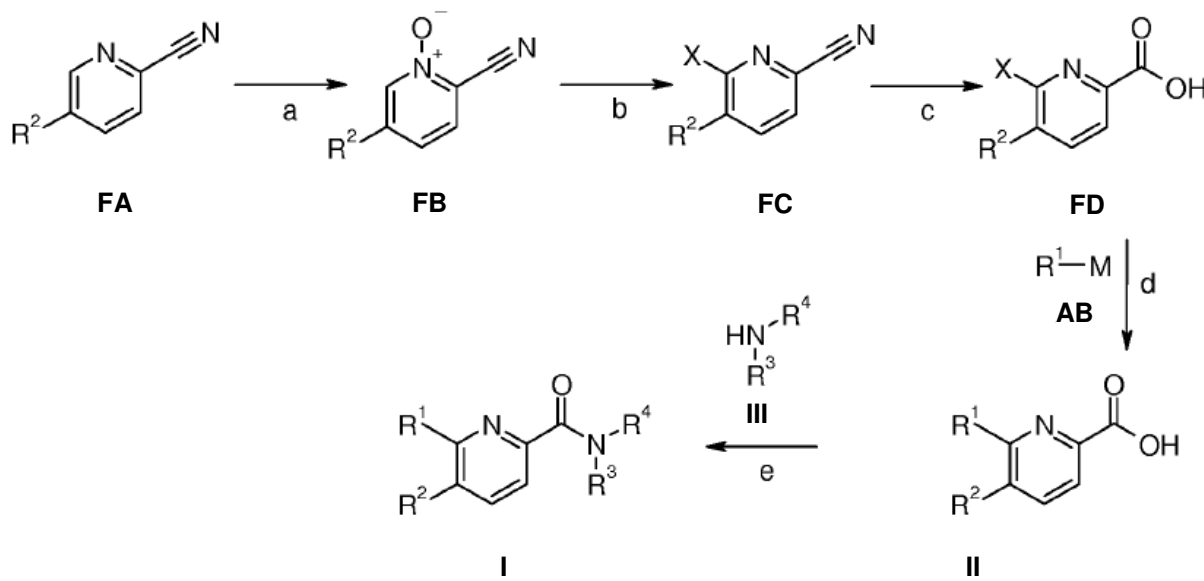
20 Si uno de R^3 y R^4 en la amida **I** es igual a hidrógeno, la alquilación hacia la amida terciaria correspondiente **I** se puede lograr, por ejemplo, por conversión de la amida secundaria **I** en su base conjugada mediante tratamiento con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF y alquilación posterior, por ejemplo, con un haluro de alquilo, preferentemente a temperatura ambiente, o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido por un experto en la técnica.

25 Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **EA**, **CB**, **AB**, **III** o **I** (siendo uno de R^3 y R^4 igual a hidrógeno) 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) 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.

35 Si uno o más compuestos de fórmulas **EA**, **CB**, **BA**, **BB**, **AA'**, **AB**, **AC**, **II** o **III** contienen centros quirales, las picolinas de fórmula **I** se pueden obtener en forma de 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 quiral o un eluyente quiral.

40 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 6, se puede usar el compuesto **FA** como material de partida. **FA** está disponible comercialmente, se describe en la bibliografía o puede ser sintetizado por un experto en la técnica.

Esquema 6



45

El compuesto **FB** se puede preparar a partir de **FA** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas por un experto en la técnica (etapa a), por ejemplo, por tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

La conversión del compuesto **FB** en el compuesto 6-cloro o 6-bromo **FC** (X = Cl, Br) se puede conseguir, por ejemplo, mediante tratamiento con tricloruro o tribromuro de fosforilo, bien sin un disolvente adicional o en un disolvente adecuado tal como cloroformo a temperaturas entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente, o usando otras condiciones conocidas en la bibliografía (etapa b).

La hidrólisis del compuesto **FC** conduce a la picolina **FD** y se puede realizar en condiciones ácidas o básicas conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico a 100 °C (etapa c).

El compuesto **II** se puede preparar a partir de **FD** por acoplamiento de una especie de metal-arilo, metal-heteroarilo o metal-alqueniilo adecuadamente sustituida de fórmula **AB** (M es, por ejemplo, un ácido borónico B(OH)₂ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa d) como se describe en la etapa d del esquema 6. Opcionalmente, los restos R¹ que contienen alqueniilo se pueden transformar en los correspondientes congéneres alquilo **II** usando las condiciones descritas en la bibliografía, tales como, por ejemplo, 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. En casos en que el grupo ácido del compuesto **FD** no es compatible con las condiciones aplicadas para introducir el residuo R¹, se pueden introducir grupos protectores adecuados tal como grupos protectores ésteres, por ejemplo, se puede introducir un éster metílico antes de la etapa d y se elimina en un punto posterior de la síntesis. La introducción y eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo por procedimientos adecuados conocidos en la técnica (para más detalles, véase T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3^a edición).

La conversión adicional del compuesto **II** en el compuesto **I** se puede hacer aplicando condiciones de formación de enlace amida como se representa en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

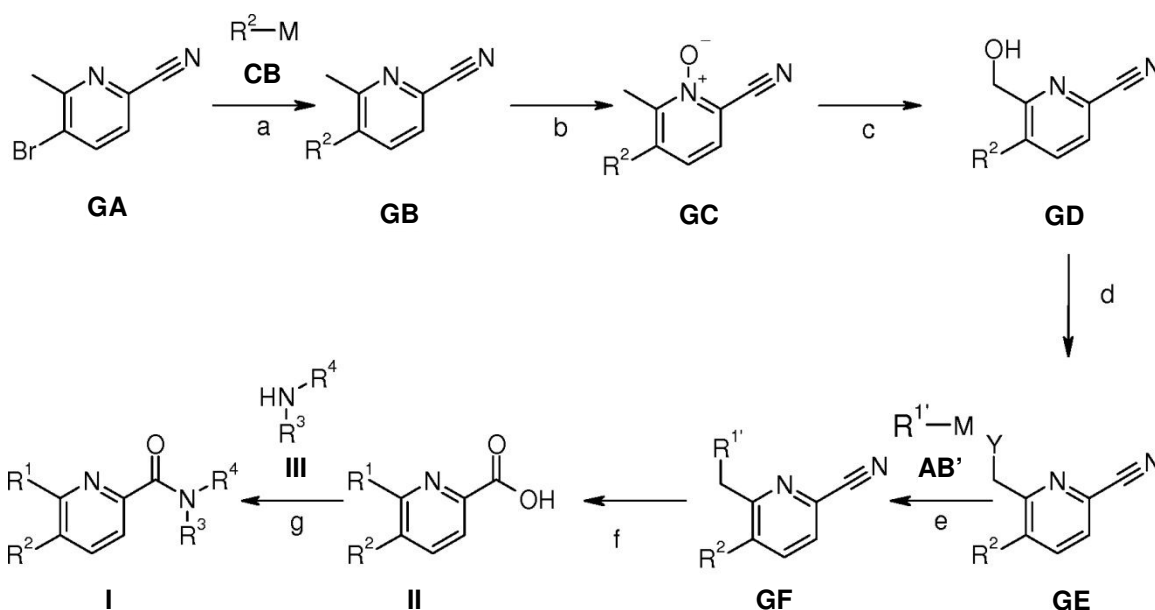
Si uno de R³ y R⁴ en la amida **I** es igual a hidrógeno, la alquilación hacia la amida terciaria correspondiente **I** se puede lograr, por ejemplo, por conversión de la amida secundaria **I** en su base conjugada mediante tratamiento con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF y alquilación posterior, por ejemplo, con un haluro de alquilo, preferentemente a temperatura ambiente, o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido por un experto en la técnica.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **FA**, **AB**, **III** o **I** (siendo uno de R³ y R⁴ igual a hidrógeno) 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) 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**, 3^a 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 **FA** a **FD**, **AB**, **II** o **III** contienen centros quirales, las picolinas de fórmula **I** se pueden obtener en forma de 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 quiral o un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 7, se puede usar 5-bromo-6-metil-piridina-2-carbonitrilo **GA** (CAN 1173897-86-3), disponible comercialmente como material de partida. En el esquema 7, R¹ es bencilo o halobencilo; R^{1'} es fenilo o halofenilo.

Esquema 7



El compuesto **GB** se puede preparar a partir **GA** por tratamiento con el compuesto **CB** (M es, por ejemplo, un trifluoroborato $[\text{BF}_3]^- \text{K}^+$, un ácido borónico $\text{B}(\text{OH})_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico) como se describe en la etapa a del esquema 5 (etapa a).

5

La transformación adicional de **GB** en **GC** se puede conseguir mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado como se describe en la etapa a del esquema 6 (etapa b).

La conversión del *N*-óxido **GC** en el alcohol **GD** se puede llevar a cabo en condiciones bien conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, por reacción con anhídrido de ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano, preferentemente a temperatura ambiente y tratamiento posterior con una base tal como hidróxido de sodio (etapa c).

Las reacciones para convertir el alcohol **GD** en un compuesto **GE** que contiene un grupo saliente ($\text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}$ u otro grupo saliente adecuado) están bien descritas en la bibliografía y son conocidas por los expertos en la técnica (etapa d). Por ejemplo, el alcohol **GD** se puede transformar en el compuesto **GE** con $\text{Y} = \text{Br}$ mediante reacción con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a 40°C .

La conversión del compuesto **GE** en el compuesto **GF** se puede realizar, por ejemplo, mediante acoplamiento de una especie de metal-arilo de fórmula **AB'** adecuadamente sustituida (M es, por ejemplo, un ácido borónico $\text{B}(\text{OH})_2$ o un éster pinacólico de ácido borónico), particularmente 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 cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de cesio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano (etapa e).

El nitrilo **GF** se puede hidrolizar al ácido **II** aplicando el procedimiento descrito en la etapa c del esquema 6 (etapa f).

La conversión adicional del compuesto **II** en el compuesto **I** se puede hacer aplicando condiciones de formación de enlace amida como se representa en la etapa c del esquema 1 (etapa e).

Si uno de R^3 y R^4 en la amida **I** es igual a hidrógeno, la alquilación hacia la amida terciaria correspondiente **I** se puede lograr, por ejemplo, por conversión de la amida secundaria **I** en su base conjugada mediante tratamiento con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF y alquilación posterior, por ejemplo, con un haluro de alquilo, preferentemente a temperatura ambiente, o aplicando cualquier otro procedimiento adecuado conocido por un experto en la técnica.

Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmulas **GA**, **CB**, **AB'**, **III** o **I** (siendo uno de R^3 y R^4 igual a hidrógeno) 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) 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

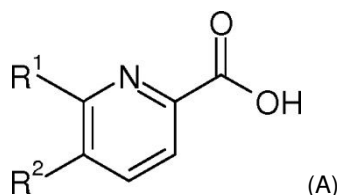
45

conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **GA a GF, CB, AB', II o III** contienen centros quirales, las picolinas de fórmula **I** se pueden obtener en forma de 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.

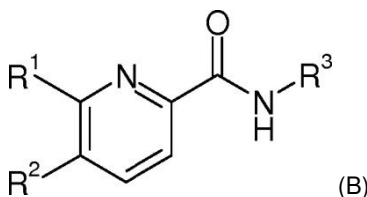
La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una de las siguientes etapas:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



en presencia de NHR^3R^4 , un agente de acoplamiento que forma un enlace amida y una base; o

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



con un compuesto de fórmula $\text{R}^4\text{-X}$;

en la que R^1 a R^4 son como se define anteriormente y X es un grupo saliente.

X es, por ejemplo, Cl, Br o I. X puede ser cualquier otro grupo saliente adecuado conocido por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (A) 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 (A) o NHR^3R^4 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 proporcionar compuestos de fórmula (I).

Agentes de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (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). Un agente de acoplamiento particular es HBTU.

Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropilamina y, particularmente, *N*-metilmorfolina.

La temperatura de reacción es, por ejemplo, temperatura ambiente.

Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en particular a temperatura ambiente.

La invención se refiere, en particular, a un compuesto de fórmula (I) 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, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

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

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

- 10 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.

- 25 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.

- 30 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. Los compuestos de la invención se pueden administrar en particular mediante administración intravítrea.

- 35 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.

- 40 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 opacificadores, 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).

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

Ejemplos

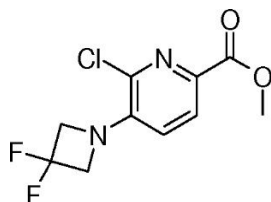
Abreviaturas

- 60 BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; CAN = Número de registro CAS; DCM = diclorometano; DIEA = *N*-etil-*N*-isopropilpropano-2-amina; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; IE = ionización electrónica; ESI = electrospray; EtOAc = acetato de etilo; HPLC = LC = cromatografía líquida de alto rendimiento; *m*-CPBA = ácido meta-cloroperoxisbenzoico; EM = espectrometría de masas; RMN = resonancia magnética nuclear; TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TBME = metil *terc*-butiléter, TEMPO = (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo; THF = tetrahidrofurano; tlc = cromatografía en capa fina.

Ejemplo 1***tert*-Butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**

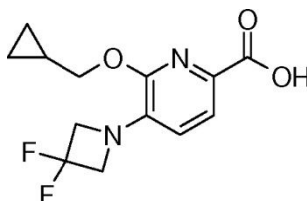
5

a) Éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



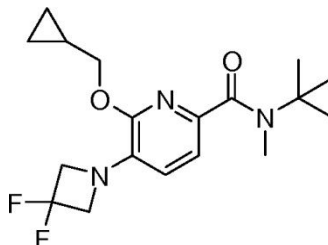
10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de éster metílico de ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3a, 2 g, 8 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7 1 g, 8 mmol), tris(dibencilidena)paladio (CAN 51364-51-3, 0,16 g, 0,16 mmol), (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (CAN 76189-55-4, 0,19 g, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (3,9 g, 12 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (40 ml), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 21 %) en forma de un sólido amarillo claro; EM (IE): m/e = 263,0 [MH⁺].

20 b) Ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



25 A una solución de ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 0,36 g, 5 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidruro sódico (0,29 g, 8,4 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éster metílico del ácido 6-cloro-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (0,44 g, 1,68 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agitó a 110 °C durante la noche. Después de la concentración, se añadió agua (20 ml) al residuo y la solución se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (6 N), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,07 g, 14 %); EM (IE): m/e = 285,1 [MH⁺].

30

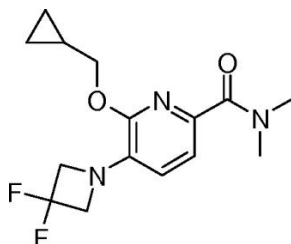
c) *tert*-Butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

35

40 Una solución de ácido 6(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (10 mg, 35 μmol), *N*,2-dimetilpropan-2-amina (CAN 94896-77-2, 3,68 mg, 42,2 μmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11 mg, 70 μmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12 mg, 70 μmol) y DIEA (18,2 mg, 24 μl, 141 μmol) en DMF (157 μl) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo/HCl 1 N (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y se lavó con agua con hielo/salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 24 mg de un aceite amarillo que se purificó por TLC (gel de sílice, heptano/EtOAc 1:1, elución con DCM/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (11 mg, 89 %) en forma de un aceite amarillo claro; EM (IE): m/e = 354,5 [MH⁺].

45

Ejemplo 2

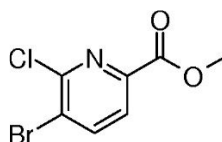
Dimetilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de dimetilamina (CAN 506-59-2) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo claro; EM (IE): m/e = 312,4 [MH⁺].

10

Ejemplo 3**terc-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico**

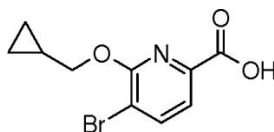
15 a) Éster metílico del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxílico



20 Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (CAN 29682-15-3, 50 g, 0,23 mol) y *m*-CPBA (CAN 937-14-4, 80 g, 0,46 mol) en 400 ml de cloruro de metileno seco se calentó durante 20 h a 60 °C. Después de ello, la mezcla se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 300 g, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener un aceite marrón. El aceite marrón, 1-óxido de 5-bromo-2-(metoxicarbonil)piridina (30 g, 0,13 mol), se añadió a tricloruro de fosforilo (CAN 10025-87-3, 80 ml) a 0 °C durante 1 h; a continuación, la mezcla se calentó a 95 °C durante 1 h. Después, se evaporó la mezcla a sequedad, el residuo se disolvió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se evaporó a sequedad para obtener el producto en forma de un sólido blanco (19 g, 59 %); EM (IE): m/e = 249,9 [MH⁺].

25

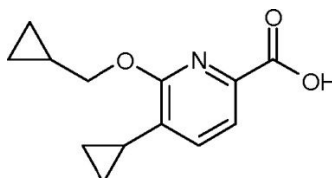
30 b) Ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



35 Al ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 30 g) se añadió hidruro sódico (4,83 g, 0,12 mol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, a la mezcla se le añadió éster metílico de ácido 5-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxílico (3 g, 12,75 mmol). La solución obtenida se calentó a 90 °C durante 2 h. Después, se evaporó la mezcla a sequedad, el residuo se disolvió en 40 ml de agua y se ajustó a pH = 4 con ácido clorhídrico (3 N), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 50 ml) y, a continuación, se evaporó a sequedad, para obtener el producto en forma de un sólido blanco (2,5 g, 76,7 %); EM (IE): m/e = 272,0 [MH⁺].

40

c) Ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico

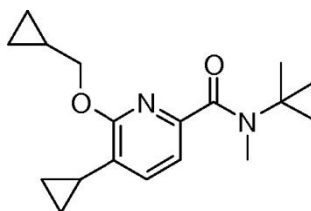


45

Una mezcla de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridina-2-carboxílico (1,5 g, 5,5 mmol), ácido ciclopropilborónico

(CAN 411235-57-9, 0,57 g, 7 mmol), diacetato de paladio (CAN 3375-31-3, 62 mg, 0,28 mmol), triciclohexilfosfina (CAN 2622-14-2, 154 mg, 0,1 mmol) y fosfato de potasio (4,1 g, 19 mmol) en tolueno/agua (20/1 v/v, 30 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. Después de esto, la mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en 30 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y se eliminó la fase orgánica. La fase acuosa se ajustó a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), esta fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 g, eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (0,96 g, 75 %) en forma de un sólido blanco; EM (LC/EM): 234,1 [MH⁺].

10 d) *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico

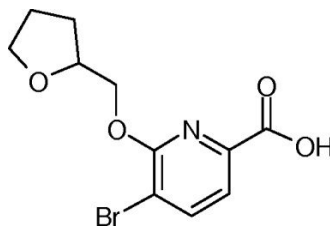


15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico con *N*,2-dimetilpropan-2-amina (CAN 94896-77-2) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 303,4 [MH⁺].

Ejemplo 4

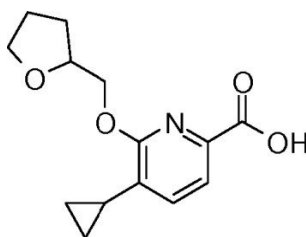
20 ***tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico**

a) Ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico



25 -Ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (200 mg, 846 μmol, CAN 959958-25-9) e hidróxido de potasio en polvo (190 mg, 3,38 mmol) se combinaron con DMSO (1,93 ml) para dar una solución incolora que se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de añadir tetrahydro-2-furanmetanol (130 mg, 123 μl, 1,27 mmol, CAN 97-99-4) y se mantuvo en agitación durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua con hielo y NaOH 1 M, y se extrajo con *t*-butilmetil éter (2 x 25 ml) y se lavó con agua con hielo/salmuera. Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron con hielo/HCl 1 N y se extrajeron con acetato de isopropilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua con hielo/salmuera (2 x 30 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (254 mg, 99 %) en forma de un aceite de color marrón claro; EM (ESI): 301,8 [M-H]⁻.

35 b) Ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico



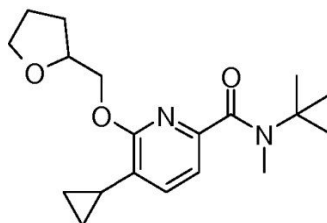
40 Se combinaron acetato de paladio(II) (1,19 mg, 5,3 μmol), butilbis(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-fosfina (2,85 mg, 7,94 μmol, CAN 321921-71-5), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (39,6 mg, 267 μmol) y carbonato de cesio (259 mg, 794 μmol) para dar un sólido blanco. A este sólido se añadió, a través de un tapón con septum, una disolución desgasificada de ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico (80 mg, 265 μmol) en tolueno (2,02 ml)/agua (224 μl). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml), se vertió sobre 20 ml de agua con

45

hielo/salmuera/HCl 1 N, se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 40 ml) y se lavó con 20 ml de agua con hielo/salmuera. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar un residuo oleoso de color marrón claro que se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, DCM/MeOH 49:1). El compuesto del título (25 mg, 36 %) se aisló en forma de un líquido amarillo claro; EM (ESI): 262,0 [M-H].

