

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 940 695**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2019** **PCT/EP2019/064690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2019** **WO19234115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2019** **E 19731163 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2022** **EP 3802517**

54 Título: **Derivados de piridinilo alcoxi-sustituido como antagonistas del receptor LPA₁ y su uso en el tratamiento de la fibrosis**

30 Prioridad:

07.06.2018 WO PCT/EP2018/065016

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

10.05.2023

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

BOLLI, MARTIN;
BROTSCHI, CHRISTINE;
LESCOP, CYRILLE y
WILLIAMS, JODI T.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 940 695 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinilo alcoxi-sustituido como antagonistas del receptor LPA₁ y su uso en el tratamiento de la fibrosis

La presente invención se refiere a antagonistas del receptor LPA₁ de Fórmula (I) y su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (I) y su uso como medicamentos que inhiben procesos fibróticos u otros trastornos en los que los receptores LPA₁ juegan un papel, ya sea solos o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana, de los cuales uno de los más importantes desde el punto de vista médico es el ácido lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés). El LPA no es una entidad molecular única, sino una colección de variantes estructurales endógenas con ácidos grasos de diferentes longitudes y grados de saturación (Fujiwara y col., *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 35038-35050). El esqueleto estructural de los LPA se deriva de fosfolípidos a base de glicerol como la fosfatidilcolina (PC, por sus siglas en inglés) o el ácido fosfatídico (PA, por sus siglas en inglés). Los LPA son lípidos bioactivos (lípidos de señalización) que regulan varias vías de señalización celular al unirse a la misma clase de receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) de 7 dominios transmembranales (Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editores, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4; Zhao, Y. y col, *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Biol. Of Lipids*, 2013, 1831, 86-92). Los receptores LPA actualmente conocidos se designan como LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅ y LPA₆ (Choi, J. W., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 50, 157-186). La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor LPA₁ humano se conocen en la materia y se publicó (Hecht y col 1996 *J. Cell. Biol.* 135:1071-83, An y col 1997 *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 231:619-622).

Los LPA se conocen desde hace mucho tiempo como precursores de la biosíntesis de fosfolípidos en células eucariotas y procariotas, pero los LPA han surgido solo recientemente como moléculas de señalización que son rápidamente producidas y liberadas por células activadas, en particular plaquetas, para influir en las células blanco actuando sobre receptores específicos de la superficie celular (ver, por ejemplo, Moolenaar y col., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881, y van Leewen y col, *Biochem. Soc. Trans.*, 2003, 31, 1209-1212). Además de sintetizarse y procesarse a fosfolípidos más complejos en el retículo endoplásmico, los LPA se pueden generar mediante la hidrólisis de fosfolípidos preexistentes después de la activación celular; por ejemplo, en la posición sn-2 normalmente le falta un residuo de ácido graso debido a la desacilación, dejando solo el hidroxilo sn-1 esterificado a un ácido graso. Además, una enzima clave en la producción de LPA, la autotaxina (lysoPLD/NPP2), puede ser el producto de un oncogén, ya que muchos tipos de tumores regulan positivamente la autotaxina (Brindley, D., *J. Cell Biochem.* 2004, 92, 900-12). Se han reportado las concentraciones de LPA en plasma y suero humanos, así como en líquido de lavado broncoalveolar humano (BALF), incluyendo las determinaciones realizadas mediante procedimientos de LC/MS y LC/MS/MS sensibles y específicos (Baker y col., *Anal. Biochem.* 2001, 292, 287-295; Onorato y col., *J. Lipid Res.*, 2014, 55, 1784-1796).

El LPA influye en una amplia gama de respuestas biológicas, que van desde la inducción de la proliferación celular, la estimulación de la migración celular y la retracción de neuritas, el cierre de la unión de huesos e incluso la quimiotaxis de moho del limo (Goetzl, y col, *Scientific World J.*, 2002, 2, 324- 338; Chun, J., Hla, T., Spiegel, S., Moolenaar, W., Editores, *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry*, 2013, Wiley; ISBN: 978-0-470-56905-4). El cuerpo de conocimiento sobre la biología del LPA continúa creciendo a medida que se prueban más y más sistemas celulares para determinar la capacidad de respuesta del LPA. Por ejemplo, ahora se sabe que, además de estimular el crecimiento y la proliferación celular, los LPA promueven la tensión celular y la unión de fibronectina de la superficie celular, que son eventos importantes en la reparación y regeneración de heridas (Moolenaar y col., *BioEssays*, 2004, 26, 870-881). Recientemente, también se ha atribuido actividad antiapoptótica a LPA, y recientemente se ha reportado que PPAR γ es un receptor/blanco para el LPA (Simon y col., *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, 14656-14662).