5

c) *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



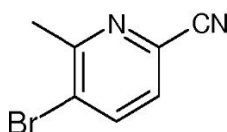
10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico con *N*,2-dimetilpropan-2-amina (CAN 94896- 77-2) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 333,5 [MH⁺].

Ejemplo 5

15

***tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico**

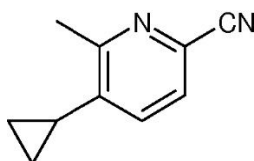
a) 5-Bromo-6-metil-piridina-2-carbonitrilo



20

25 A una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metil-piridina (4 g, 21 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió NaCN (4 g, 82 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C, se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 10 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,6 g, 15 %) en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 197,0 [M+H]⁺.

b) 5-Ciclopropil-6-metil-piridina-2-carbonitrilo

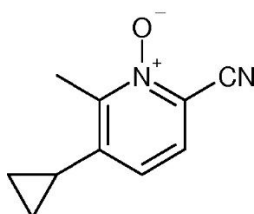


30

35 5-Bromo-6-metil-piridina-2-carbonitrilo (0,5 g, 2,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAN 411235-57-9, 0,36 g, 4 mmol), Pd₂(dba)₃ (CAN 411235-57-9, 0,1 g, 0,2 mmol), Xantphos (CAN 161265-03-8, 0,15 g, 0,26 mmol) y Cs₂CO₃ (1,1 g, 3 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 12 h a 110 °C, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,3 g, 75 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 159,2 [M+H]⁺.

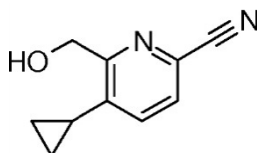
c) 5-Ciclopropil-6-metil-1-oxi-piridina-2-carbonitrilo

40



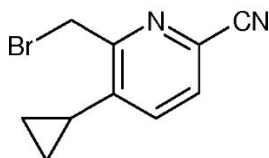
Una mezcla de 5-ciclopropil-6-metil-piridina-2-carbonitrilo (0,2 g, 1,3 mmol) y *m*-CPBA (0,5 g, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 12 horas a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3 g, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,2 g, 91 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 175,0 [M+H]⁺.

d) 5-Ciclopropil-6-hidroximetil-piridina-2-carbonitrilo



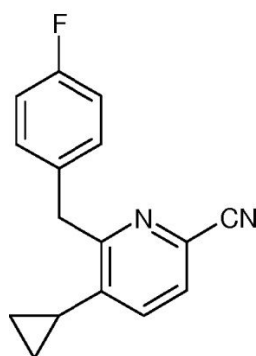
A una solución de 5-ciclopropil-6-metil-1-oxi-piridina-2-carbonitrilo (0,2 g, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (CAN 457-25-0, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se repartió entre NaOH ac. 6 N (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La fase acuosa se lavó varias veces con CH₂Cl₂ y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3 g, eluyendo con metanol al 1 % en cloruro de metileno) para dar el compuesto del título (0,1 g, 50 %) en forma de un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 175,2 [M+H]⁺.

e) 6-Bromometil-5-ciclopropil-piridina-2-carbonitrilo



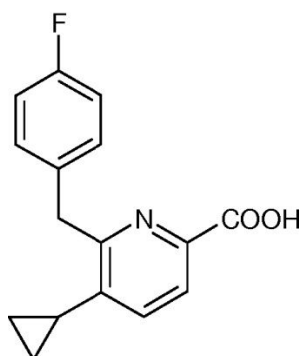
Una solución de 5-ciclopropil-6-hidroximetil-piridina-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,6 mmol), CBr₄ (0,8 g, 1,2 mmol), PPh₃ (0,3 g, 1,2 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 12 h a 40 °C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3 g, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,1 g, 74 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 236,9 [M+H]⁺.

f) 5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonitrilo



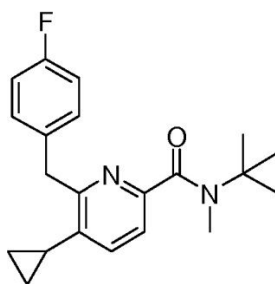
Una mezcla de 6-bromometil-5-ciclopropil-piridina-2-carbonitrilo (0,1 g, 0,4 mmol), ácido 4-fluoro-bencilborónico (CAN 1765-93-1, 0,1 g, 0,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (CAN 95464-05-4, 50 mg, 0,068 mmol), Cs₂CO₃ (0,2 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 12 h a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3 g, eluyendo con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (80 mg, 75 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 253,2 [M+H]⁺.

g) Ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico



Una solución de 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonitrilo (0,08 g, 0,3 mmol) y NaOH (0,05 g, 1,2 mmol) en H₂O (10 ml) se agitó durante 2 horas a 90 °C. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,06 g, 70 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 272,1 [M+H]⁺.

h) *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico

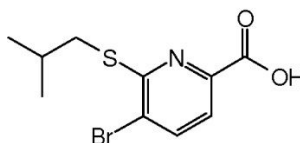


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico con *N*,2-dimetilpropan-2-amina (CAN 94896-77-2) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 341,1 [MH⁺].

Ejemplo 6

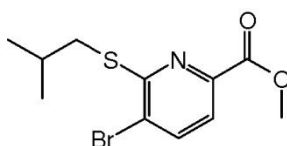
***tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridina-2-carboxílico**

a) Ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico



Ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (2 g, 8,46 mmol, CAN 959958-25-9), 2-metilpropano-1-tiol (915 mg, 1,1 ml, 10,2 mmol) y carbonato de cesio (6,89 g, 21,1 mmol) se suspendieron en DMSO (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se agitó durante 1 día y se vertió sobre agua con hielo/HCl 1 N (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua con hielo/salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,49 g, 51 %) en forma de un sólido de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IE): m/e = 288,4 [M-H]⁻.

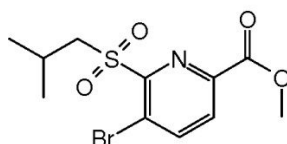
b) 5-Bromo-6-(isobutiltio)picolinato de metilo



Se disolvió ácido 5-bromo-6-(isobutiltio)picolínico (500 mg, 1,72 mmol) en metanol (5 ml) para dar una solución

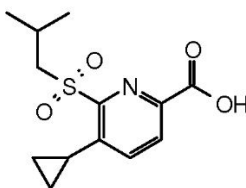
amarilla. Se añadió ácido sulfúrico (169 mg, 92,3 μ l, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 día. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se vertió sobre agua con hielo/salmuera (25 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y se lavó con agua con hielo/salmuera (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título crudo en forma de un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 5 g, EtOAc del 0 % al 15 % en heptano) para dar el producto del título (205 mg, 39 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IE): m/e = 306,3 [M+H]⁺.

c) 5-Bromo-6-(isobutilsulfonyl)picolinato de metilo



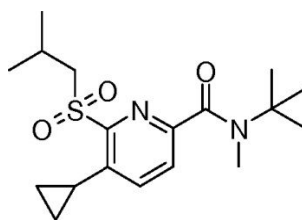
Se disolvió 5-bromo-6-(isobutylsulfonyl)picolinato de metilo (30 mg, 98,6 μ mol) en diclorometano (1 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (34,0 mg, 197 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, se vertió sobre agua con hielo (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). El extracto se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (15 ml). La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el producto crudo en forma de un sólido blanco. La filtración a través de gel de sílice (3 g, heptano/EtOAc 1:1) proporcionó el compuesto del título (19 mg, 70 %) en forma de un aceite blanco. EM (IE): m/e = 338,3 [M+H]⁺.

d) Ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico



El compuesto del título se preparó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3c, usando 5-bromo-6-(isobutilsulfonyl)picolinato de metilo como material de partida. EM (IE): m/e = 284,3 [M+H]⁺.

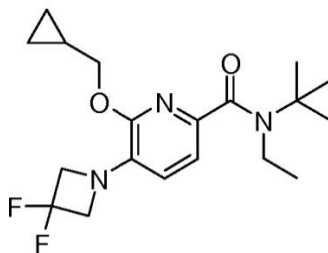
e) *tert*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonyl)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonyl)picolínico con *N*,2-dimetilpropan-2-amina (CAN 94896-77-2) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 353,5 [MH]⁺.

Ejemplo 7

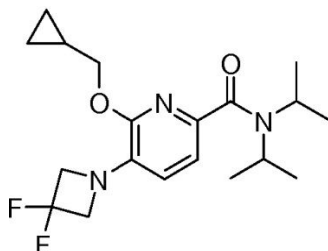
tert-Butil-etil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con N-etil-2-metilpropan-2-amina (CAN 4432-77-3) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 368,5 [MH⁺].

Ejemplo 8

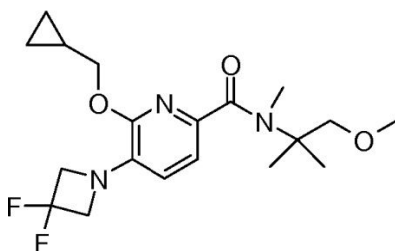
10 **Diisopropilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47), se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con (3-metiloxetan-3-il)metanamina (CAN 153209-97-3) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título como un subproducto en forma de aceite incoloro; EM (IE): m/e = 368,5 [MH⁺].

Ejemplo 9

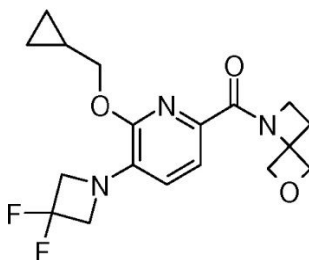
20 **(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-amina (CAN 1177316-77-6) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 384,5 [MH⁺].

Ejemplo 10

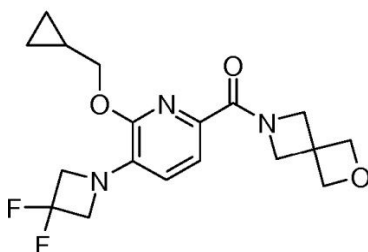
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptano oxalato (CAN 1359655-43-8) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 366,4 [MH⁺].

Ejemplo 11

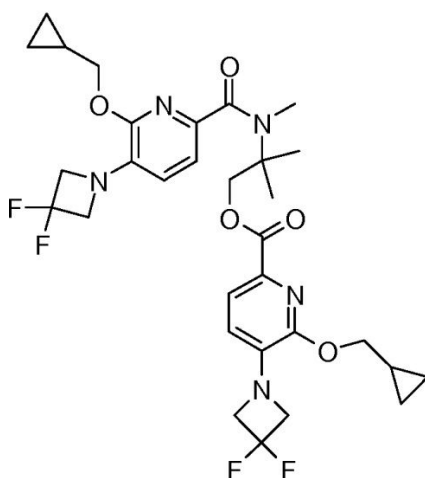
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano oxalato (CAN 1159599-99-1) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 366,4 [MH⁺].

Ejemplo 12

Éster 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-metil-amino]-2-metil-propílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

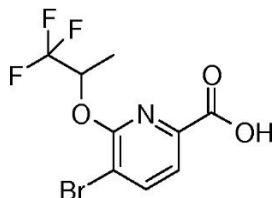


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol (CAN 27646-80-6) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 636,3 [MH⁺].

Ejemplo 13

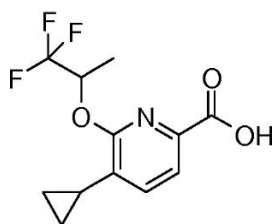
terc-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina-2-carboxílico

a) Ácido 5-bromo-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico



Se disolvió ácido 5-bromo-6-cloropicolínico (5 g, 21,1 mmol, CAN 959958-25-9) en DMSO (100 ml) para dar una solución incolora. A esta solución se añadió hidróxido de potasio (4,75 g, 84,6 mmol). La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión blanca, que se agitó durante 15 min. Después, se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (2,41 g, 1,92 ml, 21,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, se vertió sobre agua con hielo/HCl 1 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua con hielo/salmuera (200 ml), se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (6,9 g, cuant.) en forma de un sólido de color naranja. EM (IE): m/e = 312,3 [M-H].

b) Ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico

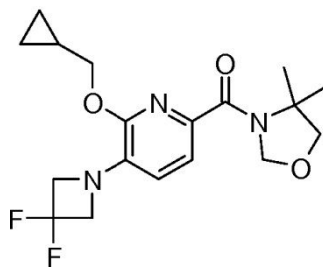


Se suspendieron ácido 5-bromo-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico (2 g, 6,37 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio 952 mg, 6,43 mmol), carbonato de cesio (6,22 g, 19,1 mmol) y acetato de paladio(II) (28,6 mg, 127 μmol) en tolueno (55 ml) y agua (6,11 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió butil-1-adamantilfosfina (68,5 mg, 191 μmol), la mezcla de reacción se calentó durante 1 día a 120 °C, se vertió sobre agua con hielo/ HCl 1 N (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua con hielo/salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,38 g, 79 %) en forma de un sólido amarillo. EM (IE): m/e = 276,2 [M+H]⁺.

c) *terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina-2-carboxílico

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolínico con 2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol (CAN 27646-80-6) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco; EM (IE): m/e = 345,4 [MH⁺].

Ejemplo 14**[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidín-3-il)-metanona**

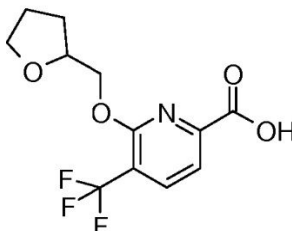


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 4,4-dimetiloxazolidina (CAN 51200-87-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 368,5 [MH⁺].

Ejemplo 15

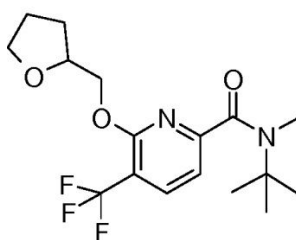
tert-Butil-metil-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

a) Ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4a, se hizo reaccionar ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)picolínico (CAN 855915-21-8) con (tetrahydrofuran-2-il)metanol (CAN 97-99-4) en presencia de hidróxido de potasio para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 290,0 [MH⁺].

b) *tert*-Butil-metil-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

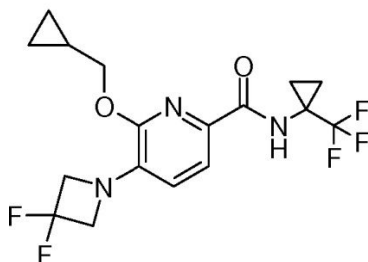


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)picolínico con *N*,2-dimetilpropan-2-amina (CAN 94896-77-2) en presencia de TBTU y DIEA para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 361,5 [MH⁺].

Ejemplo 16

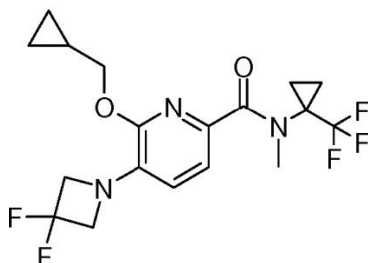
Metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

a) (1-Trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (CAN 112738-68-8) como materiales de partida. EM (IE): m/e = 392,4 [M+H]⁺.

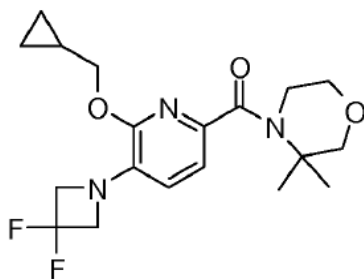
b) Metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



10 Una solución de (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (20 mg, 51,1 μmol) e hidruro de sodio (3,3 mg, 76,7 μmol) en DMF (0,2 ml) se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (14,5 mg, 6,38 μl, 102 μmol) y se mantuvo la agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua con hielo/salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad. El aceite marrón crudo se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 1 mm, heptano/EtOAc 4:1, elución con EtOAc) para dar el compuesto del título (13 mg, 63 %) en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 406,4 [MH]⁺.

Ejemplo 17

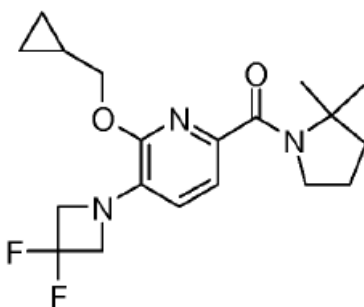
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolín-4-il)-metanona



25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 3,3-dimetilmorfolina (CAN 59229-63-9) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 382,4 [MH]⁺.

Ejemplo 18

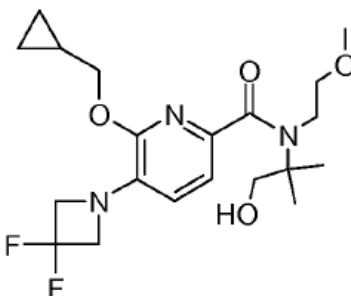
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidín-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 366,4 [MH⁺].

Ejemplo 19

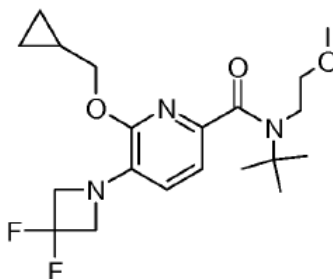
(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-(2-metoxietilamino)-2-metilpropan-1-ol (CAN 1156380-97-0) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 414,4 [MH⁺].

Ejemplo 20

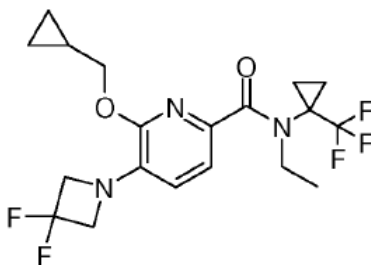
tert-Butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con N-(2-metoxietil)-2-metilpropan-2-amina (CAN 22687-22-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 398,4 [MH⁺].

Ejemplo 21

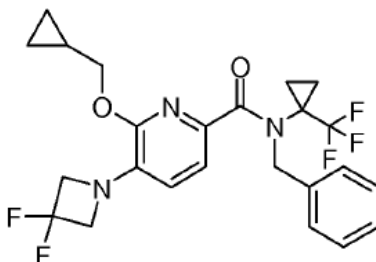
Etil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



5 Una solución de 6 (ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)picolinamida (Ejemplo 16a, 15 mg, 38 μmol) y 2-metilbutan-2-olato de sodio (5 mg, 46 μmol) en DMF (150 μl) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yodoetano (9 mg, 7 μl , 58 μmol) y se mantuvo la agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se llevaron a sequedad. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 1 mm, heptano/EtOAc 2:1, elución con EtOAc) para dar el compuesto del título (12 mg, 75 %) en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 420,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 22

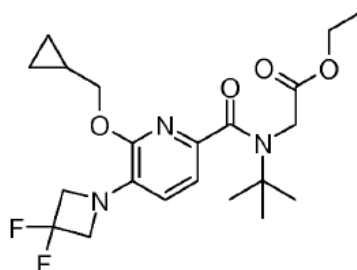
15 **Bencil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico**



20 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 16b, se hizo reaccionar 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)picolinamida (Ejemplo 16a) con (clorometil)benceno (CAN 27987-13-9) en presencia de hidruro sódico para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 482,4 $[\text{MH}]^+$.

25 Ejemplo 23

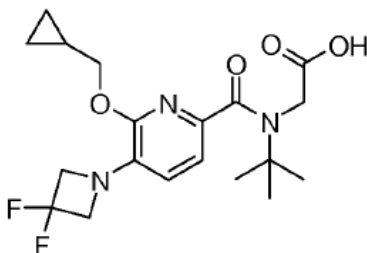
Éster etílico del ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético



30 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-(*tert*-butilamino)acetato de etilo (CAN 37885-76-0) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 426,5 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 24

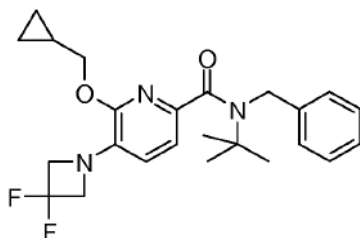
Ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético



5 Una solución de 2-(N-*tert*-butil-6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il) picolinamido)acetato de etilo (Ejemplo 23, 58 mg, 136 μmol) en una mezcla de solución acuosa de NaOH 1 N (164 μl , 164 μmol), THF (0,5 ml), MeOH (0,2 ml) y agua (0,05 ml) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre agua con hielo/solución acuosa de HCl 0,1 N (25 ml) y EtOAc (25 ml). La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se llevaron a sequedad para dar el compuesto del título (51 mg, 128 μmol , 94 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; EM (IE): $m/e = 398,4$ [MH^+].

Ejemplo 25

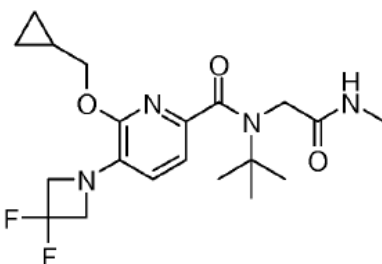
15 **Bencil-*tert*-butil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



20 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con N-bencil-2-metilpropan-2-amina (CAN 3378-72-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): $m/e = 430,5$ [MH^+].

Ejemplo 26

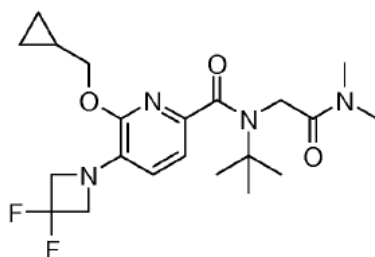
25 ***tert*-Butil-metilcarbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



30 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético (Ejemplo 24) con una solución 2 M de metanamina (CAN 74-89-5) en MeOH en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): $m/e = 411,5$ [MH^+].

Ejemplo 27

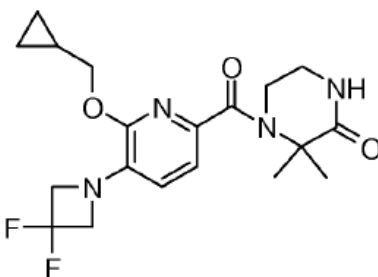
35 ***tert*-Butil-dimetilcarbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético (Ejemplo 24) con clorhidrato de dimetilamina (CAN 506-59-2) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 425,5 [MH⁺].

Ejemplo 28

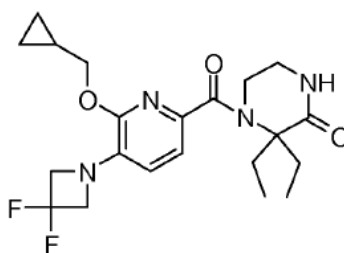
10 **4-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3,3-dimetil-piperazin-2-ona**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 3,3-dimetilpiperazin-2-ona (CAN 1104383-07-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 395,4 [MH⁺].

Ejemplo 29

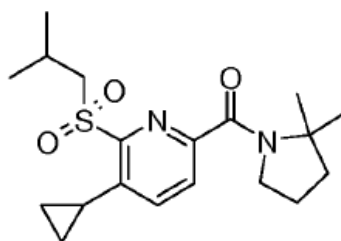
20 **4-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3,3-dietil-piperazin-2-ona**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 3,3-dietilpiperazin-2-ona (CAN 907973-05-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 423,4 [MH⁺].

Ejemplo 30

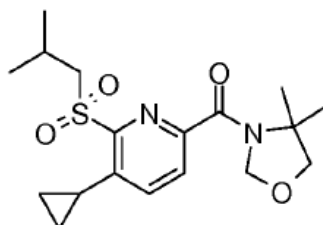
30 **[5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonil)picolínico (Ejemplo 6d) con 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6) en presencia de TBTU Y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 365,5 [MH⁺].

Ejemplo 31

[5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona

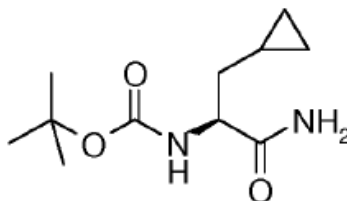


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(isobutilsulfonil)picolínico (Ejemplo 6d) con 4,4-dimetiloxazolidina (CAN 51200-87-4) en presencia de TBTU Y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 367,4 [MH⁺].

Ejemplo 32

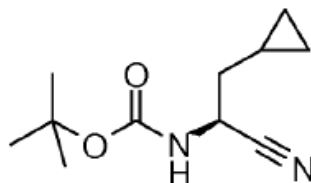
[(S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

a) (S)-1-Amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



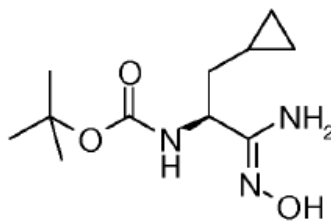
Una mezcla de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropilpropanoico (CAN 89483-06-7, 10 g, 44 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (CAN 24424-99-5, 14,28 g, 66 mmol) y piridina (2,4 ml) en acetonitrilo (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió amoníaco (10 ml) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h. Durante la eliminación de la mayor parte del disolvente bajo presión reducida, el producto precipitó y el sólido se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo (20 ml). El sólido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (7,73 g, 78 %) en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e 251,2 [M+Na]⁺.

b) (S)-1-Ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *terc*-butilo



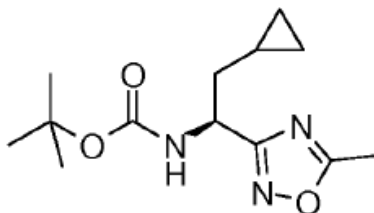
5 A una solución de (S)-1-amino-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,7 g, 16 mmol) y trietilamina (6,55 g, 65 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (6,81 g, 32 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se lavó con agua (150 ml), ácido cítrico (150 ml, 5 M) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto (3,31 g, 97 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e 233,1 [M+Na]⁺.

10 c) (S,Z)-1-Amino-3-ciclopropil-1-(hidroxiimino)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



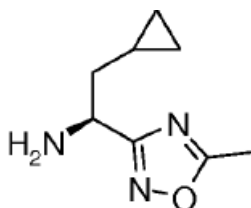
15 Se disolvió carbonato de potasio (2,18 g, 16 mmol) en agua (8 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,1 g, 16 mmol). Se añadió una solución de (S)-1-ciano-2-ciclopropiletilcarbamato de *tert*-butilo (3,31 g, 16 mmol) en etanol (24 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 72 h. Después de la evaporación de disolventes, el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto en forma de un sólido amarillo (3,61 g, 94 %); EM (IE): m/e = 244,2 [M+H]⁺.

20 d) (S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo



25 A una solución de ácido acético (0,224 g, 4 mmol) en DMF (5 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,6 g, 4 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Se añadió (S,Z)-1-amino-3-ciclopropil-1-(hidroxiimino)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,84 g, 3 mmol), y la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 4 h. Después de la evaporación de disolventes, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 20 g, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,5 g, 54 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e 290,1 [M+Na]⁺.

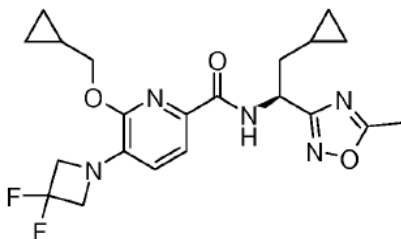
30 e) (S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina



35 Una solución de (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 2 mmol) en ácido clorhídrico sat. (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió agua (20 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml) y el pH se ajustó con solución de hidróxido sódico 2 M a pH = 9-10. Después, se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre

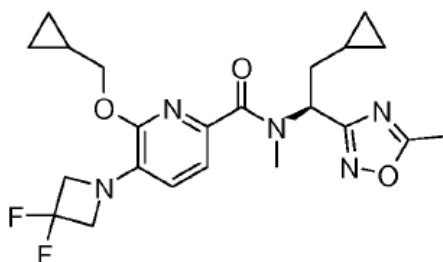
sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto bruto en forma de un sólido blanco (0,25 g, 80 %); EM (IE): m/e 168,2 [M+H]⁺.

5 f) [(S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título; EM (IE): m/e = 434,2 [MH]⁺.

15 g) [(S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

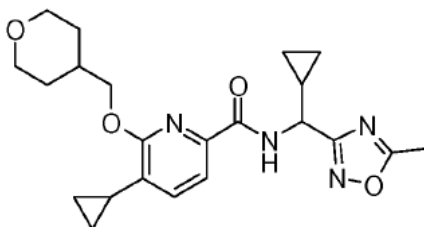


20 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 16b, se hizo reaccionar [(S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico con yoduro de metilo (CAN 74-88-4) en presencia de hidruro sódico para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 448,2 [MH]⁺.

Ejemplo 33

25 **[Ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)piridina-2-carboxílico**

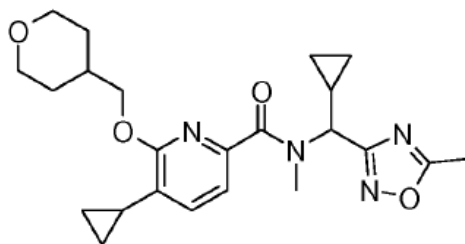
30 a) [Ciclopropil-(5-metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6- (tetrahidropiran-4-ilmetoxi) - piridina-2-carboxílico



35 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar al ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 4b) con ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metilamina (que se puede preparar, por ejemplo, de manera similar a la (S)-2-ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamina (Ejemplo 32e) en presencia de TBTU Y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 413,1 [MH]⁺.

40 b) [Ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-

piridina-2-carboxílico

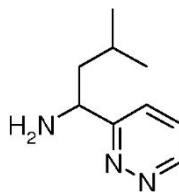


- 5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 16b, se hizo reaccionar [ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico con yoduro de metilo (CAN 74-88-4) en presencia de hidruro sódico para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE):m/e = 427,2 [MH]⁺.

10 Ejemplo 34

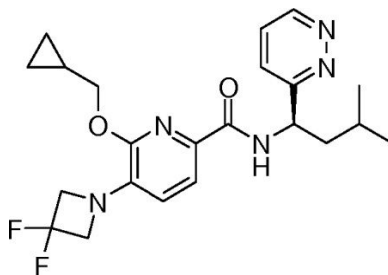
(+)-Metil-(3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

- 15 a) 3-Metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina



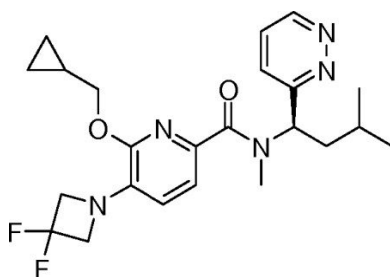
- 20 Una suspensión de 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-ona (0,85 g, 5,2 mmol; CAN 138835-88-8), cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19,2 mmol) y acetato de amonio (1,28 g, 16,6 mmol) en metanol (11,1 ml) se calentó durante 12 h a 70 °C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el aceite residual se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de HCl 1 M. La fase acuosa se basificó con solución acuosa de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación proporcionó el compuesto del título (233 mg, 27 %) en forma de un aceite marrón que era suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de reacción. EM (IE): m/e = 166,2 [M+H]⁺.

b) (+)-(3-Metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



- 30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) y 3-metil-1-(piridazin-3-il)butan-1-amina como materiales de partida. El producto se aisló por cromatografía quiral en Reprosil Chiral NR usando una mezcla de heptano, etanol y 2-propanol como eluyente. Se aisló el enantiómero (+). EM (IE): m/e = 432,5 [MH]⁺.

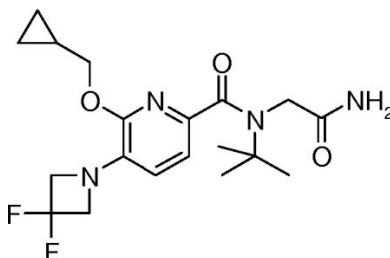
c) (+)-Metil-(3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 16b, se hizo reaccionar (+)-(3-metil-1-piridazin-3-il-butil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico con yoduro de metilo (CAN 74-88-4) en presencia de hidruro sódico para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE):m/e = 446,2 [MH]⁺.

Ejemplo 35

10 *tert*-Butil-carbamoilmetilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

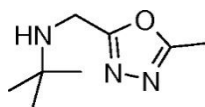


15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-(*tert*-butilamino)acetamida (CAN 207925-15-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 397,5 [MH]⁺.

20 Ejemplo 36

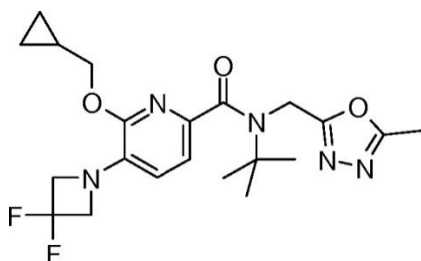
25 *tert*-Butil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

a) 2-Metil-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)propan-2-amina



30 Una suspensión de 2-metilpropan-2-amina (CAN 75-64-9, 141 mg, 202 μ l, 1,92 mmol) y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAN 3914-42-9, 50 mg, 377 μ mol) en DMF (200 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió sobre agua con hielo (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua con hielo (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice 1 mm, EtOAc/dietilamina 95:5, elución con DCM/EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (45 mg, 71 %) en forma de un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 170,2 [MH]⁺.

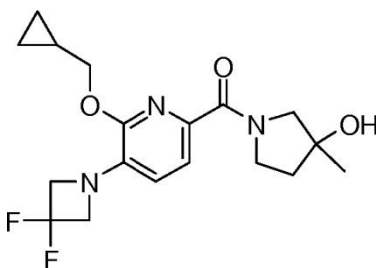
35 b) *tert*-Butil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-metil-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)propan-2-amina en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 436,4 [MH⁺].

Ejemplo 37

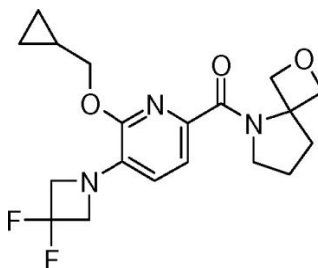
10 **[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidín-1-il)-metanona**



15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 3-metilpirrolidín-3-ol (CAN 125032-87-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 368,5 [MH⁺].

Ejemplo 38

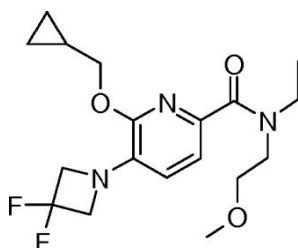
20 **(2,2-Dimetil-1-tiazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-2-carboxílico**



25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-oxa-5-aza-espiro[3.4]octano (CAN 90207-55-9) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 380,3 [MH⁺].

Ejemplo 39

30 **Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**

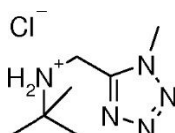


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con N-etil-2-metoxietanamina (CAN 34322-82-2) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 370,6 [MH⁺].

Ejemplo 40

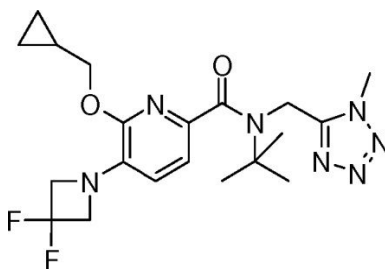
terc-Butil-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

a) Clorhidrato de 2-metil-N-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)propan-2-amina



Una mezcla de 2-metilpropan-2-amina (CAN 75-64-9, 281 mg, 404 μ l, 3,85 mmol) y 5-(clorometil)-1-metil-1H-tetrazol (CAN 57235-84-4, 100 mg, 754 μ mol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (112 mg, 72 %) en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 169 [M⁺].

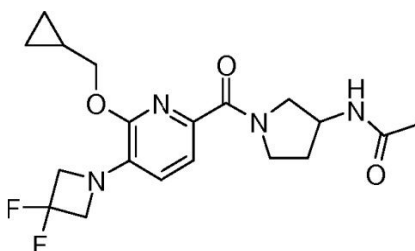
b) *terc*-Butil-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 2-metil-N-((1-metil-1H-tetrazol-5-il)metil)propan-2-amina en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo; EM (IE): m/e = 436,5 [MH⁺].

Ejemplo 41

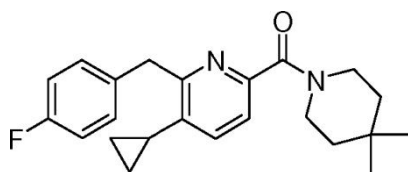
N-{1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con N-(pirrolidin-3-il)acetamida (CAN 79286-74-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 395,5 [MH⁺].

Ejemplo 42

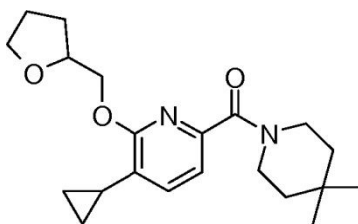
[5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 5g) con 4,4-dimetil-piperidina (CAN 4045-30-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 367,5 [MH⁺].

Ejemplo 43

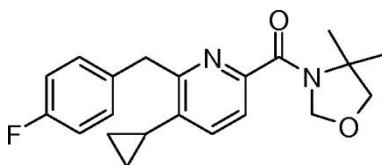
[5-Ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 4b) con 4,4-dimetil-piperidina (CAN 4045-30-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 359,6 [MH⁺].

Ejemplo 44

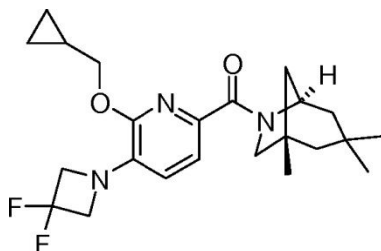
[5-Ciclopropil-6-(4-fluorobencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 5g) con 4,4-dimetiloxazolidina (CAN 51200-87-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 355,5 [MH⁺].

Ejemplo 45

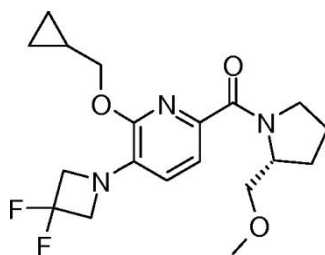
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de ((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano (CAN 380228-03-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 420,2 [MH⁺].

Ejemplo 46

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona

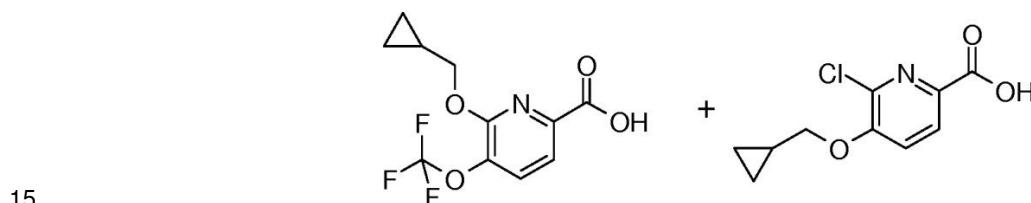


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (CAN 84025-81-0) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 382,5 [MH⁺].

Ejemplo 47

10 (6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona

a) Mezcla de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridina-2-carboxílico y ácido 6-cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico



A una solución de ácido 6-cloro-5-trifluorometoxi-piridina-2-carboxílico (CAN 1221171-90-9, 1,0 g, 4,14 mmol) en DMSO (16 ml) se añadió hidróxido de potasio (0,93 g, 16,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta suspensión se añadió ciclopropilmetanol (335 µl, 4,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió más ciclopropilmetanol (335 µl, 4,14 mmol) y se mantuvo la agitación durante 4 horas a 50 °C. La mezcla se enfrió, se añadió a una solución de hidróxido sódico 2 N (50 ml) con enfriamiento y se repartió entre TBME y una solución de hidróxido sódico 1 N. Se desechó la fase orgánica; las fases acuosas se combinaron, se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N y se extrajeron con TBME. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material en bruto (1,05 g) de un sólido de color marrón claro se usó sin purificar y contenía una mezcla de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridina-2-carboxílico y ácido 6-cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (~ 7/3 por RMN); LC-EM (área de pico UV, ESI): 48,8 %, 228,0425 [MH⁺], 51 2 %, 278,0628 [MH⁺].

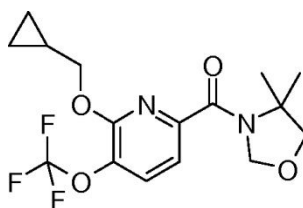
b) (6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona



La mezcla de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridina-2-carboxílico y ácido 6-cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 47a, 50 mg, 180 µmol) se disolvió en DMF (2 ml). Se añadieron TBTU (63,7 mg, 198 µmol), DIEA (154 µl, 902 µmol) y 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6, 24 µl, 198 µmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron acetato de etilo (3 ml) y solución de hidróxido sódico 1 N (2 ml); la mezcla se secó por paso a través de ChemElut® y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/n-heptano) para dar el compuesto del título (17 mg, 31 %) en forma de cera blanquecina; LC-EM (área de pico UV, ESI): 97 %, 309,1376 [MH⁺].

Ejemplo 48

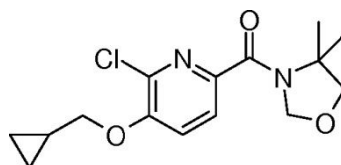
45 (6-Ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando la mezcla de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridina-2-carboxílico y 6-cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 47a, 50 mg, 180 μ mol) y 4,4-dimetil-oxazolidina (CAN 51200-87-4; 28,4 μ l (75 %), 198 μ mol) como materiales de partida y se aisló (24 mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro; LC-EM (área del pico UV, ESI): 100 %, 361,1370 [MH⁺].