La fibrosis es el resultado de un proceso de curación de tejido incontrolado que conduce a una acumulación excesiva y una reabsorción insuficiente de la matriz extracelular (ECM) que, en última instancia, da como resultado una insuficiencia de órganos blanco (Rockey y col., *New Engl. J. Med.*, 2015, 372, 1138-1149). Recientemente se reportó que el receptor LPA₁ estaba sobreexpresado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés). Los ratones knockout del receptor LPA₁ también fueron protegidos de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Tager y col., *Nature Med.*, 2008, 14, 45-54). Por tanto, antagonizar el receptor LPA₁ puede ser útil para el tratamiento de la fibrosis (Stoddard y col., *Biomol. Ther.*, 2015, 23 (1), 1-11; Rancoule y col., *Expert. Opin. Inv. Drug* 2011, 20 (85), 657-667; Yang y col., *IOVS* 2009, 50 (3) 1290-1298; Pradère y col., *J. Am. Soc. Nephro.* 2007, 18, 3110-3118; Abu El-Asrar y col., *Acta Ophthalmol.* 2012, 90, e84-e89) tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis arterial y esclerosis sistémica, y, por lo tanto, las enfermedades que resultan de la fibrosis (fibrosis pulmonar-fibrosis pulmonar idiopática [IPF, por sus siglas en inglés], fibrosis hepática - Esteatohepatitis no alcohólica [NASH, por sus siglas en inglés], fibrosis renal-nefropatía diabética, esclerosis sistémica-esclerodermia) (Castellino y col., *Arthritis Rheum.* 2011, 63 (5), 1405-1415).

Los corticosteroides en combinación con fármacos inmunosupresores, fármacos citostáticos y antioxidantes se

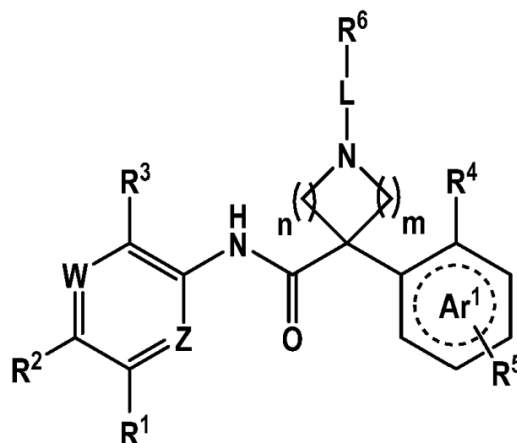
utilizan en el tratamiento de la IPF. Los corticosteroides pueden causar efectos secundarios cuando se usan en tratamientos a largo plazo. La pirfenidona está aprobada para el tratamiento de la IPF, pero se desconoce el mecanismo de acción terapéutico y, además, los efectos secundarios están asociados con el uso de pirfenidona. Por lo tanto, los compuestos activos por vía oral que se dirigen específicamente a los procesos fibróticos con efectos secundarios reducidos mejorarían significativamente los tratamientos actuales de enfermedades fibróticas no controladas.

El uso de antagonistas del receptor LPA₁ no se limita a la fibrosis y puede aplicarse a otros trastornos en los que el eje del receptor LPA/LPA₁ juega un papel en la patología; como dolor que incluye dolor agudo, dolor crónico y dolor neuropático (Inoue y col., Nat. Med. 2004, 10 (7) 712-718; Kuner, Nat. Med. 2010, 16 (11), 1258-1266) incluyendo la fibromialgia derivada de la formación de tejido cicatricial fibroso en los músculos contráctiles (voluntarios), en la que la fibrosis se une al tejido e inhibe el flujo sanguíneo, dando como resultado dolor y dolor de cáncer; enfermedades proliferativas malignas y benignas, incluyendo el cáncer (Stoddard y col., Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Komachi y col., Cancer Sci. 2012, 103 (6), 1099-1104; Zeng y col., The Prostate 2009, 69, 283-292), y el control de la proliferación de células tumorales, invasión y metástasis de carcinomas, mesotelioma pleural (Yamada, Cancer Sci., 2008, 99 (8), 1603-1610), mesotelioma peritoneal o metástasis de hueso (Boucharaba y col., J. Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba y col., Proc. Natl. acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648); inflamación (Li y col., Kidney International 2017, 91(6), 1362-1373; Lin y col., Am. J. Pathol. 2018, 188 (2), 353-366; Watanabe y col., J. Clin. Gastroenterol. 2007, 41 (6), 616-623; Watanabe y col., Life Sciences 2007, 81, 1009-1015); trastornos del sistema nervioso (Stoddard y col., Biomol. Ther., 2015, 23 (1), 1-11; Choi y col., Biochim. Biophys. Acta 2013, 1831, 20-32; Nagai y col., Molecular Pain 2010, 6, 78); y enfermedades respiratorias que incluyen enfermedades respiratorias alérgicas e hipoxia (Georas y col., Clin. Exp. Allergy 2007, 37 (3), 311-322). Se ha demostrado que el LPA tiene una acción de contracción sobre las células del músculo liso de la vejiga aisladas de la vejiga y promueve el crecimiento de las células epiteliales derivadas de la próstata (J. Urology, 1999, 162, 1779-1784; J. Urology, 2000, 163, 1027-1032). Además, se ha demostrado que el LPA contrae el tracto urinario y la próstata *in vitro* y aumenta la presión intrauretral *in vivo* (WO 02/062389). El LPA se ha relacionado además con la obesidad y la resistencia a la insulina (K. D'Souza y col., Nutrients 2018, 10, 399).