Ejemplo 49

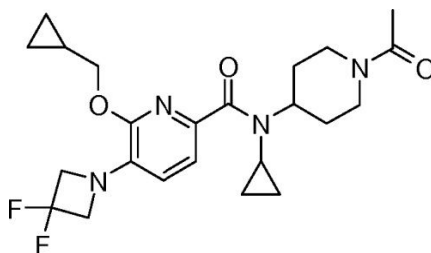
(6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando la mezcla de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridina-2-carboxílico y 6-cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 47a, 50 mg, 180 μ mol) y 4,4-dimetil-oxazolidina (CAN 51200-87-4; 28,4 μ l (75 %), 198 μ mol) como materiales de partida y se aisló (13 mg, 23%) en forma de un aceite incoloro; LC-EM (área del pico UV, ESI): 100 %, 311,1158 [MH⁺].

Ejemplo 50

(1-Acetil-piperidin-4-il)-ciclopropil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

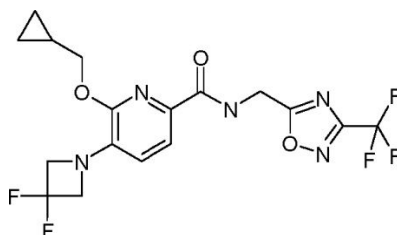


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico y 1-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)etanona (CAS 387358-46-5) como materiales de partida y se aisló en forma de aceite incoloro. EM (IE): m/e = 449,6 [MH⁺].

Ejemplo 51

6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-formil-N-metilpiridina-2-carboxamida

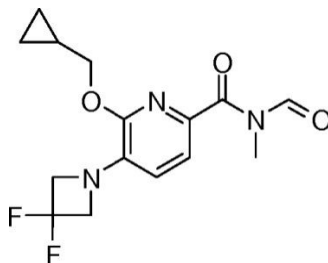
a) 6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)picolinamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-

difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de C-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina (CAS 944905-93-5) en presencia de TBTU y DIEA para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 434,5 [MH⁺].

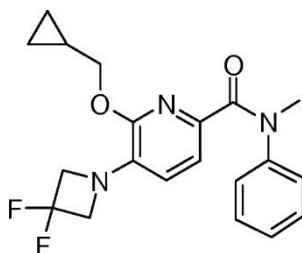
- 5 b) 6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-formil-N-metilpiridina-2-carboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, usando 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)picolinamida como material de partida. EM (IE): m/e = 326,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

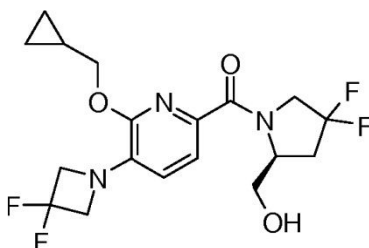
- 15 **Metil-fenil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (Ejemplo 1b) y 2,2,2-trifluoroacetato de N-metil-anilina (CAS 29885-95-8) como materiales de partida y se aisló en forma de un aceite incoloro. EM (IE): m/e = 374,5 [MH⁺].

Ejemplo 53

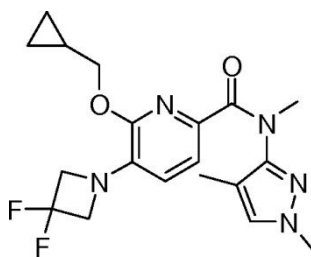
- 25 **[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



- 30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (Ejemplo 1b) y clorhidrato de (S)-(4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (CAS 623583-10-8) como materiales de partida y se aisló en forma de un aceite incoloro. EM (IE): m/e = 404,5 [MH⁺].

Ejemplo 54

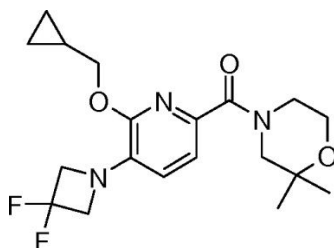
- 35 **(1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (Ejemplo 1b) y *N*,1,4-trimetil-1*H*-pirazol-3-amina (que puede prepararse a partir del éster etílico del ácido 3-formilamino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico CAN 114936-04-8 por reducción con hidruro de litio y aluminio en éter dietílico a temperatura ambiente) como materiales de partida y se aisló en forma de un aceite incoloro. EM (IE): $m/e = 392,5$ [MH]⁺.

Ejemplo 55

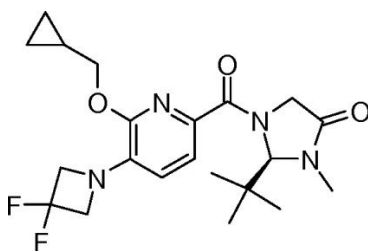
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (Ejemplo 1b) y 2,2-dimetilmorfolina (CAS 147688-58 -2) como materiales de partida y se aisló en forma de un aceite incoloro. EM (IE): $m/e = 382,5$ [MH]⁺.

Ejemplo 56

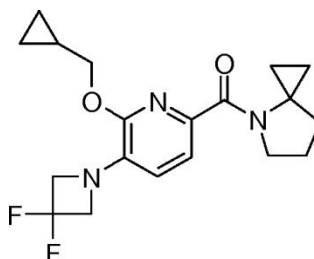
(*R*)-2-*terc*-Butil-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-metil-imidazolidin-4-ona



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolínico (Ejemplo 1b) y 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-metilanilina (CAS 101143-57-1) como materiales de partida y se aisló en forma de un aceite incoloro. EM (IE): $m/e = 423,5$ [MH]⁺.

Ejemplo 57

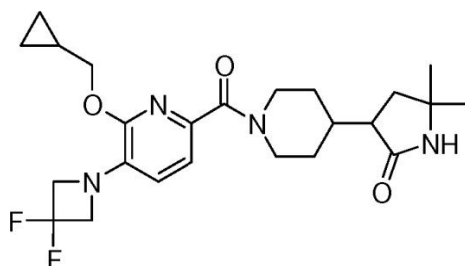
(4-Aza-espiro[2.4]hept-4-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 4-aza-espiro[2.4]heptano (95442-76-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 364,5 [MH⁺].

Ejemplo 58

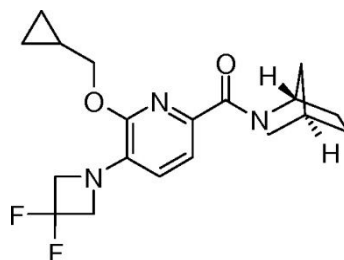
3-{1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-5,5-dimetil-pirrolidin-2-ona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 5,5-dimetil-3-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 463,6 [MH⁺].

Ejemplo 59

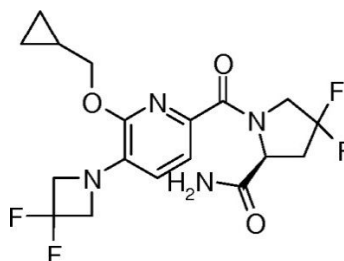
(1S,4R)-2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (CAN 175275-72-6) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 364,5 [MH⁺].

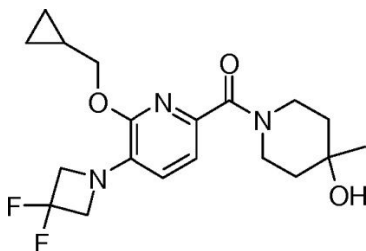
Ejemplo 60

(S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida

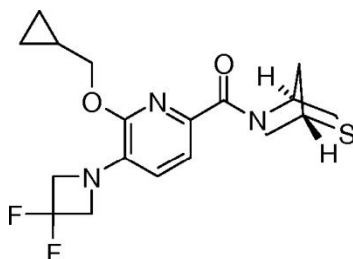


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (426844-51-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 417,5 [MH⁺].

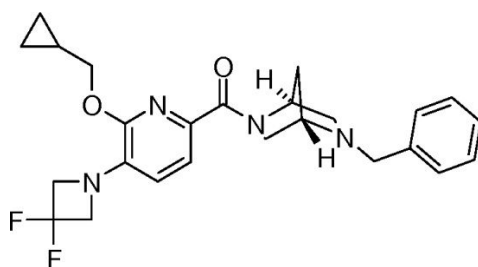
Ejemplo 61

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidín-1-il)-metanona

5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 4-metilpiperidín-4-ol (CAN 586375-35-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 382,6 [MH⁺].

Ejemplo 62**[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,4S)-2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona**

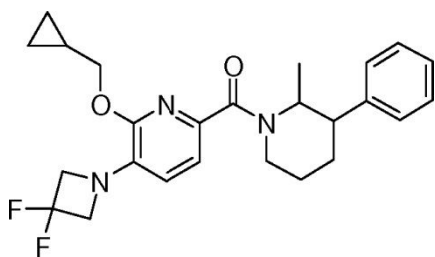
15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (CAN 125136-43-8) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 382,5 [MH⁺].

Ejemplo 63**((1S,4S)-5-Bencil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona**

25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con dihidrobromuro de (1S,4S)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (CAN 116258-17-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 455,7 [MH⁺].

Ejemplo 64**[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2-metil-3-fenil-piperidín-1-il)-metanona**

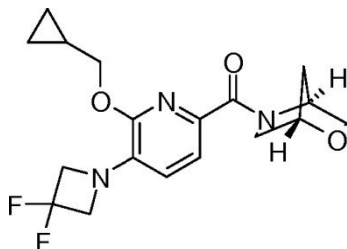
35



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-metil-3-fenilpiperidina (CAN 70769-67-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 442,5 [MH⁺].

Ejemplo 65

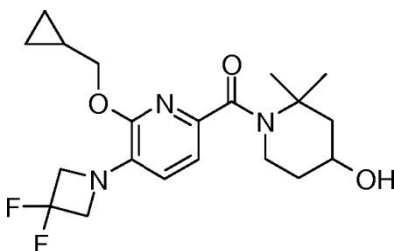
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (CAN 31560-06-2) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 366,5 [MH⁺].

Ejemplo 66

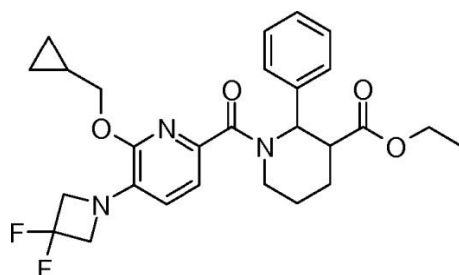
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2,2-dimetilpiperidin-4-ol (CAN 937681-12-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 396,6 [MH⁺].

Ejemplo 67

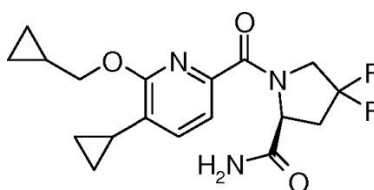
Éster etílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-2-fenilpiperidina-3-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2-fenilpiperidina-3-carboxilato de etilo (CAN 54529-38-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 500,2 [MH⁺].

Ejemplo 68

(S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 50 mg, 214 μmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidina-carboxamida (CAN 426844-51-1; 44 mg, 236 μmol) como materiales de partida y se aisló (63 mg, 80 %) en forma de un sólido blanquecino; LC-EM (área del pico UV, ESI): 100%, 366,1629 [MH⁺].

Ejemplo 69

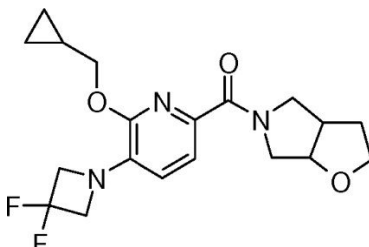
(2S,4S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 50 mg, 214 μmol) y clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-2-pirrolidinacarboxamida (1:1) (CAN 426844-23-7; 40 mg, 236 μmol) como materiales de partida y se aisló (68 mg, 91 %) en forma de un sólido blanquecino; LC-EM (área del pico UV, ESI): 100 %, 348.1721 [MH⁺].

Ejemplo 70

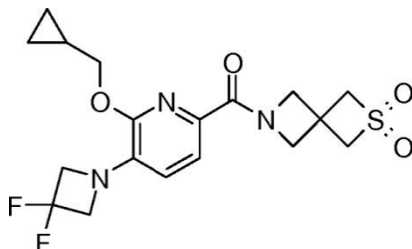
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridin-2-il]-(hexahidro-furo[2,3-c]pirrol-5-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con hexahidro-2H-furo[3,2-c]pirrol (CAN 1214875-23-6) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 380,5

[MH⁺].**Ejemplo 71**

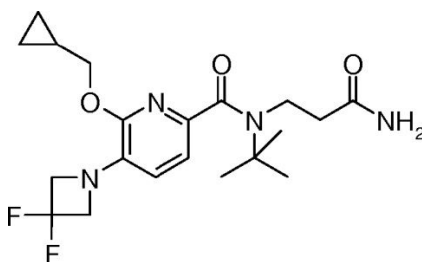
5 **[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,2-dioxo-2λ6-tia-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona**



10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2,2-dióxido de 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano (CAN 1263182-09-7) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 414,5 [MH⁺].

Ejemplo 72

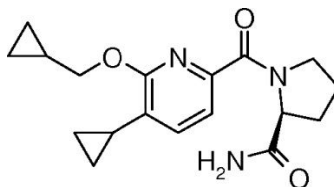
terc-Butil-(2-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



20 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 3-(terc-butilamino)propanamida (CAN 289656-97-9) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 411,6 [MH⁺].

Ejemplo 73

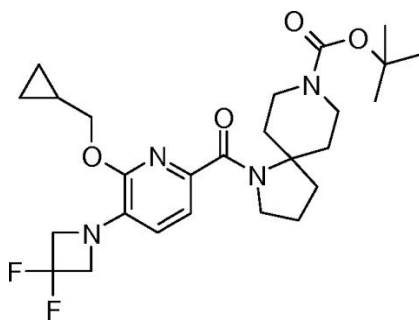
30 **(S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxamida**



35 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 40 mg, 171 μmol) y clorhidrato de (2S)-2-pirrolidinacarboxamida (CAN 7531-52-4; 21,5 mg, 189 μmol) como materiales de partida y se aisló (49 mg, 87 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área del pico UV, ESI): 100%, 330,1818 [MH⁺].

Ejemplo 74

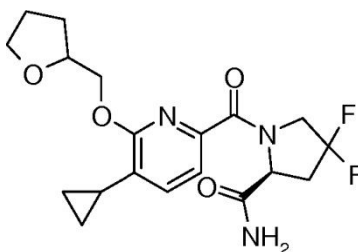
40 **Éster terc-butílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico**



5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (CAN 851325-42-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de aceite amarillo; EM (IE): m/e = 507,6 [MH⁺].

Ejemplo 75

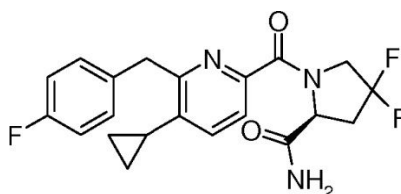
10 **(S)-1-[5-Ciclopropil-6-[(R,S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida**



15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 4b) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-51-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 396,5 [MH⁺].

20 Ejemplo 76

(S)-1-[5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida



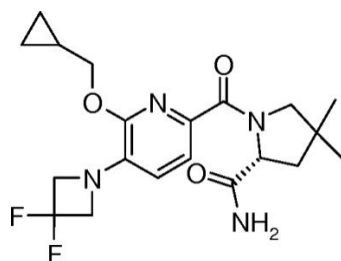
25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 5g) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-51-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 404,5 [MH⁺].

30

Ejemplo 77

(+)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida

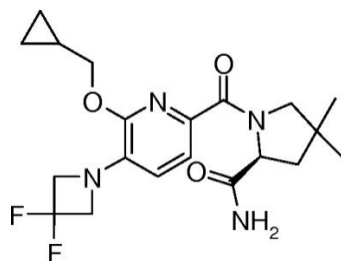
35



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 90d) en presencia de TBTU y DIEA. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR). El enantiómero (+) se aisló en forma de un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 409,6 [MH^+]$; $\alpha_D^{20} (DMSO) = +19,3^\circ$.

Ejemplo 78

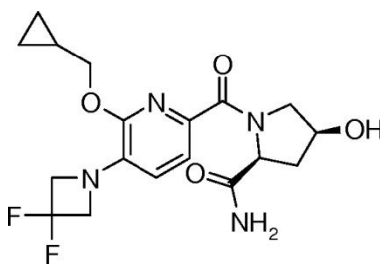
(-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 90d) en presencia de TBTU y DIEA. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR). El enantiómero (-) se aisló en forma de un sólido amarillo; EM (IE): $m/e = 409,6 [MH^+]$; $\alpha_D^{20} (DMSO) = -29,3^\circ$.

Ejemplo 79

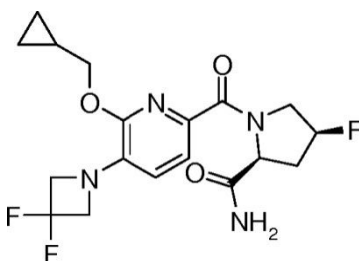
(2S,4S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (CAN 851233-67-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): $m/e = 397,5 [MH^+]$.

Ejemplo 80

(2S,4S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida

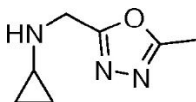


5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-23-7) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 399,4 [MH⁺].

Ejemplo 81

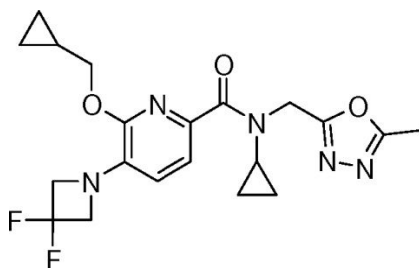
10 **Ciclopropil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico**

a) Ciclopropil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amina



15 Una mezcla de ciclopropanamina (CAN 765-30-0, 194 mg, 236 μ l, 3,39 mmol) y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAN 3914-42-9, 90 mg, 679 μ mol) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en agua con hielo/solución acuosa saturada de Na₂CO₃ 1/1 (20 ml) y EtOAc (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua con hielo/salmuera 1/1 (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad para dar el compuesto del título (36 mg, 35 %) en forma de un aceite amarillo que fue suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa de reacción; EM (IE): m/e = 154,2 [MH⁺].

25 b) Ciclopropil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico

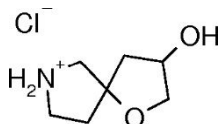


30 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con ciclopropil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amina en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 420,6 [MH⁺].

35 Ejemplo 82

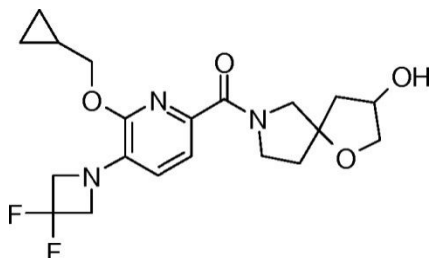
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3-hidroxi-1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona

40 a) Clorhidrato de 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-3-ol



Una mezcla de 3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (CAN 1331825-50-3, 33 mg, 136 μ mol) y una solución 4 M de HCl en dioxano (339 μ l, 1.36 mmol) en dioxano (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h para dar el compuesto del título (14 mg, 58 %) en forma de aceite marrón claro que fue suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa; EM (IE): m/e = 144,2 [(M-Cl)H⁺].

- 5 b) [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3-hidroxi-1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona

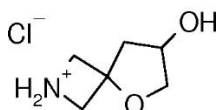


- 10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-3-ol en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 410,5 [MH⁺].

15 Ejemplo 83

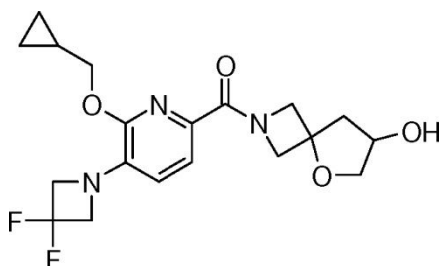
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(7-hidroxi-5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona

- 20 a) Clorhidrato de 7-hidroxi-5-oxa-2-azonia-espiro[3.4]octano



- 25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 82a, 7-hidroxi-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (que se puede preparar de forma análoga a 3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (CAN 1331825-50-3) a partir del éster *tert*-butílico del ácido 3-oxoazetidina-1-carboxílico (CAN 398489-26-4) como se describe en A.I. Moskalenko *et al.*, Russian Journal of Organic Chemistry, 47(7), 1091-1096; 2011) se trató con una solución 4 M de HCl en dioxano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro que fue suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa; EM (IE): m/e = 130,2 [(M-Cl)H⁺].

- 30 b) [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(7-hidroxi-5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona

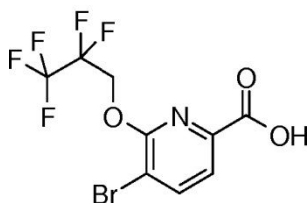


- 35 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 5-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-7-ol en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo; EM (IE): m/e = 396,5 [MH⁺].