El documento WO2013/096771 describe un amplio alcance genérico de agonistas de TGR5, que se afirma son activos en el tratamiento de la diabetes. El documento US2007/0078120 (WO2005/037269) describe un amplio alcance genérico de derivados de piperidina que se asegura son útiles para reducir la concentración sanguínea de colesterol LDL. El documento WO2003/088908 describe un amplio alcance genérico de inhibidores de los canales de potasio que ejemplifican algunos derivados de piperidina que, sin embargo, son diferentes de los presentes compuestos por al menos la ausencia del presente sustituyente obligatorio R⁴. El documento WO2012/078805, WO2011/37192 y WO2009/135590 describen compuestos estructuralmente remotos que actúan como antagonistas del receptor LPA₁ y se declara muestran ciertos efectos antifibróticos.

La presente invención proporciona compuestos innovadores de Fórmula (I) que son antagonistas del receptor LPA₁ acoplado a proteína G y pueden tener un efecto antifibrótico potente y duradero que puede estar mediado inhibiendo la fuga vascular, inhibiendo la conversión de fibroblastos en miofibroblastos, y/o inhibiendo la posterior liberación de citocinas profibróticas por los miofibroblastos. Por tanto, los presentes compuestos pueden ser útiles para tratar, por ejemplo, enfermedades fibróticas no controladas y otras enfermedades y trastornos relacionados con la señalización de LPA₁.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I),



Fórmula (I)

en los que

- **W** representa N y **Z** representa CH; o
- **Z** representa N, y **W** representa CH;

R¹ es hidrógeno o flúor;

R² es hidrógeno, halógeno (especialmente cloro), metilo, etilo, metoxilo o etoxilo;

5 **R³** es alcoxilo de C₁₋₃ (especialmente metoxilo, isopropoxilo) o fluoroalcoxilo de C₁₋₃ (especialmente difluorometoxilo);

Ar¹ representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (especialmente piridinilo); (en particular, **Ar¹** representa fenilo), en el que dicho grupo **Ar¹** está sustituido con **R⁴** y **R⁵**, en el que

10 • **R⁴** es n-propilo, isopropilo, cicloalquilo de C₃₋₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo (especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo) o ciclopent-1-en-1-ilo; [en el que se entiende que dicho sustituyente **R⁴** está unido en posición orto con respecto al punto de unión del resto de la molécula] y

15 • **R⁵** representa un sustituyente seleccionado independientemente entre hidrógeno, flúor, metilo o metoxilo [en una sub-modalidad, en el caso de que **Ar¹** represente fenilo, **R⁵** representa especialmente hidrógeno; flúor en la posición 5 o 6; metilo en la posición 4, 5 o 6; o metoxilo en la posición 5 de dicho grupo fenilo; en particular, en tal caso, **R⁵** representa un sustituyente seleccionado independientemente entre hidrógeno, flúor, metilo y metoxilo en la posición 5 de dicho grupo fenilo];

m y n representan independientemente el número entero 1 o 2; y

20 el grupo **-L-R⁶** representa

- hidrógeno;

- alquilo de C₁₋₄,

- alquileo de C₀₋₆-cicloalquilo de C₃₋₆; en el que el cicloalquilo de C₃₋₆ independientemente está no sustituido o mono sustituido con halógeno (especialmente flúor);

25 • -CO-H;

- **-L¹-CO-R^{c11}** en el que **R^{c11}** representa independientemente hidroxilo; -O-bencilo; -O-alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; o **-NR^{N11}R^{N12}**; en el que independientemente **R^{N11}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N12}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₆, o -O-**R^{O11}**, en el que **R^{O11}** representa independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo; y **-L¹-** representa independientemente

30 ➤ alquileo de C₁₋₆, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

35 ➤ -alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₁₋₆-; en el que, en los grupos anteriores, dicho alquileo de C₁₋₆ independientemente está mono-sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₃, -O-CO-alquilo de C₁₋₄, o **-NR^{N13}R^{N14}**; en el que independientemente **R^{N13}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N14}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

40 ➤ -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₂₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquileo de C₂₋₆ está independientemente di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo y **-NR^{N15}R^{N16}**; en el que independientemente **R^{N15}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N16}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

45 ➤ -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-NH-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-O-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-;

50 ➤ -alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, -CO-O-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, -CO-NH-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, o -SO₂-NH-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-; en el que **Cy¹** independientemente representa un heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, o un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, independientemente está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -alquileo de C₂₋₄-O-alquileo de C₂₋₄-O-alquileo de C₁₋₄-, o -CO-alquileo de C₁₋₄-O-alquileo de C₂₋₄-O-alquileo de C₁₋₄-;

55 ➤ -alquileo de C₂₋₄-**X¹¹**-alquileo de C₁₋₄-, -CO-O-alquileo de C₂₋₄-**X¹¹**-alquileo de C₁₋₄-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₄-**X¹¹**-alquileo de C₁₋₄-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₄-**X¹¹**-alquileo de C₁₋₄-; en el que **X¹¹** representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

60 ➤ -CO-alquileo de C₁₋₄-**X¹²**-alquileo de C₁₋₄-, -SO₂-alquileo de C₁₋₄-**X¹²**-alquileo de C₁₋₄-, o -CO-alquileo de C₁₋₄-**X¹²**-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-alquileo de C₀₋₄-; en el que **X¹²** representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, -CO-O-alquilo de C₁₋₄, o

alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄;

- -alquilenilo de C₂₋₄-X¹³-alquilenilo de C₁₋₄; en el que X¹³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenilo de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- -alquilenilo de C₁₋₄-X¹⁴-alquilenilo de C₁₋₄; en el que X¹⁴ representa -CO-NH-;
- -CO-alquilenilo de C₂₋₆- o -SO₂-alquilenilo de C₂₋₆; o
- -CO-fluoroalquilenilo de C₂₋₆-;

• -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa

- -CO-alquilenilo de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenilo de C₁₋₆; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenilo de C₁₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N21}R^{N22} en el que independientemente R^{N21} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N22} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-O-alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenilo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenilo de C₂₋₆-, en el que en los grupos anteriores dicho alquilenilo de C₂₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N23}R^{N24} en el que independientemente R^{N23} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N24} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenilo de C₀₋₄-cicloalquilenilo de C₃₋₆-alquilenilo de C₀₋₄-, -CO-alquilenilo de C₀₋₄-cicloalquilenilo de C₃₋₆-alquilenilo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenilo de C₀₋₄-cicloalquilenilo de C₃₋₆-alquilenilo de C₀₋₄;
- -alquilenilo de C₀₋₄-Cy²-alquilenilo de C₀₋₄-, -CO-alquilenilo de C₀₋₄-Cy²-alquilenilo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenilo de C₀₋₄-Cy²-alquilenilo de C₀₋₄-, en el que Cy² representa independientemente un grupo heterocicloalquilenilo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenilo de C₂₋₄-(O-alquilenilo de C₂₋₄)_p- o -CO-alquilenilo de C₁₋₄-(O-alquilenilo de C₂₋₄)_p-; en el que p representa independientemente el número entero 1 o 2;
- -alquilenilo de C₂₋₄-X²¹-alquilenilo de C₂₋₄-, en el que X²¹ representa un átomo de nitrógeno que no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -CO-alquilenilo de C₁₋₄-X²²-alquilenilo de C₂₋₄-, -CO-alquilenilo de C₁₋₄-X²²-alquilenilo de C₁₋₄-cicloalquilenilo de C₃₋₆-, o -SO₂-alquilenilo de C₁₋₄-X²²-alquilenilo de C₂₋₄-, en el que X²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenilo de C₂₋₄-X²³-alquilenilo de C₁₋₄-, en el que X²³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenilo de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- -alquilenilo de C₁₋₄-X²⁴-alquilenilo de C₂₋₄-, en el que X²⁴ representa -CO-NH-, y en el que dicho alquilenilo de C₂₋₄ independientemente, está no sustituido o monosustituido con hidroxilo; o
- 3,4-dioxociclobut-1-eno-1,2-diilo;

• -L³-O-R^{O31} en el que R^{O31} es -alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄ o -CO-alquilenilo de C₂₋₄; y -L³- representa independientemente

- -alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-alquilenilo de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenilo de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenilo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenilo de C₂₋₆-;

• -L⁴-NR^{N1}R^{N2} en el que independientemente R^{N1} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y R^{N2} es hidrógeno; alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; cicloalquilo de C₃₋₆; alcoxilo de C₁₋₃-alquilenilo de C₂₋₄; -CO-alquilo de C₁₋₄; -SO₂-alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-fluoroalquilo de C₁; y -L⁴- representa independientemente

- -alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-alquilenilo de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenilo de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenilo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenilo de C₂₋₆-; o
- -alquilenilo de C₀₋₄-Cy⁴-alquilenilo de C₀₋₄-, -CO-alquilenilo de C₀₋₄-Cy⁴-alquilenilo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenilo de C₀₋₄-Cy⁴-alquilenilo de C₀₋₄-, en el que Cy⁴ representa independientemente un grupo heterocicloalquilenilo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;

• -L⁵-NR^{N3}R^{N4} en el que R^{N3} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquilenilo de C₂₋₄; y R^{N4} es -CO-O-alquilo de C₁₋₄; -CO-NR^{N51}R^{N52} en el que R^{N51} y R^{N52} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-NR^{N53}R^{N54} en el que independientemente R^{N53} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N54} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o -CO-alquilo de C₁₋₄; y -L⁵- representa independientemente

- -alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-alquilenilo de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenilo de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenilo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenilo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenilo de C₂₋₆-;