40 Ejemplo 84

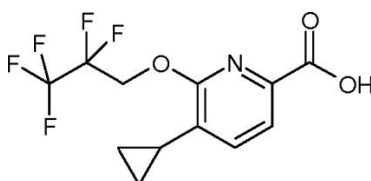
[5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona

- 45 a) Ácido 5-bromo-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico



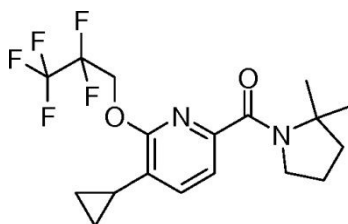
5 A una solución de ácido 6-cloro-5-bromo-piridina-2-carboxílico (CAN 959958-25-9, 1,7 g, 7,19 mmol) en DMF (90 ml) y THF (30 ml) se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,02 g, 18,0 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (5,73 ml, 57,5 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 4 días, se enfrió y se vertió en agua con hielo (100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (15 ml) para ajustar el pH a 2-3, y la mezcla se extrajo con TBME, las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua, se agruparon, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/n-heptano) para dar el compuesto del título (548 mg, 22 %) en forma de un sólido marrón claro; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 347,9306 [MH].

b) Ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico



15 Una mezcla de ácido 5-bromo-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico (501 mg, 1,43 mmol), ácido ciclopropilborónico (CAN 411235-57-9, 184 mg, 2,15 mmol), diacetato de paladio (CAN 3375-31-3, 16,1 mg, 71,6 μmol), triciclohexilfosfina (CAN 2622-14-2, 8,03 mg, 28,6 μmol) y fosfato de potasio (1,06 g, 5,01 mmol) en tolueno/agua (20/1 v/v, 10,5 ml) se agitó a 100 °C durante 22 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua con hielo (80 ml). Se añadió ácido clorhídrico 2 M (25 ml) y la mezcla se extrajo con TBME, las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua, se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/n-heptano) para dar el compuesto del título (340 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino; LC-EM (área de pico UV, ESI): 96,6 %, 310,0513 [MH].

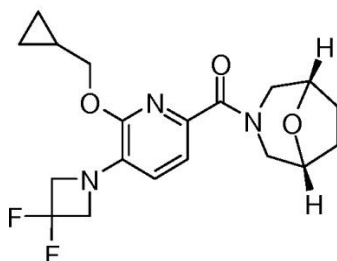
c) [5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona



30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico (40 mg, 129 μmol) y 2,2-dimetilpirrolidina (CAN 35018-15-6; 18 μl, 141 μmol) como materiales de partida y se aisló (41 mg, 81 %) en forma de un aceite marrón claro; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 393,1611 [MH⁺].

35 Ejemplo 85

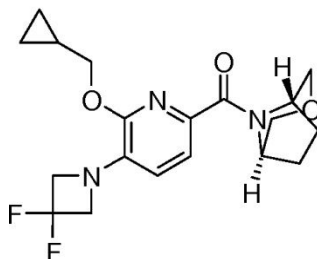
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (CAN 54745-74-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 380,5 [MH⁺].

Ejemplo 86

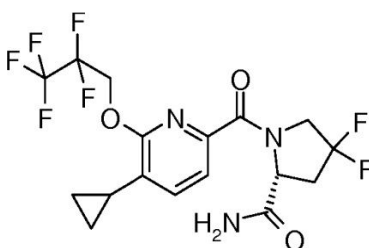
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (CAN 904316-92-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 380,6 [MH⁺].

Ejemplo 87

(R)-1-[5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida

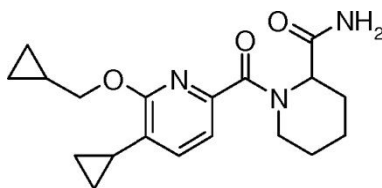


El compuesto del título se sintetizó De manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carboxílico (30 mg, 96 μmol) y clorhidrato de (2R)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 1315053-41-8; 19,8 mg, 106 μmol) como materiales de partida y se aisló (38 mg, 89 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 97 %, 444,1155 [MH⁺].

Ejemplo 88

1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida

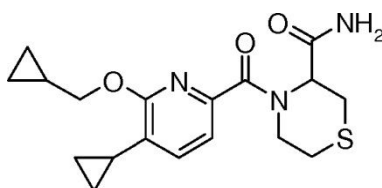
35



El compuesto del título se sintetizó De manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 100 mg, 429 μmol) y 2-piperidinacarboxamida (CAN 19889-77-1, 60,4 mg, 472 μmol) como materiales de partida y se aisló (135 mg, 92 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 344,1972 [MH⁺].

Ejemplo 89

4-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida

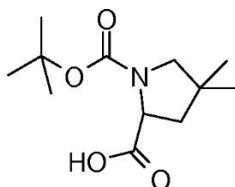


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 100 mg, 429 μmol) y 3-tiomorfolinacarboxamida (CAN 103742-31-0, 68,9 mg, 472 μmol) como materiales de partida y se aisló (119 mg, 77 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 362,1540 [MH⁺].

Ejemplo 90

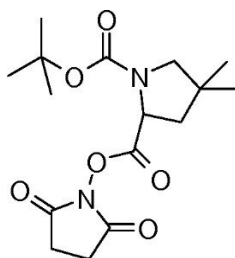
1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida

a) Éster 1-*tert*-butílico del ácido 4,4-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



A una solución de 4,4-dimetil-prolina (1,7 g, 11,8 mmol) en dioxano seco (29 ml) y agua (24 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico 1 N (9 ml) seguido por la adición lenta de dicarbonato de *tert*-butilo (1,80 g, 8,2 mmol) disuelto en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N (3 ml) adicional y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo adicional (1,80 g, 8,2 mmol) disuelto en dioxano (5 ml) y se mantuvo la agitación durante 3 horas. La mezcla se concentró, se añadió solución de bisulfito de sodio 1 N (22 ml) y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido se cristalizó en éter dietílico por adición de heptano y se secó a vacío para dar el compuesto del título (2,54 g, 89 %) en forma de un sólido cristalino blanco; EM (ESI): 242,0 [M-H].

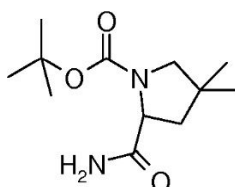
b) Éster 1-*tert*-butílico éster 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo) del ácido 4,4-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico



Una solución de éster 1-*tert*-butílico del ácido 4,4-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (2,0 g, 8,22 mmol) en THF

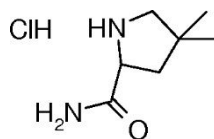
(20 ml) se enfrió a 0 °C. A la solución fría se añadió *N*-hidroxisuccinimida (1,2 g, 10,4 mmol) y diisopropilcarbodiimida (1,32 g, 10,4 mmol). Se retiró la refrigeración y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La urea se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se concentraron los filtrados. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua fría; las fases orgánicas se lavaron con salmuera fría, se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, heptano/acetato de etilo 9:1) para dar el compuesto del título (1,95 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro; EM (ESI): 341,1 [MH⁺].

c) Éster *tert*-butílico del ácido 2-carbamoil-4,4-dimetil-pirrolidina-1-carboxílico



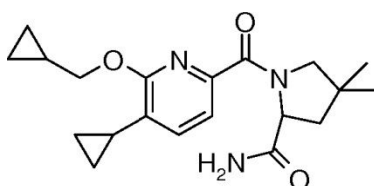
Una disolución de éster 1-*tert*-butílico éster 2-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo) del ácido 4,4-dimetil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (1,9 g, 5,58 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. Durante 15 minutos, se burbujeó amoníaco gaseoso a través de la solución fría, y se mantuvo la agitación durante 1 hora en frío. La succinimida se separó por filtración, se lavó con DCM y los filtrados se repartieron entre acetato de etilo y salmuera fría; las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,33 g, 98 %) en forma de una espuma incolora; EM (ESI): 243,1 [MH⁺].

d) Clorhidrato de 4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida



Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-carbamoil-4,4-dimetil-pirrolidina-1-carboxílico (1,2 g, 4,95 mmol) en dioxano (5 ml) se enfrió a 10 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno disuelto en dioxano (10 ml, 6,4 N) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió éter dietílico (50 ml) para precipitar completamente el producto, que se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,84 g, 95 %) en forma de un sólido incoloro; EM (ESI): 143,0 [MH⁺].

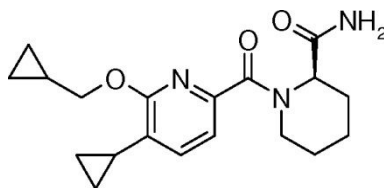
e) 1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 100 mg, 429 μmol) y clorhidrato de 4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida (84,3 mg, 472 μmol) como materiales de partida y se aisló (145 mg, 95 %) en forma de una espuma blanca; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 358,2124 [MH⁺].

Ejemplo 91

(+)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida



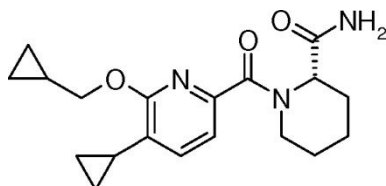
Los enantiómeros de 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida (Ejemplo 88) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 25 % en *n*-heptano). El enantiómero (+) (47 mg, 40 %)

se aisló en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 344,1976 [MH⁺]; enantiómero (+), ~100 % ee; α_D^{20} (MeOH) = +24,8°.

Ejemplo 92

5

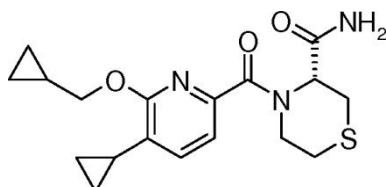
(-)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida



10 Los enantiómeros de 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida (Ejemplo 88) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 25 % en *n*-heptano). El enantiómero (-) (47 mg, 40 %) se aisló en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 344,1966 [MH⁺]; enantiómero (-), ~100 % ee; α_D^{20} (MeOH) = -26,5°.

Ejemplo 93

(-)-4-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida

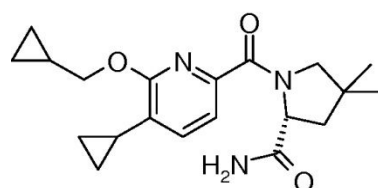


20 Los enantiómeros de 4-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida (Ejemplo 89) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 30 % en *n*-heptano). El enantiómero (-) (49 mg, 47 %) se aisló en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 362,1541 [MH⁺]; enantiómero (-), ~100 % ee.

25

Ejemplo 94

(+)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida



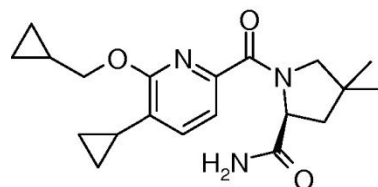
30

35 Los enantiómeros de 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 90e) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 20 % en *n*-heptano). El enantiómero (+) (65 mg, 49 %) se aisló en forma de una espuma blanca; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 358,2125 [MH⁺]; enantiómero (+), ~79 % ee; α_D^{20} (MeOH) = +56,9°.

Ejemplo 95

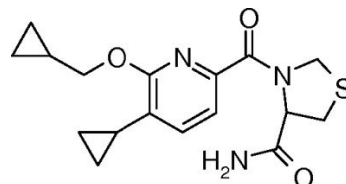
(-)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida

40



Los enantiómeros de 1-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 90e) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 20 % en *n*-heptano). El enantiómero (-) (50 mg, 38 %) se aisló en forma de una espuma blanca; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 358,2133 [MH⁺]; enantiómero (-), ~99,5 % ee; α_D^{20} (MeOH) = -89,0°.

5

Ejemplo 96**3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida**

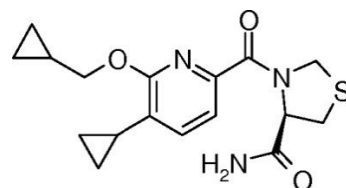
10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 47b, usando ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 100 mg, 429 μ mol) y 4-tiazolidincarboxamida (CAN 103749-87-7, 62,3 mg, 472 μ mol) como materiales de partida y se aisló (114 mg, 77 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 348,1377 [MH⁺].

15

Ejemplo 97**(-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida**

20

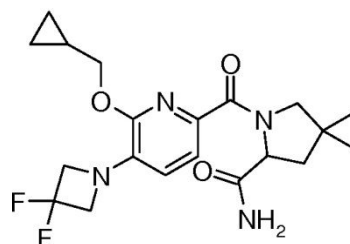


Los enantiómeros de 3-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 96) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 40 % en *n*-heptano). El enantiómero (-) (48 mg, 48 %) se aisló en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 97,9 %, 348,1378 [MH⁺]; enantiómero (-), ~100 % ee.

25

Ejemplo 98**1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida**

30

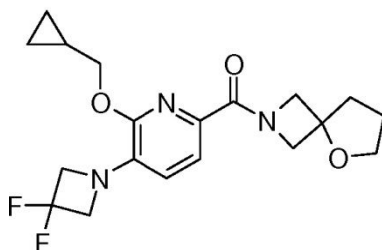


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 90d) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 380,6 [MH⁺].

35

Ejemplo 99**[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona**

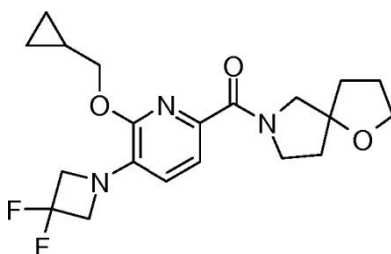
40



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano (CAN 1359656-11-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 380,5 [MH⁺].

Ejemplo 100

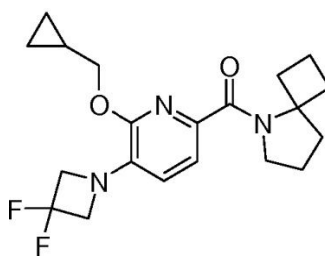
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano (CAN 176-12-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 394,5 [MH⁺].

Ejemplo 101

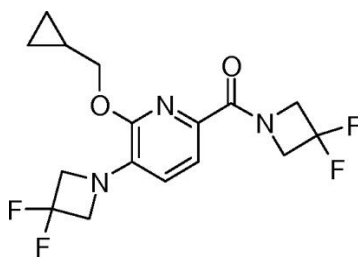
(5-Aza-espiro[3.4]oct-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 5-azaespiro[3.4]octano (CAN 52876-78-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 378,5 [MH⁺].

Ejemplo 102

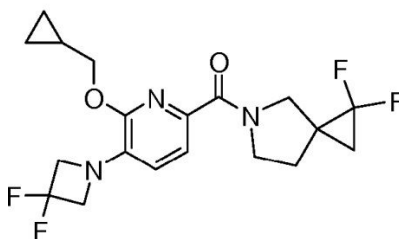
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-metanona



5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 360,4 [MH⁺].

Ejemplo 103

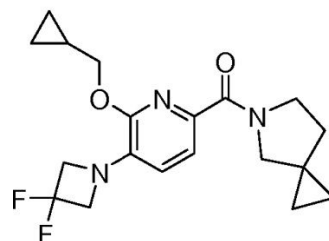
10 **[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(1,1-difluoro-5-aza-espiro[2.4]hept-5-il)-metanona**



15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptano (CAN 1215071-12-7) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 400,5 [MH⁺].

Ejemplo 104

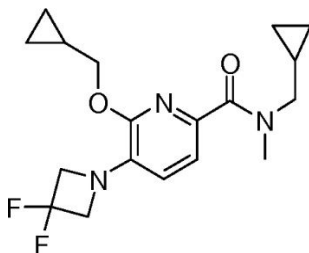
20 **(5-Aza-espiro[2.4]hept-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-metanona**



25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano (CAN 3659-21-0) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 364,5 [MH⁺].

Ejemplo 105

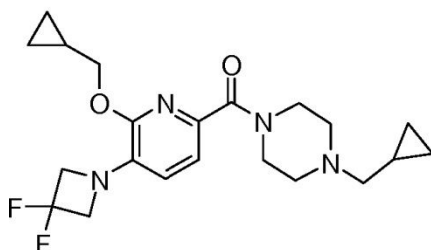
Ciclopropilmetil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 1-ciclopropil-N-metilmetanamina (CAN 77335-18-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 352,4 [MH⁺].

Ejemplo 106

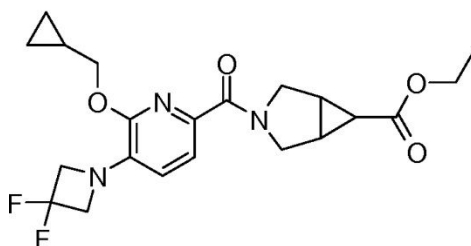
[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 1-ciclopropilmetilpiperazina (CAN 57184-25-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 407,6 [MH⁺].

Ejemplo 107

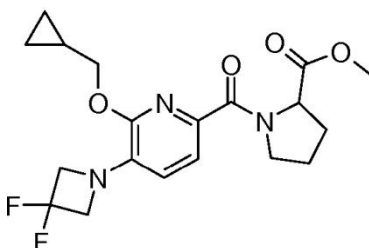
Éster etílico del ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (CAN 179236-79-4) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 422,5 [MH⁺].

Ejemplo 108

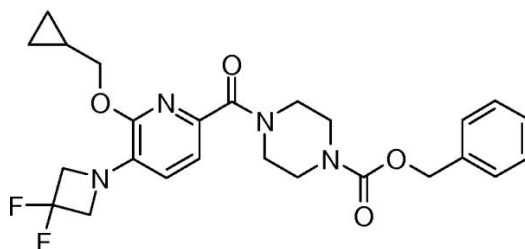
Éster metílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de pirrolidín-2-carboxilato de metilo (CAN 79397-50-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 396,5 [MH⁺].

Ejemplo 109

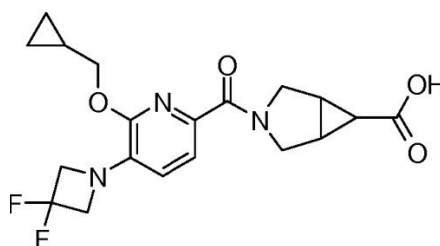
Éster bencílico del ácido 4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-piperazina-1-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con piperazina-1-carboxilato de bencilo (CAN 31166-44-6) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite marrón claro; EM (IE): m/e = 487,5 [MH⁺].

Ejemplo 110

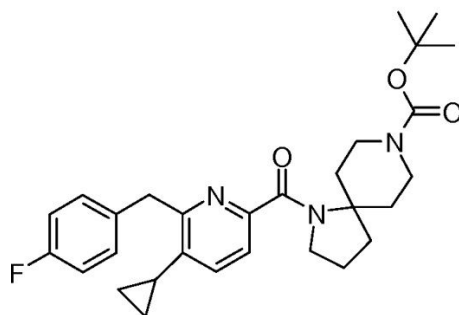
Ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 24, se saponificó éster etílico del ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Ejemplo 107) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 394,5 [MH⁺].

Ejemplo 111

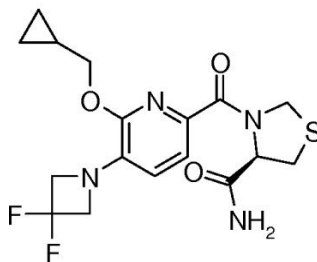
Éster *tert*-butílico del ácido 1-[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 5g) con 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (CAN 937729-06-1) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 494,6 [MH⁺].

Ejemplo 112

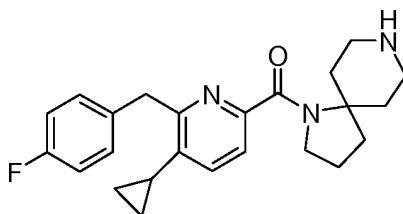
10 (-)-3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida



15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 4-tiazolidincarboxamida (CAN 103749-87-7) en presencia de TBTU y DIEA. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR). El enantiómero (-) se aisló en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 399,4 [MH⁺]; α_D^{20} (DMSO) = -547,6°.

Ejemplo 113

20 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-1-il)-metanona

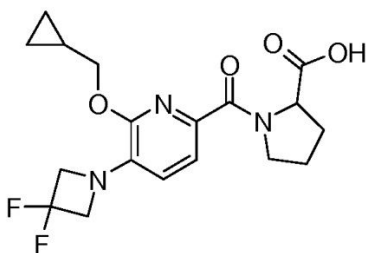


25 Una solución de 1-(5-ciclopropil-6-(4-fluorobencil)picoliniloil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 111, 19 mg, 38,5 μ mol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (43,9 mg, 29,5 μ l, 385 μ mol) en DCM (0,4 ml) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃/hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua con hielo/salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se llevaron a sequedad para dar el compuesto del título (14 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 394,5 [MH⁺].

Ejemplo 114

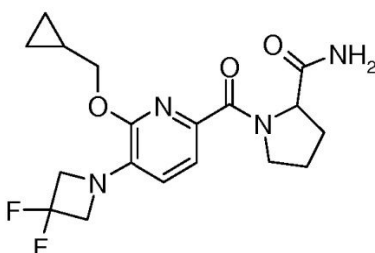
35 1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxamida

a) Ácido 1-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinil)pirrolidina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 24, se saponificó el éster metílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico (Ejemplo 108) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 382,5 [MH⁺].