• **-L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61}** en el que **R^{N61}** es hidrógeno, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; y **R^{O61}** independientemente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo;
y **-L⁶-** representa independientemente

➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-;

• **-L⁷-NR^{N5}R^{N6}** en el que **R^{N5}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente hidrógeno); **R^{N6}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente hidrógeno); y
-L⁷- representa independientemente

➤ -CO-, o -SO₂-;

• **-L⁸-SO₂-R^{S81}** en el que **R^{S81}** representa independientemente -alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; hidroxilo; -NR^{N81}R^{N82} en el que independientemente **R^{N81}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N82}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₆; y
-L⁸- representa independientemente

➤ -alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

• **-L⁹-HET¹**, en el que **HET¹** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo),

en el que dicho **HET¹** independientemente está no sustituido o mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo); halógeno; ciano; hidroxilo; hidroximetilo; alquilenos de C₀₋₂-**Cy⁹¹**-COOR^{O91} en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que **Cy⁹¹** representa un grupo cicloalquilenos de C₃₋₆; o alquilenos de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

-L⁹- representa independientemente

-alquilenos de C₀₋₆-, -CO-alquilenos de C₀₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

• **-L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆**, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que, en los grupos anteriores, dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

➤ uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo este además adyacente, un grupo carbamato, o, en caso de que el nitrógeno del segundo anillo este además adyacente, un grupo urea); y/o

➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo o un átomo de oxígeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo -C(CH₃)₂-N- o con el oxígeno un -C(CH₃)₂-O); y/o

➤ dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre del anillo (formando así un grupo -SO₂-); y/o

➤ alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄, fluoroalquilo de C₂₋₃, o -CO-alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y

➤ **-L¹⁰-** representa independientemente

➤ -alquilenos de C₀₋₆-, -CO-alquilenos de C₀₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

• **-L¹¹-ciano**; en el que **-L¹¹-** representa -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆, o alquilenos de C₀₋₆-;

• **-L¹²-NO₂**; en el que **-L¹²-** representa -alquilenos de C₂₋₆-; o

• **-L¹³-alquilo de C₁₋₄**; en el que **-L¹³-** representa -CO-, -CO-O-, o -SO₂-.

En una sub-modalidad, la presente invención se refiere especialmente a compuestos de Fórmula (I) como se define en la modalidad 1), en el que el enlazador L en el grupo **-L-R⁶** es como se define en la presente anteriormente (o, *mutatis mutandis*, en cualquiera de las modalidades siguientes) en el que la longitud de dicho enlazador L (es decir, cada uno de los grupos enlazadores particulares **-L¹-**, **-L²-**, **-L³-**, **-L⁴-**, **-L⁵-**, **-L⁶-**, **-L⁷-**, **-L⁸-**, **-L⁹-**, **-L¹⁰-**, **-L¹¹-**, **-L¹²-**, y **-L¹³-**) es tal que el grupo **R⁶** está distanciado del átomo de nitrógeno al que está unido L por un máximo de 9 átomos (preferiblemente está distanciado por un máximo de 5 átomos).

Se entiende que los grupos enlazadores en el grupo **-L-R⁶** (tales como **-L¹-**, **-L²-**, **-L³-**, **-L⁴-**, **-L⁵-**, **-L⁶-**, **-L⁷-**, **-L⁸-**, **-L⁹-**, -

L^{10-} , $-L^{11-}$, $-L^{12-}$, y $-L^{13-}$) deben leerse de izquierda a derecha: por ejemplo, un grupo enlazador -CO- alquileo de C_0 - está unido al resto de la molécula en la parte del grupo -CO- de dicho enlazador.

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos, que pueden estar presentes en configuración (R) así como (S). Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) pueden incluir además compuestos con uno o más dobles enlaces que pueden estar presentes en configuración Z y E y/o compuestos con sustituyentes en un sistema de anillo que se permite que estén presentes, entre sí, en configuración cis y trans. Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) pueden por tanto estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una manera conocida por un experto en la materia.

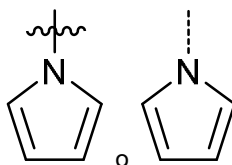
En caso de que un compuesto particular (o estructura genérica) se designe como enantiómero (R) o (S), dicha designación debe entenderse como una referencia al compuesto respectivo (o estructura genérica) en forma enantiomérica enriquecida, especialmente esencialmente pura. Del mismo modo, en caso de que un centro asimétrico específico en un compuesto se designe como en configuración (R) o (S) o en una determinada configuración relativa, debe entenderse que dicha designación se refiere al compuesto que se encuentra en forma enriquecida, especialmente esencialmente pura, con respecto a la configuración respectiva de dicho centro asimétrico. En analogía, las designaciones *cis*- o *trans*- deben entenderse como referencias al estereoisómero respectivo de la configuración relativa respectiva en forma enriquecida, especialmente esencialmente pura. Asimismo, en caso de que un compuesto en particular (o estructura genérica) se designe como estereoisómero Z o E (o en caso de que un doble enlace específico en un compuesto se designe como en configuración Z o E), dicha designación debe ser entendida como referencia al compuesto respectivo (o estructura genérica) en forma estereoisomérica enriquecida, especialmente esencialmente pura (o al compuesto que está en forma enriquecida, especialmente esencialmente pura, con respecto a la configuración respectiva del doble enlace).

El término "enriquecido", cuando se usa en el contexto de estereoisómeros, debe entenderse en el contexto de la presente invención como que significa que el estereoisómero respectivo está presente en una proporción de al menos 70:30, especialmente de al menos 90:10 (es decir, con una pureza de al menos 70 % en peso, especialmente de al menos 90 % en peso), con respecto al otro estereoisómero respectivo / la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

El término "esencialmente puro", cuando se usa en el contexto de estereoisómeros, debe entenderse en el contexto de la presente invención como que el estereoisómero respectivo está presente en una pureza de al menos 95 % en peso, especialmente de al menos 99 % en peso, con respecto al otro estereoisómero respectivo / la totalidad de los otros estereoisómeros respectivos.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de Fórmula (I) de acuerdo con las modalidades 1) a 36), compuestos que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) excepto que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de fórmulas (I), (II) y (III) y sus sales están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una modalidad de la invención, los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) no están marcados isotópicamente o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-modalidad, los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmulas (I), (II) y (III) pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos descritos a continuación, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado con una línea ondulada o con una línea de puntos muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical



es un grupo 1H-pirrol-1-ilo.

Siempre que se designe un sustituyente R^5 para estar en una posición específica de la porción fenilo al que está unido, se entiende que el punto de unión del sustituyente R^4 es considerada la posición 2 de dicha porción fenilo.

En algunos casos, los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) pueden contener formas tautoméricas. Tales formas tautoméricas están incluidas en el alcance de la presente invención. En caso de que existan formas tautoméricas de

un determinado residuo, y sólo se describa o defina una forma de dicho residuo, se entiende que la otra forma o formas tautoméricas están incluidas en dicho residuo descrito. Por ejemplo, debe entenderse que el grupo 3-hidroxi-1H-pirazol-4-ilo también abarca su forma tautomérica 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-ilo. Asimismo, debe entenderse que el grupo 3-hidroxi-1H-pirazol-5-ilo comprende también su forma tautomérica 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-ilo; debe entenderse que el grupo 3-hidroxi-1H-1,2,4-triazol-5-ilo también comprende sus formas tautoméricas 3-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-5-ilo, 3-hidroxi-3H-1,2,4-triazol-5-ilo, así como 3-oxo-2,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ilo y 3-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ilo; debe entenderse que el grupo 3-hidroxiisoxazol-5-ilo también comprende su forma tautomérica 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-ilo; debe entenderse que el grupo 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo también comprende su forma tautomérica 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4] oxadiazol-3-ilo y debe entenderse que el grupo 5-hidroxi-[1,3,4] oxadiazol-2-ilo también abarca su forma tautomérica 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; debe entenderse que el grupo 4-oxo-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo abarca también su forma tautomérica 4-hidroxi-oxazol-2-ilo; debe entenderse que el grupo 2,4-dioximidazolidin-1-ilo también abarca su forma tautomérica 2,4-dihidroxi-imidazol-1-ilo; y debe entenderse que el grupo 2,5-dioximidazolidin-1-ilo también incluye su forma tautomérica 2,5-dihidroxi-imidazol-1-ilo.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que también signifique un solo compuesto, sal o similar.

Cualquier referencia a compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) de acuerdo con las modalidades 1) a 36) debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y conveniente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto de la invención y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas, dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto de la invención. Para referencia, consulte, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Las definiciones proporcionadas en la presente están destinadas a aplicarse uniformemente a los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), según se definen en cualquiera de las modalidades 1) a 33), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida de otro modo proporciona una definición más amplia o más restringida. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los demás términos como se define en la presente.

Siempre que un sustituyente se indique como opcional, se entiende que dicho sustituyente puede estar ausente (es decir, el residuo respectivo no está sustituido con respecto a dicho sustituyente opcional), en cuyo caso, todas las posiciones tienen una valencia libre (en la que dicho sustituyente opcional podría estar unido a, como por ejemplo, en un anillo aromático, los átomos de carbono del anillo y/o los átomos de nitrógeno del anillo que tienen una valencia libre) están sustituidos con hidrógeno cuando sea apropiado. Asimismo, en caso de que el término "opcionalmente" se use en el contexto de heteroátomo(s) (anillo), el término significa que el o los heteroátomos opcionales respectivos, o similares, están ausentes (es decir, una determinada porción no contiene heteroátomo(s) / es un carbociclo / o similar), o los respectivos heteroátomos opcionales, o similares, están presentes como se define explícitamente.