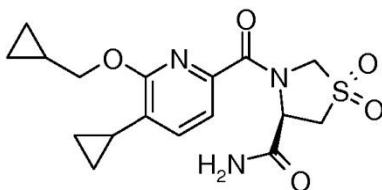
b) 1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxamida



A una solución enfriada con hielo de ácido 1-(6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)picolinil)pirrolidina-2-carboxílico (8,6 mg, 22,6 μmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonildiimidazol (10,2 mg, 63,1 μmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Durante 10 minutos, se burbujeó NH₃ gaseoso a través de la solución y se mantuvo la agitación durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (9 mg, cuant.) en forma de cera incolora; EM (IE): m/e = 381,5 [MH⁺].

Ejemplo 115

(-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidina-4-carboxamida



A una suspensión de (-)-3-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 97, 60 mg, 173 μmol) en DCM (6 ml) se añadió *m*-CPBA (65,6 mg, 380 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico 1 N (3 ml) y la mezcla se secó por filtración sobre ChemElut® y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, DCM/metanol 0-5 %) para dar el compuesto del título (21 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 380,1286 [MH⁺].

Ejemplo 116

(1*S*,4*R*)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1-oxo-1λ⁴-tiazolidina-4-carboxamida o
(1*R*,4*S*)-3-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1-oxo-1λ⁴-tiazolidina-4-carboxamida

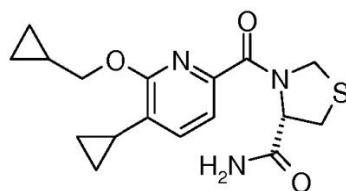


A una suspensión de (-)-3-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 97, 60 mg, 173 μ mol) en DCM (6 ml) se añadió *m*-CPBA (65,6 mg, 380 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico 1 N (3 ml) y la mezcla se secó por filtración sobre ChemElut® y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, DCM/metanol 0-5 %) para dar el compuesto del título (30 mg, 48 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 95,8%, 364,1335 [MH⁺].

Ejemplo 117

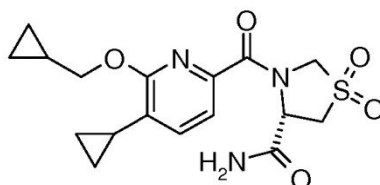
(+)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -tiazolidina-4-carboxamida

a) (+)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida



Los enantiómeros de 3-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 96) se separaron por HPLC quiral (Reprosil Chiral NR, etanol al 40 % en *n*-heptano). El enantiómero (+) (34 mg, 34 %) se aisló en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 348,1380 [MH⁺]; enantiómero (+), ~100 % ee.

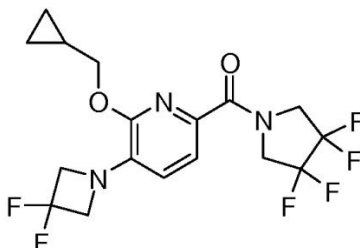
b) (+)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -tiazolidina-4-carboxamida



A una suspensión de (-)-3-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida (60 mg, 173 μ mol) en DCM (6 ml) se añadió *m*-CPBA (65,6 mg, 380 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de hidróxido sódico 1 N (3 ml) y la mezcla se secó por filtración sobre ChemElut® y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, DCM/metanol 0-5 %) para dar el compuesto del título (31 mg, 47 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 99,0%, 380,1279 [MH⁺].

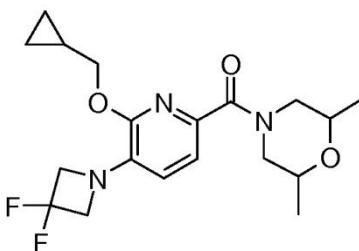
Ejemplo 118

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidín-1-il)-metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (CAN 1810-13-5) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): *m/e* = 410,5 [MH⁺].

Ejemplo 119

[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,6-dimetil-morfolín-4-il)-metanona

- 5 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 2,6-dimetilmorfolina (CAN 141-91-3) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; EM (IE): m/e = 382,5 [MH⁺].

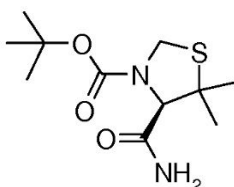
Ejemplo 120

10

(R)-3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxamida

15

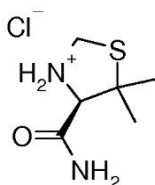
- a) Clorhidrato de (R)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxamida



20

- De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 114b, se convirtió el ácido (R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico (CAN 117918-23-7) en el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; EM (IE): m/e = 260 [M⁺].

- b) Clorhidrato de (R)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxamida

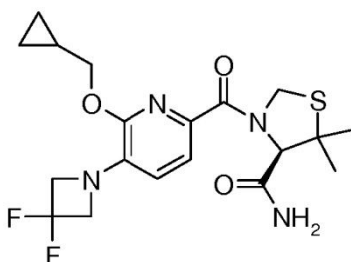


25

- De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 82a, se trató (R)-4-carbamoil-5,5-dimetiltiazolidina-3-carboxilato de (*tert*-butilo con una solución 4 M de HCl en dioxano para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo que fue suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa; EM (IE): m/e = 161,2 [(M-Cl)H⁺].

30

- c) (R)-3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxamida

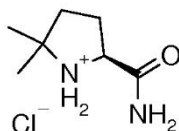


35

- De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (R)-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxamida en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro; EM (IE): m/e = 427,4 [MH⁺].

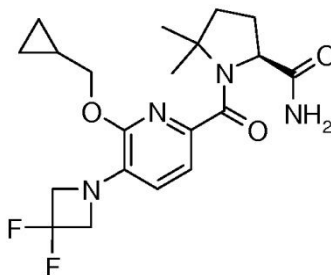
Ejemplo 121**(S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida**

a) Clorhidrato de (S)-5,5-dimetilpirrolidina-2-carboxamida

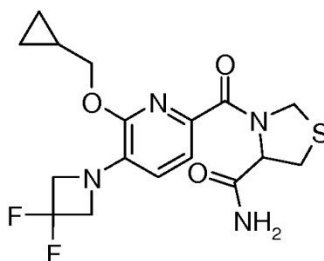


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 82a, se trató (S)-5-carbamoil-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAN 1292838-05-1) con una solución 4 M de HCl en dioxano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro que fue suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa; EM (IE): m/e = 143,2 [(M-Cl)H⁺].

b) (S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida

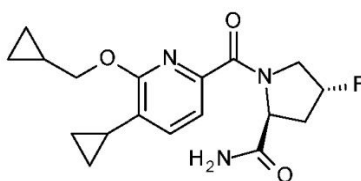


De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con clorhidrato de (S)-5,5-dimetilpirrolidina-2-carboxamida en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de una espuma incolora; EM (IE): m/e = 409,5 [MH⁺].

Ejemplo 122**3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida**

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b) con 4-tiazolidincarboxamida (CAN 103749-87-7) en presencia de TBTU y DIEA para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 399,5 [MH⁺].

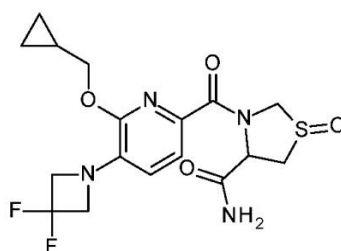
Ejemplo 123**(2S,4R)-1-[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridina-2-carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 50 mg, 214 μmol) con clorhidrato de (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 796884-06-5, 39,8 mg, 236 μmol) para obtener el compuesto del título (54 mg, 73 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 348,1727 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 124

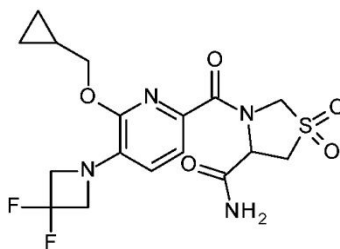
10 **3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1-oxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida**



A una solución de 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 122, 180 mg, 452 μmol) en diclorometano (1,8 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (172 mg, 994 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se vertió sobre tiosulfato sódico/agua con hielo (1 x 15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (metanol/ácido fórmico 95/5) para dar el compuesto del título (9 mg, 5 %) en forma de un sólido amarillo claro; EM (IE): $m/e = 415,4$ $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 125

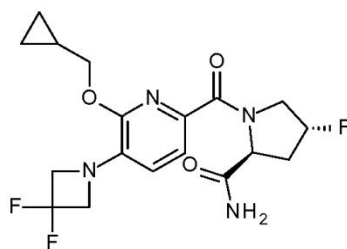
25 **3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida**



A una solución de 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 122, 180 mg, 452 μmol) en diclorometano (1,8 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (172 mg, 994 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se vertió sobre tiosulfato sódico/agua con hielo (1 x 15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (metanol/ácido fórmico 95/5) para dar el compuesto del título (9 mg, 5 %) en forma de un sólido amarillo claro; EM (IE): $m/e = 431,4$ $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 126

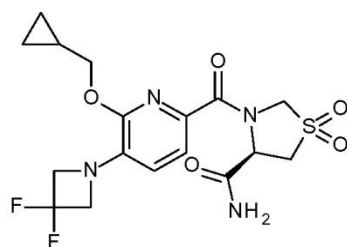
40 **(2S,4R)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida**



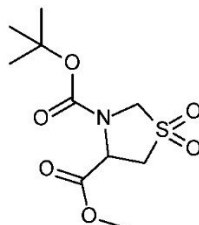
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 25 mg, 87,9 μmol) con clorhidrato de (2S,4R)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 796884-06-5, 17,8 mg, 106 μmol) para obtener el compuesto del título (17 mg, 49 %) en forma de un sólido blanco; EM (IE): m/e = 399,4 [MH^+].

Ejemplo 127

10 (-)-3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

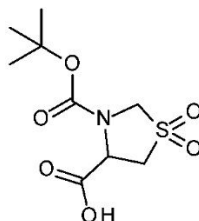


15 a) 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de O3-*tert*-butilo O4-metilo



20 A una solución enfriada con hielo tiazolidina-3,4-dicarboxilato de O3-*tert*-butilo O4-metilo (CAN 63664-10-8, 0,5 g, 2,02 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (698 mg, 4,04 mmol). La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico adicional (349 mg, 2,02 mmol) y se mantuvo la agitación durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo/solución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua con hielo/salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (20 g de gel de sílice, heptano/AcOEt 0-20 % en 120 min) para obtener el compuesto del título (362 mg, 64 %) en forma de un líquido incoloro, EM (ESI): m/e = 180,1 [MH-Boc^+].

30 b) Ácido 3-*tert*-butoxicarbonil-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxílico

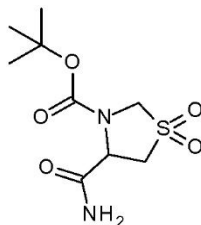


35 Una solución de 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de O3-*tert*-butilo O4-metilo (Ejemplo 127a, 0,35 g, 1,25 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (63,1 mg, 1,5 mmol) en THF (3,5 ml) y agua (1,05 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se

filtraron. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (306 mg, 92 %) en forma de una espuma incolora, EM (ESI): m/e = 264,05 [M-H].

c) 4-Carbamoil-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo

5

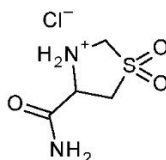


10

A una solución enfriada en hielo de ácido 3-*tert*-butoxicarbonil-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (Ejemplo 127b, 304 mg, 1,15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonildiimidazol (520 mg, 3,21 mmol). Después de 5 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Durante 10 min, se burbujó NH₃ gaseoso a través de la solución mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Se mantuvo la agitación durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre 30 ml de hielo/agua/HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (197 mg, 65 %) en forma de un sólido blanco, EM (ESI) m/e = 263,1 [M-H].

15

d) Clorhidrato de 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



20

A una solución de 4-carbamoil-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 127c, 500 mg, 1,89 mmol) en diclorometano (10,2 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (4,73 ml, 18,9 mmol) enfriada en hielo. La mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La eliminación del disolvente a vacío produjo el compuesto del título (388 mg, cuant.) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, EM (ESI): m/e = 198,99 [M-H].

25

e) (-)-3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

30

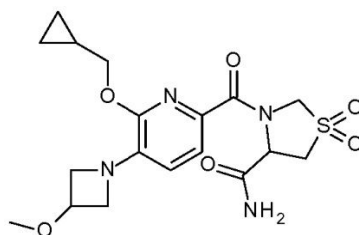
Una solución de ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 200 mg, 704 μmol), clorhidrato de 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 127d, 169 mg, 844 μmol), tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (212 mg, 774 μmol) y DIEA (273 mg, 361 μl, 2,11 mmol) en THF (20 ml) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, se añadió hielo/NaHCO₃ acuoso sat. (75 ml) y EtOAc (75 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (75 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/HCl 0,1 N (75 ml) y hielo/salmuera (75 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar un sólido amarillo que se recrystalizó en EtOAc (3 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC quiral (Reprosil Quiral NR, EtOH/heptano 40 %/60 %) para dar el compuesto del título (63 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro, EM (IE): m/e = 431,3 [MH⁺].

35

Ejemplo 128

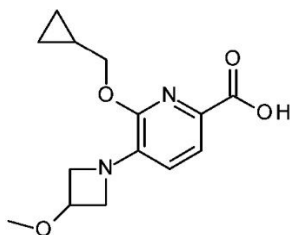
40

3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



45

a) Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridina-2-carboxílico



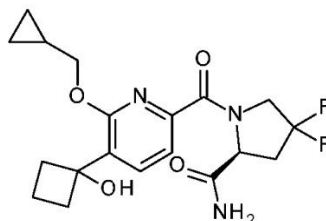
5 A una solución de ácido 5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridina-2-carboxílico (CAN 1415898-37-1, 100 mg, 0,37 mmol) en tolueno (4 ml) se añadieron, bajo una atmósfera de nitrógeno, 3-metoxiazetidina (38 mg, 0,44 mmol), BINAP (23 mg, 0,037 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (240 mg, 0,735 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 2 mediante adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo 1/2 proporcionó el compuesto del título (35 mg, 34 %) en forma de un sólido amarillo, LC-EM: 265,2 [MH⁺].

b) 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 128a, 30 mg, 108 μmol) con clorhidrato de 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 127d, 26,0 mg, 129 μmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 33 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (IE): m/e = 425,5 [MH⁺].

20 Ejemplo 129

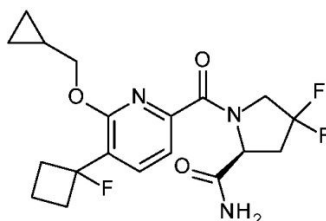
(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida



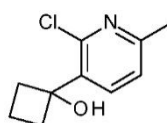
25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carboxílico (CAN 1415899-53-4, 15 mg, 57 μmol) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-51-1, 10,6 mg, 57 μmol) para dar el compuesto del título (6 mg, 21 %) en forma de un aceite amarillo claro, LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 396,1740 [MH⁺].

30 Ejemplo 130

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida



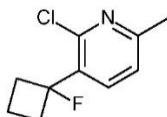
35 a) 1-(2-Cloro-6-metilpiridin-3-il)ciclobutanol



40 Una suspensión de tamiz molecular (4 Å) y 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (CAN 185017-72-5, 5 g, 24,2 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -15 °C. Se añadió una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro

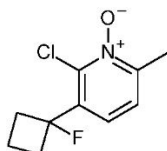
de litio en THF (19,6 ml, 25,4 mmol) durante 30 min. La agitación se mantuvo durante 1 h a -15 °C. Se añadió lentamente ciclobutanona (1,87 g, 2,00 ml, 26,6 mmol). Se mantuvo la agitación durante 2 h a -15 °C y durante 2 h adicionales a 0 °C. Se añadió agua (2,5 ml); la mezcla se concentró a vacío y se vertió sobre una solución acuosa sat. de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua con hielo (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 140 g, heptano/EtOAc 0-40 % en 120 minutos) para dar el compuesto del título (3,33 g, 70 %) en forma de un sólido blanco, EM (ESI): m/e = 198,1 [MH⁺].

b) 2-Cloro-3-(1-fluorociclobutil)-6-metilpiridina



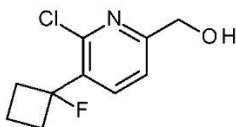
A una solución enfriada con hielo de 1-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)ciclobutanol (Ejemplo 130a, 1 g, 5,06 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,22 g, 1,00 ml, 7,57 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, se vertió sobre agua con hielo/solución acuosa sat. de Na₂CO₃ (35 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua con hielo/salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, heptano/EtOAc 0-10 % en 75 minutos) para dar el compuesto del título (939 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro, EM (ESI): m/e = 200,3 [MH⁺].

c) 1-Óxido de 2-cloro-3-(1-fluorociclobutil)-6-metilpiridina



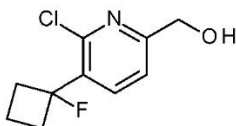
A una solución de 2-cloro-3-(1-fluorociclobutil)-6-metilpiridina (Ejemplo 130b, 100 mg, 501 μmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (173 mg, 1,00 mmol) en 2 porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se vertió sobre una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua con hielo/salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y agua con hielo (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (81 mg, 74 %) en forma de un aceite amarillo, EM (ESI): m/e = 216,3 [MH⁺].

d) (6-Cloro-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-il)metanol



A una solución de 1-óxido de 2-cloro-3-(1-fluorociclobutil)-6-metilpiridina (Ejemplo 130c, 869 mg, 4,03 mmol) en diclorometano (10,9 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,27 g, 840 μl, 6,04 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después del enfriamiento en baño de hielo, se añadió una solución de NaOH 5 N (1 ml) y después se añadió agua con hielo (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua con hielo/salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 50 g, heptano/EtOAc 0-40 % en 120 minutos) para dar el compuesto del título (279 mg, 32 %) en forma de un aceite amarillo claro, EM (ESI): m/e = 216,3 [MH⁺].

e) Ácido 6-cloro-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carboxílico



A una solución de (6-cloro-5-(1-fluorociclobutil)piridin-2-il)metanol (Ejemplo 130d, 50 mg, 232 μmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió bajo una atmósfera de argón tampón fosfato acuoso (pH = 6,7, 0,7 ml) y TEMPO (2,54 mg,

16,2 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 35 °C. Se añadieron simultáneamente una solución de clorito sódico (52,4 mg, 464 μmol) en 150 μl de agua y una solución de hipoclorito de sodio (2,66 mg, 2,19 μl , 4,64 μmol) en 100 μl de agua en un período de 30 minutos. Se mantuvo la agitación a 35 °C durante 20 h. Se añadió agua (40 ml) y solución de NaOH 2 N (8 ml). La mezcla se vertió sobre una solución de Na_2SO_3 enfriada con hielo (1,62 g de Na_2SO_3 en 30 ml de agua) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Bajo refrigeración con hielo, la mezcla se acidificó con 25 ml de una solución de HCl 2 N y se extrajo con una mezcla de 100 ml de EtOAc y 20 ml de THF. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (66 mg, 90 %) en forma de un aceite amarillo, EM (ESI): m/e = 230,4 [MH^+].

10 f) Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carboxílico



15 A una solución de ácido 6-cloro-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 130e, 393 mg, 1,71 mmol) en DMSO (7,86 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (240 mg, 4,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió ciclopropilmetanol (136 mg, 153 μl , 1,88 mmol) y se mantuvo la agitación durante 5 h a 60 °C. Se añadió ciclopropilmetanol adicional (68 mg, 76 μl , 94 mmol); la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/salmuera (100 ml) y se extrajo con TBME (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hielo/salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (20 g de SiO_2 , diclorometano/MeOH al 0-3 % en 75 min) para dar el compuesto del título (65 mg, 31 %) en forma de un aceite incoloro, EM (ESI): m/e = 264,5 [M-H].

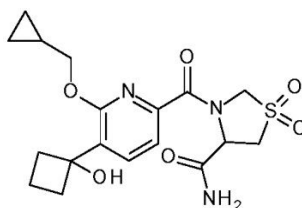
25 g) (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 130f, 20 mg, 49,8 μmol) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-51-1, 11,1 mg, 59,7 μmol) para dar el compuesto del título (18 mg, 91 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (IE): m/e = 398,4 [M-H].

30

Ejemplo 131

3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



35

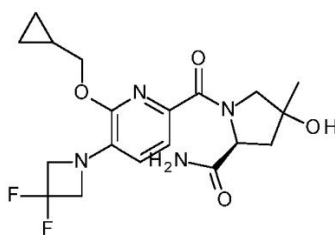
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carboxílico (CAN 1415899-53-4, 50 mg, 190 μmol) con clorhidrato de 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 127d, 45,7 mg, 228 μmol) para dar el compuesto del título (7 mg, 8 %) en forma de un aceite incoloro, EM (IE): m/e = 410,5 [MH^+].