El término "halógeno" significa flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor o cloro.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene de uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo de C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-6} contiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo y 3,3-dimetil-butilo. Para evitar cualquier duda, en caso de que se haga referencia a un grupo como, por ejemplo, propilo o butilo, se entiende que es n-propilo, respectivamente n-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Lo más preferido es metilo.

El término "-alquilenos de C_{x-y} ", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido bivalentemente, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. El término "-alquilenos de C_{0-y} " se refiere a un enlace directo, o a un -(alquilenos de C_{1-y})- como se definió anteriormente. Preferiblemente, los puntos de unión de un grupo alquilenos de $-C_{1-y}$ están en la disposición 1,1-diilo, 1,2-diilo o 1,3-diilo. Preferiblemente, los puntos de unión de un grupo alquilenos de $-C_{2-y}$ están en disposición 1,2-diilo o 1,3-diilo. En caso de que se use un grupo alquilenos de C_0 y en combinación con otro sustituyente, el término significa que dicho sustituyente está unido a través de un grupo alquilenos de C_1 y al resto de la molécula, o está directamente unido al resto de la molécula (es decir, un grupo alquilenos de C_0 representa un enlace directo que une dicho sustituyente con el resto de la molécula). El grupo alquilenos $-C_2H_4-$ se refiere a $-CH_2-CH_2-$ si no se indica explícitamente lo contrario. Ejemplos de grupos -alquilenos de C_{0-4} son en particular metileno, etileno y propano-1,3-diilo. Ejemplos de grupos -alquilenos de C_{0-6} son en particular metileno, etileno, propano-1,3-diilo y 3-metilbutano-1,3-diilo (especialmente metileno, etileno y propano-1,3-diilo).

Ejemplos de grupos -alquileo de C_{1-6} son en particular metileno, etileno, etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 2-metilpropano-1,2-diilo, 2-metilpropano-1,1-diilo, 2,2-dimetilpropano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, 3-metilbutano-1,3-diilo y 4-metilpentano-1,4-diilo. Ejemplos de grupos -alquileo de C_{1-4} son en particular metileno, etileno, propano-2,2-diilo y 2-metilpropano-1,2-diilo (especialmente metileno). Ejemplos de grupos

5 -alquileo de C_{2-6} son en particular etileno, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, 2,2-dimetilpropano-1,3-diilo, 2-metilpropano-1,2-diilo, 3-metilbutano-1,3-diilo y 4-metilpentano-1,4-diilo (lo más preferiblemente etileno, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, 2-metilpropano-1,2-diilo, 3-metilbutano-1,3-diilo y 4-metilpentano-1,4-diilo). Ejemplos de grupos -alquileo de C_{2-4} son en particular etileno, propano-1,2-diilo y propano-1,3-diilo.

10 Un ejemplo de un grupo - L^2 -hidroxilo en el que - L^2 - representa alquileo de C_{2-6} que está monosustituido con hidroxilo es 2,3-dihidroxipropilo.

El término "alquileo", usado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de dos a cinco átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono. El término "alquileo de C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquileo, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquileo de C_{2-5} contiene de dos a cinco átomos de carbono. Un ejemplo

15 de grupo alquileo es, en particular, prop-1-en-2-ilo.

El término "-alquileo de C_{x-y} ", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquileo unido bivalentemente como se define antes que contiene x a y átomos de carbono. Ejemplos de grupos -alquileo de C_{2-6} son en particular eten-1,2-diilo, prop-1-en-2,3-diilo y prop-1-en-1,3-diilo.

20 El término "fluoroalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. El término "fluoroalquilo de C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo de C_{1-3} contiene de uno a tres átomos de carbono en los que se han reemplazado de uno a siete átomos de hidrógeno por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo de C_1 tales como trifluorometilo.

25 El término "fluoroalcoxilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo como se definió anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. El término "fluoroalcoxilo de C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxilo, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxilo de C_{1-3} contiene de uno a tres átomos de carbono en los que se han reemplazado de uno a siete átomos de hidrógeno por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxilo incluyen trifluorometoxilo, difluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo y 2,2,2-trifluoroetoxilo. Se prefieren los grupos fluoroalcoxilo de C_1 tales como trifluorometoxilo y difluorometoxilo, así como 2,2,2-trifluoroetoxilo.

30 El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere especialmente a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado, o a uno condensado, puenteado o espiro-bicíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo de C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} contiene de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, así como el grupo bicíclico biciclo[1.1.1]pentano. Se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; especialmente ciclopropilo.

35 El término "cicloalquilo de C_{x-y} que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono, en el que un átomo de carbono del anillo de dicho cicloalquilo de C_{x-y} puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno. Dichos grupos no están sustituidos o están sustituidos como se define explícitamente. Son ejemplos especialmente los grupos cicloalquilo de C_{3-6} ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo; así como oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Un

40 "cicloalquilo de C_{3-6} particular, en el que dicho cicloalquilo de C_{3-6} contiene un átomo de oxígeno en el anillo" es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

El término "cicloalquileo de $-C_{x-y}-$ ", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo unido bivalentemente, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. Preferiblemente, los puntos de unión de cualquier grupo cicloalquilo unido de forma bivalente están en disposición 1,1-diilo o 1,2-diilo. Un ejemplo de un grupo cicloalquileo de $-C_{3-6}-$ es notablemente ciclopropano-1,1-diilo. Ejemplos de grupos cicloalquileo de $-C_{3-8}-$ son, en particular, ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo y ciclohexano-1,4-diilo (especialmente ciclopropano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo y ciclobutano-1,1-diilo).