40

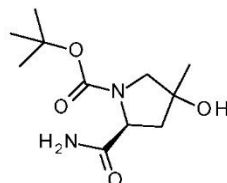
Ejemplo 132

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida

45



a) (2S)-2-Carbamoil-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

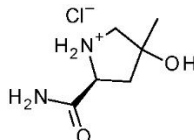


5

Una solución de (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxílico de 1-*terc*-butilo 2-metilo (CAN 1430105-48-8, 50 mg, 193 μmol) en una solución 7 M de NH_3 en metanol (551 μl , 3.86 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó a vacío para obtener el compuesto del título (48 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro, EM (ESI) $m/e = 145,2$ [MH-Boc^+].

10

b) Clorhidrato de (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida



15

Una solución de (2S)-2-carbamoyl-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S)-*terc*-butilo (Ejemplo 132a, 46 mg, 188 μmol) en una solución de HCl 4 M en dioxano (942 μl , 3,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (36 mg, cuant.) en forma de un sólido de color marrón claro, EM (ESI) $m/e = 145,2$ [MH^+].

20

c) (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida

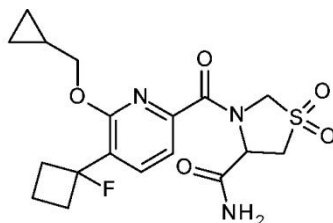
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 47b, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 20 mg, 70,4 μmol) con clorhidrato de (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 132b, 15,3 mg, 84,4 μmol) para obtener el compuesto del título (22 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino; EM (IE): $m/e = 411,5$ [MH^+].

25

Ejemplo 133

30

3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



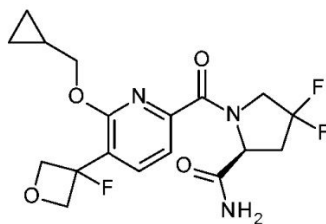
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 130f) con clorhidrato de 1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida (Ejemplo 127d) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, EM (IE): $m/e = 412,13$ [MH^+].

35

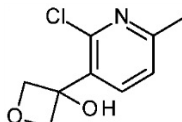
Ejemplo 134

40

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida

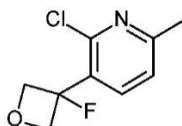


5 a) 3-(2-Cloro-6-metilpiridin-3-il)oxetan-3-ol



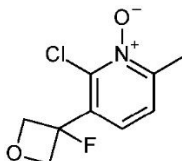
10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 130a, se hizo reaccionar 3-bromo-2-cloro-6-metilpiridina (CAN 185017-72-5, 5 g, 24,2 mmol) con oxetan-3-ona (CAN 6704-31-0, 1,75 g, 1,42 ml, 24,2 mmol) para dar el compuesto del título (3,42 g, 71 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): m/e = 200,5 [MH⁺].

b) 2-Cloro-3-(3-fluorooxetan-3-il)-6-metilpiridina



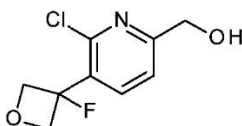
15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 130b, se hizo reaccionar 3-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)oxetan-3-ol (Ejemplo 134a, 1,5 g, 7,51 mmol) con trifluoruro de dietilaminoazufre para obtener el compuesto del título (850 mg, 56 %) en forma de un líquido incoloro, EM (ESI): m/e = 202,1 [MH⁺].

20 c) 1-Óxido de 2-cloro-3-(3-fluorooxetan-3-il)-6-metilpiridina



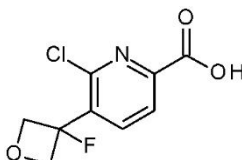
25 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 130c, se oxidó 2-cloro-3-(3-fluorooxetan-3-il)-6-metilpiridina (Ejemplo 134b, 850 mg, 4,22 mmol) para dar el compuesto del título (875 mg, 95 %) en forma de un sólido de color marrón claro, EM (ESI): m/e = 218,4 [MH⁺].

d) (6-Cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il)metanol



30 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 130d se reordenó 1-óxido de 2-cloro-3-(3-fluorooxetan-3-il)-6-metilpiridina (Ejemplo 134c, 870 mg, 4 mmol) para dar el compuesto del título (154 mg, 18 %) en forma de un líquido incoloro, EM (ESI): m/e = 218,4 [MH⁺].

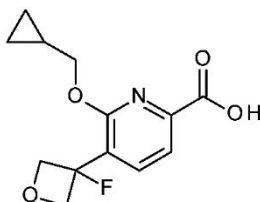
35 e) Ácido 6-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carboxílico



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 130e) se oxidó (6-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il)metanol (Ejemplo 134d, 154 mg, 708 μmol) para obtener el compuesto del título (66 mg, 40 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): $m/e = 232,1$ [MH^+].

5

f) Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carboxílico



10 Se disolvieron ácido 6-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 134e, 44 mg, 190 μmol) y ciclopropilmetanol (CAN 2516-33-8, 17,8 mg, 20,0 μl , 247 μmol) en DMF (1,32 ml). Se añadió una solución de 2-metilpropan-2-olato sódico (42,0 mg, 437 μmol) en THF (800 μl) y la mezcla se calentó durante 3 h a 50 $^{\circ}\text{C}$ y durante 3 h adicionales a 70 $^{\circ}\text{C}$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina (2 mm de SiO_2 , diclorometano/MeOH 19:1, elución con EtOAc) para dar el compuesto del título (11 mg, 22 mg) en forma de un aceite incoloro, EM (ESI) $m/e = 268,2$ [MH^+].

15

g) (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida

20

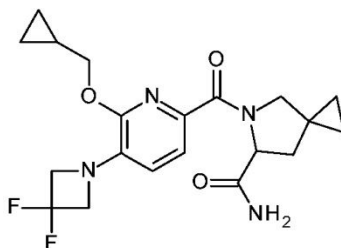
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e), se hizo reaccionar ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 134f, 25 mg, 93,5 μmol) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-51-1, 20,9 mg, 112 μmol) para dar el compuesto del título (20 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro, EM (IE): $m/e = 400,2$ [MH^+].

25

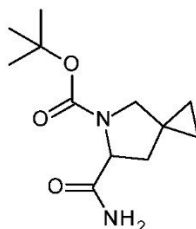
Ejemplo 135

5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

30



a) 6-Carbamoil-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo

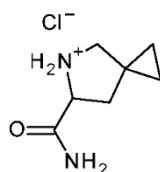


35

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127c), se condensó ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxílico (CAN 1454843-77-6, 112 mg, 464 μmol) con amoniaco para dar el compuesto del título (87 mg, 78 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): $m/e = 240,0$ [M^+].

40

b) Clorhidrato de 5-azaespiro [2.4]heptano-6-carboxamida



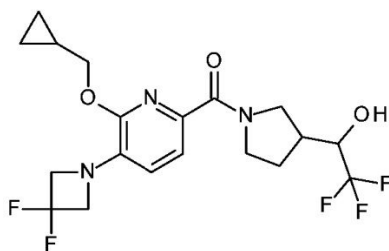
De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 132b, se desprotegió 6-carbamoil-5-azaespiro [2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 135a, 65 mg, 270 μ mol) para dar el compuesto del título (55 mg, cuant.) en forma de un sólido amarillo claro, LC-EM (área de pico UV, ESI): 100 %, 141,1023 [MH⁺].

c) 5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 18,6 mg, 106 μ mol) con clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (Ejemplo 135b, 18,6 mg, 106 μ mol) para obtener el compuesto del título (16 mg, 56 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): m/e = 407,3 [MH⁺].

Ejemplo 136

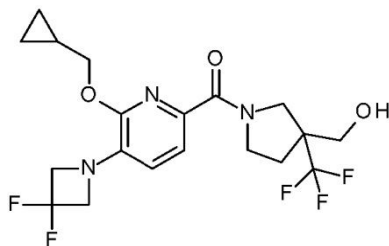
[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil]pirrolidin-1-il]metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 20 mg, 70,4 μ mol) con clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(pirrolidin-3-il)etanol (CAN de la base libre correspondiente: 943906-23-8, 14,5 mg, 70,4 μ mol) para obtener el compuesto del título (14 mg, 46 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): m/e = 436,4 [MH⁺].

Ejemplo 137

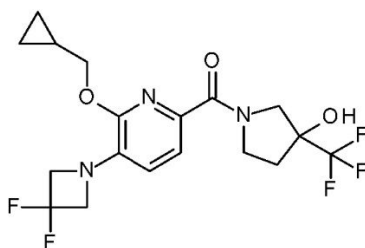
[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 20 mg, 70,4 μ mol) con clorhidrato de (3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metanol (CAN 1260812-78-9, 17,4 mg, 84,4 μ mol) para obtener el compuesto del título (11 mg, 36 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): m/e = 436,4 [MH⁺].

Ejemplo 138

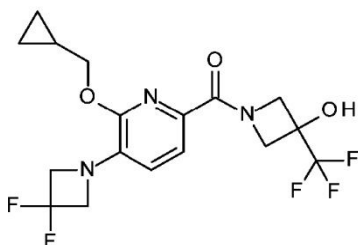
[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 40 mg, 141 μmol) con clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (CAN 1334147-81-7, 32,4 mg, 169 μmol) para obtener el compuesto del título (28 mg, 47 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (IE): m/e = 422,3 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 139

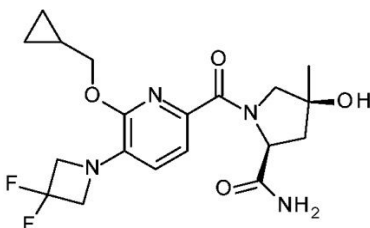
10 **[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 40 mg, 141 μmol) con clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (CAN 848192-96-1, 30,0 mg, 169 μmol) para obtener el compuesto del título (32 mg, 56 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (IE) : m/e = 408,3 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 140

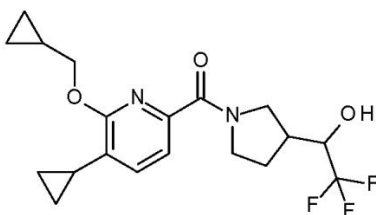
20 **(+)-(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 50 mg, 176 μmol) con clorhidrato de (2S)-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 132b, 39,7 mg, 176 μmol) y se purificó por HPLC quiral para obtener el compuesto del título (8 mg, 10 %) en forma de un sólido blanco; LC-EM (área de pico UV, ESI): 93 %, 411,1854 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 141

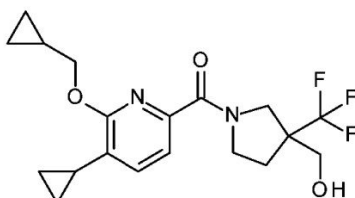
35 **[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)pirrolidin-1-il]metanona**



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 20 mg, 85,7 μmol) con clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(pirrolidin-3-il)etanol (CAN de la base libre correspondiente: 943906-23-8, 21,2 mg, 103 μmol) para obtener el compuesto del título (16 mg, 49 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): m/e = 385,3 [MH⁺].

Ejemplo 142

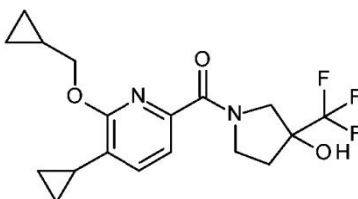
[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 20 mg, 85,7 μmol) con clorhidrato de (3-(trifluorometil)pirrolidin-3-il)metanol (CAN 1260812-78-9, 21,2 mg, 103 μmol) para obtener el compuesto del título (12 mg, 36 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): m/e = 385,3 [MH⁺].

Ejemplo 143

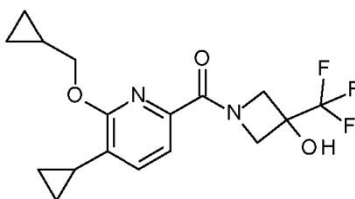
[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 20 mg, 85,7 μmol) con clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (CAN 1334147-81-7, 19,7 mg, 103 μmol) para obtener el compuesto del título (15 mg, 47 %) en forma de un líquido incoloro, EM (IE): m/e = 371,3 [MH⁺].

Ejemplo 144

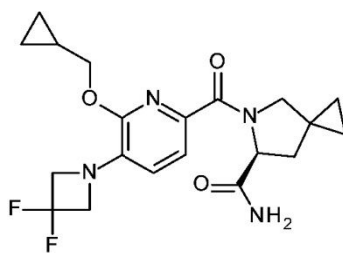
[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 3c, 20 mg, 85,7 μmol) con clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol (CAN 848192-96-1, 18,3 mg, 103 μmol) para obtener el compuesto del título (7 mg, 23 %) en forma de un aceite incoloro, EM (IE): m/e = 357,3 [MH⁺].

Ejemplo 145

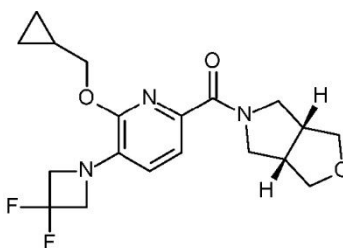
(6S)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 50 mg, 176 μmol) con clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (Ejemplo 135b, 37,3 mg, 211 μmol) y se purificó por HPLC quiral para obtener el compuesto del título (12 mg, 17 %) en forma de un aceite incoloro, EM (IE): $m/e = 407,3$ [MH^+].

Ejemplo 146

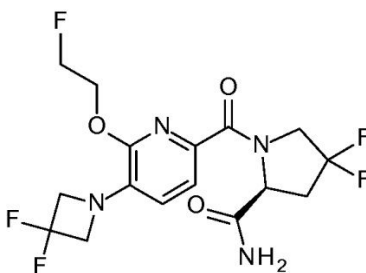
10 [(3aR,6aS)-1,3,3a,4,6,6a-Hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridín-2-il]metanona



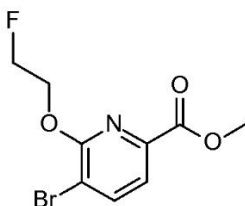
15 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 30 mg, 106 μmol) con clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (CAN 57710-36-8, 15,8 mg, 106 μmol) para obtener el compuesto del título (22 mg, 55 %) en forma de un sólido blanco, EM (IE): $m/e = 380,8$ [MH^+].

20 Ejemplo 147

(2S)-1-[5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridína-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidína-2-carboxamida



25 a) 5-Bromo-6-(2-fluoroetoxi)piridína-2-carboxilato de metilo

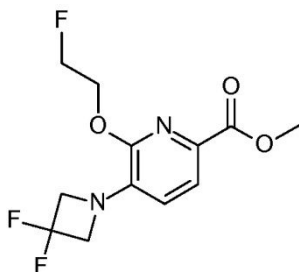


30 A una solución de 5-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo (CAN 1214353-79-3, 1 g, 3,99 mmol) y 2-fluoroetanol (CAN 371-62-0, 332 mg, 300 μl , 5,19 mmol) en DMF (6,67 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato de litio (4,17 ml, 9,18 mmol) en un intervalo de 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (5 ml) y HCl 2 N (5 ml). La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad.

35

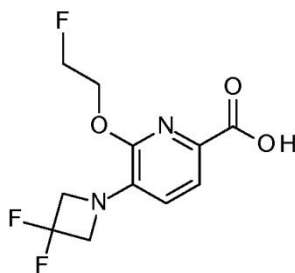
El producto en bruto se purificó por cromatografía flash (50 g de SiO₂, heptano/0-30 % de EtOAc en 120 minutos) para dar el compuesto del título (132 mg, 12 %) en forma de un sólido de color marrón claro, EM (ESI): m/e = 278,0 [MH⁺].

- 5 b) 5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carboxilato de metilo



10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 5-bromo-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 147a, 130 mg, 467 μmol) con clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAN 288315-03-7, 66,6 mg, 514 μmol) en presencia de acetato de paladio(II), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y carbonato de cesio para dar el compuesto del título (73 mg, 54 %) en forma de un sólido amarillo claro, EM (ESI): m/e = 291,1 [MH⁺].

- 15 b) Ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carboxílico



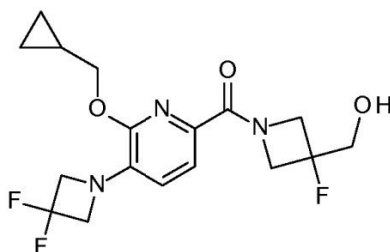
20 Una solución de 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 147b, 73 mg, 252 μmol) e hidrato de hidróxido de litio (12,7 mg, 302 μmol) en tetrahidrofurano (500 μl) y agua (50,0 μl) se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (69 mg, cuant.) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): m/e = 277,1 [MH⁺].

- 25 d) (2S)-1-[5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida

30 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carboxílico (Ejemplo 147c, 25 mg, 90,5 μmol) con clorhidrato de (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (CAN 426844-51-1, 20,3 mg, 109 μmol) para obtener el compuesto del título (16 mg, 43 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): m/e = 409,1304 [MH⁺].

Ejemplo 148

- 35 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-piridil]-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il]metanona



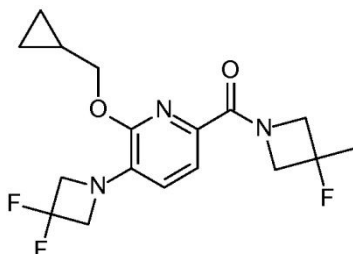
40 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 20 mg, 70,4 μmol) con (3-fluoroazetidín-3-il)metanol

(CAN 1268520-93-9, 8,87 mg, 84,4 μmol) para obtener el compuesto del título (11 mg, 42 %) en forma de un líquido incoloro, EM (ESI): $m/e = 372,2$ [MH^+].

Ejemplo 149

5

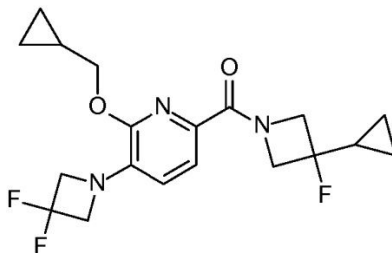
[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-piridil]-(3-fluoro-3-metil-azetidín-1-il)metanona



10 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 20 mg, 70,4 μmol) con clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (CAN 1427379-42-7, 10,6 mg, 84,4 μmol) para obtener el compuesto del título (6 mg, 24 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): $m/e = 356,2$ [MH^+].

15 Ejemplo 150

(3-Ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-il)-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridín-2-il]metanona



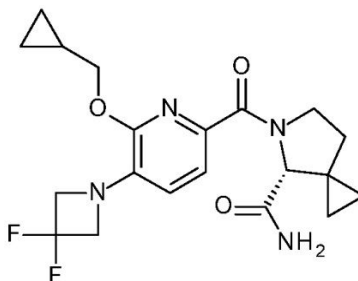
20 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 20 mg, 70,4 μmol) con clorhidrato de 3-ciclopropil-3-fluoroazetidina (CAN 936548-77-5, 12,8 mg, 84,4 μmol) para obtener el compuesto del título (8 mg, 30 %) en forma de un líquido incoloro, EM (ESI): $m/e = 382,3$ [MH^+].

25

Ejemplo 151

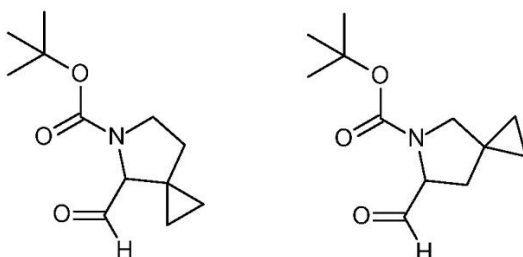
(-)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida

30



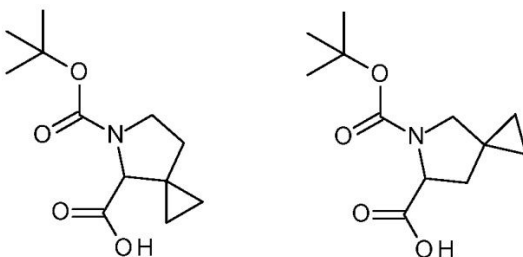
a) 4-Formil-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo y 4-etil-2-formil-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

35



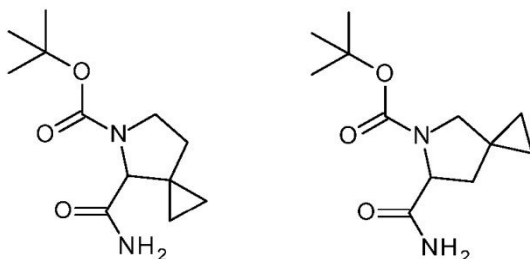
5 A una solución de 5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo (CAN 1026796-26-8, 240 mg, 1,22 mmol) en THF (9,6 ml) se añadió una solución de *s*-butil-litio en ciclohexano (1,13 ml, 1,58 mmol) durante 5 min a -30 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió DMF (177 mg, 188 μ l, 2,43 mmol) y se mantuvo la agitación durante 10 min a -30 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/solución saturada de NH₄Cl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (2 mm SiO₂, heptano/EtOAc 4:1, elución con EtOAc) para dar los compuestos del título (145 mg, 53 %) en forma de un líquido incoloro, EM (ESI) m/e = 126,1 [MH-Boc⁺].

15 b) Ácido 5-*tert*-butoxicarbonil-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxílico y ácido 1-*tert*-butoxicarbonil-4-etil-4-metil-pirrolidina-2-carboxílico



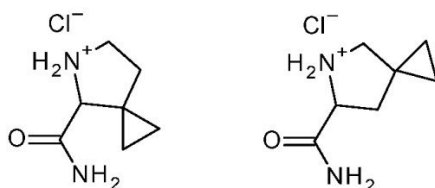
20 Una mezcla de 4-formil-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo y 4-etil-2-formil-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 151a, 142 mg, 630 μ mol) se disolvió en *t*-BuOH (3,69 ml) y 2-metil-2-buteno (1,99 ml). Se añadió una solución de clorito de sodio (114 mg, 1,26 mmol) y dihidrato de dihidrogenofosfato sódico (151 mg, 1,26 mmol) en agua (568 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml). El pH se ajustó a 3-4 mediante adición gota a gota de HCl 2 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se vertió sobre hielo/salmuera/NaOH 1 M (20 ml) y se extrajo con *t*BuOMe (2 x 25 ml). La fase acuosa se acidificó con agua con hielo/HCl 1 M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para obtener los compuestos del título (155 mg, cuant.) en forma de un aceite incoloro.

30 c) 4-Carbamoil-5-azaespiro [2.4]heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo y 2-carbamoil-4-etil-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



35 De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127c, se condensó una mezcla de ácido 5-*tert*-butoxicarbonil-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxílico y ácido 1-*tert*-butoxicarbonil-4-etil-4-metilpirrolidina-2-carboxílico (Ejemplo 151b, 152 mg, 630 μ mol) con amoníaco para dar los compuestos del título (118 mg, 78 %) en forma de amorfos blanquecinos, EM (IE) m/e = 141,1 [MH-Boc⁺].

40 d) Clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida y clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida



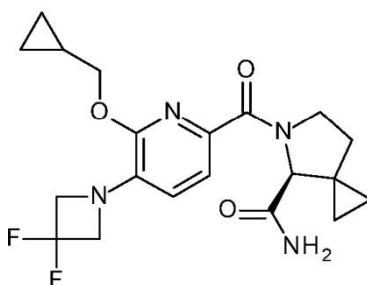
Una mezcla de 4-carbamoyl-5-azaespiro[2.4] heptano-5-carboxilato de *tert*-butilo y 2-carbamoyl-4-etil-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 151c, 115 mg, 479 μ mol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en dioxano (2,39 ml, 9,55 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La eliminación del disolvente a vacío dio los compuestos del título (115 mg, cuant.) en forma de aceite amarillo claro.

e) (-)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida

De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 80 mg, 281 μ mol) con una mezcla de clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida y clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (Ejemplo 151d, 59,7 mg, 338 μ mol) para obtener, después de HPLC quiral preparativa, el compuesto del título (10 mg, 9 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): m/e = 407.3 [MH⁺].

Ejemplo 152

(+)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida



De manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 127e, se hizo reaccionar ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico (Ejemplo 1b, 80 mg, 281 μ mol) con una mezcla de clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida y clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (Ejemplo 151d, 59,7 mg, 338 μ mol) para obtener, después de HPLC quiral preparativa, el compuesto del título (22 mg, 19 %) en forma de un sólido blanquecino, EM (ESI): m/e = 407.3 [MH⁺].

Ejemplo 153

Pruebas farmacológicas

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo a fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Ensayo de unión a radioligando

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, MgCl₂ 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, MgCl₂ 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 polietilimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/B, Packard). La radioactividad unida se analizó para K_i 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 μ M, más en particular de 1 nM a 3 μ M y lo más particularmente de 1 nM a 100 nM.

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 intercambiaó con tampón bicarbonato Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubó a 30 °C durante 30 min. Se añadieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incubó durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detección cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics), el ensayo se detuvo mediante la adición 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 detección (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 excitación. La placa se mide dos veces con la excitación a 355 nm y a una emisión con un retraso de 100 ns y una entrada de 100 ns, tiempo de exposición total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. La señal de FRET se calcula como sigue: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) con P = Ru730-B730/Ru645-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 tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de AMPc se determina a partir de la función de una curva estándar 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 invención son agonistas de CB2 con CE₅₀ por debajo de 0,5 µM y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Los compuestos particulares de la invención 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 100 veces.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE₅₀ humana en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente:

30

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [µM]	CE ₅₀ CB1 humano [µM]	Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano [µM]	CE ₅₀ CB1 humano [µM]
1	0,0046	>10	77	0,1942	>10
2	0,2969	>10	78	0,0012	>10
3	0,0072	>10	79	0,5188	>10
4	0,0085	>10	80	0,3415	>10
5	0,0008	0,2681	81	0,6525	>10
6	0,1056	>10	82	0,3556	>10
7	0,0006	0,2923	83	0,7595	>10
8	0,0126	>10	84	0,0189	>10
9	0,0038	>10	85	0,0854	>10
10	0,6615	>10	86	0,0727	>10
11	0,3643	>10	87	0,768	>10
12	0,1335	>10	88	0,1802	>10
13	0,1188	>10	89	0,3184	>10
14	0,0073	>10	90	0,0148	>10
15	0,2488	>10	91	0,8929	>10
16	0,008	>10	92	0,1008	>10
17	0,0052	>10	93	0,3269	>10
18	0,0006	>10	94	0,0802	>10
19	0,8556	>10	95	0,0104	>10
20	0,0053	>10	96	0,1034	>10
21	0,0028	>10	97	0,0723	>10
22	0,025	>10	98	0,0066	>10
23	0,0058	>10	99	0,3052	>10
24	0,3397	>10	100	0,0208	>10
25	0,037	>10	101	0,0049	>10
26	0,3055	>10	102	0,1806	>10
27	0,7736	>10	103	0,0048	>10
28	0,4143	>10	104	0,0074	>10
29	0,4138	>10	105	0,218	>10
30	0,0345	>10	106	0,1229	>10
31	0,0821	>10	107	0,7574	>10
32	0,2559	>10	108	0,1556	>10

ES 2 643 058 T3

33	0,0554	>10	109	0,3604	>10
34	0,0911	>10	110	0,3855	>10
35	0,1834	>10	111	0,008	2,7772
36	0,2257	>10	112	0,0198	>10
37	0,3644	>10	113	0,212	>10
38	0,2124	>10	114	0,4732	>10
39	0,1422	>10	115	0,0072	>10
40	0,0818	>10	116	0,6715	>10
41	0,9659	>10	117	0,4851	>10
42	0,009	>10	118	0,0132	>10
43	0,0349	>10	119	0,5991	>10
44	0,0031	0,408	120	0,042	>10
45	0,0068	>10	121	0,112	>10
46	0,3596	>10	122	0,05	>10
47	0,1131	>10	123	0,0584	>10
48	0,108	>10	124	0,0526	>10
49	0,1386	>10	125	0,0095	>10
50	0,2374	>10	126	0,04	>10
51	0,7888	>10	127	0,0034	>10
52	0,6454	>10	128	0,0302	>10
53	0,0037	>10	129	0,0758	>10
54	0,4621	>10	130	0,0023	>10
55	0,0554	>10	131	0,0625	>10
56	0,0369	>10	132	0,0301	>10
57	0,0018	>10	133	0,0102	>10
58	0,5937	>10	134	0,0522	>10
59	0,0142	>10	135	0,0156	>10
60	0,003075	>10	136	0,0329	>10
61	0,3912	>10	137	0,0538	>10
62	0,0091	>10	138	0,0835	>10
63	0,198	>10	139	0,042	>10
64	0,0405	>10	140	0,0406	>10
65	0,1001	>10	141	0,2619	>10
66	0,0056	>10	142	0,0263	>10
67	0,3676	>10	143	0,0878	>10
68	0,0027	>10	144	0,073	>10
69	1,0416	>10	145	0,3562	>10
70	0,1037	>10	146	0,1673	>10
71	0,4435	>10	147	1,167	>10
72	0,664	>10	148	0,451	>10
73	0,6365	>10	149	0,079	>10
74	0,0115	>10	150	0,008	>10
75	0,0162	>10	151	0,818	>10
76	0,0002	0,1673	152	0,338	>10

Ejemplo A

5 Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
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:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	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 proporcionar 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

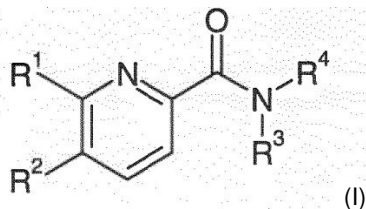
ES 2 643 058 T3

Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml
----------------------------------	--------------

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

10 R^1 es cicloalquilalcoxi, halofenilo, tetrahidrofuranilalcoxi, halofenilalquilo, haloalquiloxi, alquilsulfonilo, tetrahidropiranilalcoxi o halógeno;

R^2 es alquilo, pirrolidinilo, cicloalquilo, haloazetidínilo, haloalquilo, cicloalquilalcoxi, haloalquiloxi, halocicloalquilo, hidrocicloalquilo o halooxetanilo;

15 uno de R^3 y R^4 es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o hidroxialquilo y el otro es alquilo, alquiloalquilo, (haloazetidínilo)(cicloalquiloxi)piridinilcarboniloxialquilo, haloalquilcicloalquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilaminocarbonilalquilo, (alquiloxadiazolilo)(cicloalquilalquilo)alquilo, (alquiloxadiazolilo)(cicloalquil)alquilo, piridazinilalquilo, aminocarbonilalquilo, alquiloxadiazolilalquilo, alquiltetrazolilalquilo, formilo, fenilo, dialquilpirazolilo, alquilcarbonilpiperidinilo o cicloalquilalquilo;

20 o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido;

25 en el que el heterociclilo es 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo, oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, 2-oxa-5-aza-espiro[3]octilo, piperidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, imidazolidinilo, 4-aza-espiro[2.4]heptilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, hexahidro-furo[2,3-c]pirrolilo, 2-tia-6-aza-espiro[3.3]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, 1-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonilo, 5-oxa-2-aza-espiro[3.4]octilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, azetidínilo, 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo o 5-aza-espiro[2.4]heptilo, 1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrolilo; y

35 en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, oxo, hidroxilo, carboxilo, alquilcarbonilamino, alquiloalquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, halógeno, fenilalquilo, fenilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilalquilo, fenilalcoxycarbonilo, cicloalquilo, halohidroxialquilo y haloalquilo;

a condición de que R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, no formen piperidinilo no sustituido, tiomorfolinilo no sustituido o hidroxialquilpirrolidinilo;

40 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es cicloalquilalcoxi, tetrahidrofuranilalcoxi, alquilsulfonilo o halofenilalquilo.

45 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es ciclopropilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, isobutilsulfonilo o fluorofenilmetilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es haloazetidínilo, cicloalquilo o halocicloalquilo.

50 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 es difluoroazetidínilo, ciclopropilo o fluorociclobutilo.

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 alquilo y el otro es alquilo o haloalquilcicloalquilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de R^3 y R^4 es metilo y el otro es *tert*-butilo o trifluorometilciclopropilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo es oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 4-aza-espiro[2,4]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, 5-aza-espiro[2,4]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, tiazolidinilo o 5-aza-espiro[2,4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, hidroxialquilo, halógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, oxo o hidroxilo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterociclilo o heterociclilo sustituido, en el que heterociclilo es oxazolidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 4-aza-espiro[2,4]heptilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, 5-aza-espiro[2,4]heptilo, 1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, tiazolidinilo o 5-aza-espiro[2,4]heptilo, y en el que el heterociclilo sustituido es heterociclilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, hidroximetilo, fluoro, aminocarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, oxo o hidroxilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman dimetiloxazolidinilo, dimetilmorfolinilo, dimetilpirrolidinilo, trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]octilo, (hidroximetil)(difluoro)pirrolidinilo, 4-aza-espiro[2,4]heptilo, (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo, 2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]heptilo, (aminocarbonil)(dimetil)pirrolidinilo, 5-aza-espiro[3.4]octilo, difluoro-5-aza-espiro[2,4]heptilo, 5-aza-espiro[2,4]heptilo, *terc*-butoxicarbonil-1,8-diaza-espiro[4.5]decilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-16-tiazolidinilo, aminocarbonil-1,1-dioxo-1,3-tiazolidinilo, (aminocarbonil)(metil)(hidroxil)pirrolidinilo o (aminocarbonil)-5-aza-espiro[2,4]heptilo;
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionado entre
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- Dimetilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carboxílico;
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-carboxílico;
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carboxílico;
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridina-2-carboxílico;
- terc*-Butil-etil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- Diisopropilamida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- (2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)metanona;
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 6-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- Metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (2-Hidroxil-1,1-dimetil-etil)-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- terc*-Butil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;

- Etil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- Bencil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 5 Éster etílico del ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;
- Ácido {*tert*-butil-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;
- 10 Bencil-*tert*-butil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- tert*-Butil-metilcarbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 15 *tert*-Butil-dimetilcarbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 4-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3,3-dimetil-piperazin-2-ona;
- 4-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3,3-dietil-piperazin-2-ona;
- 20 [5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- 25 [(S)-2-Ciclopropil-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [Ciclopropil-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-metil]-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico;
- 30 (+)-Metil-(3-metil-1-piridazin-3-il-butyl)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- tert*-Butil-carbamoilmetil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 35 *tert*-Butil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 40 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(2-oxa-5-aza-espiro[3.4]oct-5-il)-metanona;
- Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 45 *tert*-Butil-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- N-{1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida;
- 50 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- 55 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona
- 60 (6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (6-Ciclopropilmetoxi-5-trifluorometoxi-piridin-2-il)-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- (6-Cloro-5-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-(4,4-dimetil-oxazolidin-3-il)-metanona;
- 65 (1-Acetil-piperidin-4-il)-ciclopropil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-

- carboxílico;
- 6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-formil-N-metilpiridina-2-carboxamida;
- 5 Metil-fenil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
- 10 (1,4-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(2,2-dimetil-morfolín-4-il)-metanona;
- 15 (R)-2-*tert*-Butil-1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-metilimidazolidín-4-ona;
- (4-Aza-espiro[2.4]hept-4-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-metanona;
- 3-{1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-piperidín-4-il}-5,5-dimetil-pirrolidín-2-ona;
- 20 (1S,4R)-2-Aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-metanona;
- (S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- 25 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(4-hidroxil-4-metil-piperidín-1-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(1S,4S)-2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- 30 ((1S,4S)-5-Bencil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(2-metil-3-fenil-piperidín-1-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- 35 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(4-hidroxil-2,2-dimetil-piperidín-1-il)-metanona;
- Éster etílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-2-fenil-piperidina-3-carboxílico;
- 40 (S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- 45 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(hexahidro-furo[2,3-c]pirrol-5-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-2-il]-(2,2-dioxo-2λ6-tia-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
- tert*-Butil-(2-carbamoil-etil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 50 (S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxamida;
- Éster *tert*-butílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
- 55 (S)-1-[5-Ciclopropil-6-[(R,S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metoxi]-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-1-[5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- 60 (+)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- (-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4-hidroxil-pirrolidina-2-carboxamida;
- 65 (2S,4S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4-fluoro-pirrolidina-2-carboxamida;

- Ciclopropil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 5 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3-hidroxi-1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(7-hidroxi-5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
- 10 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1R,5S)-3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-metanona;
- (R)-1-[5-Ciclopropil-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- 15 1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida;
- 4-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida;
- 20 1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- (+)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida;
- (-)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxamida;
- 25 (-)-4-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiomorfolina-3-carboxamida;
- (+)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- 30 (-)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- 3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida;
- (-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-tiazolidina-4-carboxamida;
- 35 1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-metanona;
- 40 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-metanona;
- (5-Aza-espiro[3.4]oct-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-metanona;
- 45 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-difluoro-5-aza-espiro[2.4]hept-5-il)-metanona;
- (5-Aza-espiro[2.4]hept-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- 50 Ciclopropilmetil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4-ciclopropilmetil-piperazín-1-il)-metanona;
- Éster etílico del ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-3-aza-
- 55 biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 1-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- Éster bencílico del ácido 4-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-piperazina-1-
- 60 carboxílico;
- Ácido 3-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico;
- Éster *terc*-butílico del ácido 1-[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-
- 65 carboxílico;

- (-)-3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida;
 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(1,8-diaza-espiro[4.5]dec-1-il)-metanona;
- 5 (-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxamida;
 (-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ6-tiazolidina-4-carboxamida;
 (1S,4R)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1-oxo-1λ4-tiazolidina-4-carboxamida;
 10 (1R,4S)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1-oxo-1λ4-tiazolidina-4-carboxamida;
 (+)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ6-tiazolidina-4-carboxamida;
- 15 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidina-1-il)-metanona;
 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-2-il]-(2,6-dimetil-morfolina-4-il)-metanona;
 (R)-3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-tiazolidina-4-carboxamida;
 20 (S)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridina-2-carbonil]-5,5-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
 3-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridina-2-carbonil]-tiazolidina-4-carboxamida;
- 25 (2S,4R)-1-[5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridina-2-carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-1-oxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 30 (2S,4R)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
 (-)-3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- 35 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-metoxiazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-idroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
 40 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-idroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-4-idroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- 45 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
 5- [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
- 50 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-il]-[3-(2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)pirrolidina-1-il]metanona;
 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-il]-[3-(idroximetil)-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]metanona;
- 55 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-il]-[3-idroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]metanona;
 [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-2-il]-[3-idroxi-3-(trifluorometil)azetidina-1-il]metanona;
- 60 (+)-(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina-2-carbonil]-4-idroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida;
 [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-(2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)pirrolidina-1-il]metanona;
- 65 [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-(idroximetil)-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]metanona
 [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-idroxi-3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]metanona;

- [5-Ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidín-1-il]metanona;
- 5 (6S)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
- [(3aR,6aS)-1,3,3a,4,6,6a-Hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]metanona;
- 10 (2S)-1-[5-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-piridil]-[3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il]metanona;
- [6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-piridil]-[3-fluoro-3-metil-azetidín-1-il]metanona;
- 15 (3-Ciclopropil-3-fluoroazetidín-1-il)-[6-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]metanona;
- (-)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida; y
- (+)-5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxamida.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado entre
- terc*-Butil-metil-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 25 *terc*-Butil-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidín-3-il)-metanona;
- 30 Metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(3,3-dimetil-morfolín-4-il)-metanona;
- [5-Ciclopropil-6-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
- 35 [5-Ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridin-2-il]-(4,4-dimetil-oxazolidín-3-il)-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((1S,5R)-1,3,3-trimetil-6-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-metanona;
- 40 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-((S)-4,4-difluoro-2-hidroximetil-pirrolidín-1-il)-metanona;
- (4-Aza-espiro[2.4]hept-4-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- 45 [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1S,4S)-2-tia-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- (S)-1-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-4,4-difluoro-pirrolidina-2-carboxamida;
- (-)-1-[6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-4,4-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida;
- 50 (5-Aza-espiro[3.4]oct-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- [6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-(1,1-difluoro-5-aza-espiro[2.4]hept-5-il)-metanona;
- 55 (5-Aza-espiro[2.4]hept-5-il)-[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-2-il]-metanona;
- Éster *terc*-butílico del ácido 1-[5-ciclopropil-6-(4-fluoro-bencil)-piridina-2-carbonil]-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 60 (-)-3-(5-Ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridina-2-carbonil)-1,1-dioxo-1λ6-tiazolidina-4-carboxamida;
- 3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- (-)-3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida;
- 65 (2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-hidroxiciclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;

(2S)-1-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-4-hidroxi-4-metilpirrolidina-2-carboxamida;

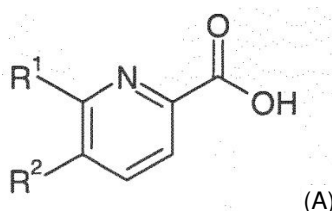
3-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(1-fluorociclobutil)piridina-2-carbonil]1,1-dioxo-1,3-tiazolidina-4-carboxamida; y

5-[6-(Ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina-2-carbonil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida.

13. El compuesto éster 2-[[6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carbonil]-metil-amino]-2-metil-propílico del ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridina-2-carboxílico.

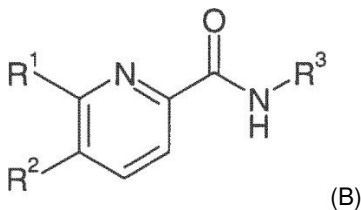
14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende una de las siguientes etapas:

(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



en presencia de NHR^3R^4 , un agente de acoplamiento que forma un enlace amida y una base; o

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (B)



con un compuesto de fórmula $\text{R}^4\text{-X}$;

en la que R^1 a R^4 son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y X es un grupo saliente.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 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, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.