50 El término "alcoxilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente. El término "alcoxilo de C_{x-y} " (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxilo, como se definió antes, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxilo de C_{1-4} significa un grupo de fórmula alquilo de C_{1-4} -O- en el que el término "alquilo de C_{1-4} " tiene el significado dado

anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxilo son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo. Se prefieren etoxilo y especialmente metoxilo.

El término "heterociclilo", usado solo o en combinación, y si no se define explícitamente de una manera más amplia o más estrecha, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno (especialmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, dos átomos de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno). El término "heterociclilo de C_{x-y}" se refiere a dicho heterociclo que contiene x a y átomos del anillo. Ejemplos de grupos heterociclilo como se usan en el grupo -L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆ son especialmente oxetan-3-ilo, tietan-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo y morfolin-2-ilo. Los grupos heterociclilo están no sustituidos o sustituidos como se define explícitamente.

El término "heterocicloalquileno de -C_{x-y}-", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclilo unido bivalentemente, como se define antes, que contiene x a y átomos del anillo. Ejemplos de heterocicloalquileno de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, o que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo como se usa en los grupos Cy¹, Cy², y, *mutatis mutandis*, Cy⁴ son en particular los grupos que contienen nitrógeno azetidin-1,3-diilo, azetidin-3,3-diilo, pirrolidin-2,4-diilo, piperidin-1,4-diilo y piperidin-4,4-diilo; y los grupos que contienen oxígeno oxetan-3,3-diilo, tetrahidrofuran-3,3-diilo y tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente están no sustituidos o sustituidos como se define explícitamente. Para el sustituyente Ar¹ que representa "heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno", el término significa los respectivos grupos de 6 miembros mencionados anteriormente; especialmente piridinilo o pirazinilo; en particular piridin-2-ilo, piridin-4-ilo o pirazin-2-ilo. Para el sustituyente HET¹ que representa "heteroarilo de 5 o 6 miembros", el término significa los grupos de 5 o 6 miembros mencionados anteriormente. En particular, el término se refiere a heteroarilo de 5 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, tales como especialmente furanilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo; o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; tales como especialmente pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o piridinilo. Ejemplos particulares de heteroarilo de 5 miembros como se usa para HET¹ son furan-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo y 1H-tetrazol-5-ilo; y además del 1H-1,2,3-triazol-1-ilo y 2H-tetrazol-2-ilo enumerados anteriormente. Ejemplos particulares de heteroarilo de 6 miembros, como se usa para HET¹, son pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo y pirazin-2-ilo.

Para evitar dudas, ciertos grupos que tienen formas tautoméricas que pueden considerarse predominantemente aromáticas (como, por ejemplo, 3-hidroxi-isoxazolilo, 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-hidroxi-1H-pirazol-4-ilo o grupos 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazolilo) se definen en la presente como grupos heteroarilo HET¹, aunque sus correspondientes formas tautoméricas (3-oxo-2,3-dihidro-2H-isoxazolilo, respectivamente, 5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 3-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-3H-[1,3,4]oxadiazolilo) también podrían considerarse como un grupo heterociclilo no aromático. Asimismo, ciertos grupos que tienen formas tautoméricas que pueden considerarse predominantemente no aromáticas (tales como 2,4-dioxoimidazolidin-1-ilo, 4-oxo-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo) como se define para el sustituyente -L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆, se definen en la presente como que no forman parte de grupos heteroarilo sustituidos como se define para HET¹, aunque su correspondiente forma tautomérica (4-hidroxi-oxazol-2-ilo, respectivamente, 2,4-dihidroxi-imidazol-1-ilo), también podría ser considerado como un grupo heteroarilo HET¹. Se entiende que los tautómeros correspondientes se incluyen en el alcance respectivo -L⁹-HET¹, respectivamente, -L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆ como se define.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "oxo" se refiere a un grupo =O que está preferiblemente unido a un átomo de carbono o azufre de cadena o anillo como, por ejemplo, en un grupo carbonilo -(CO)-, o un grupo sulfonilo -(SO₂)-.

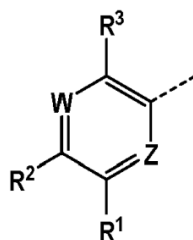
Siempre que se utilice la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos finales del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2,

3 o 4.

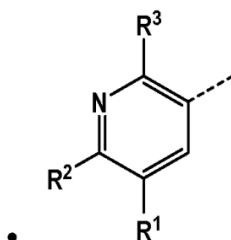
A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferiblemente a un intervalo que se extienda desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" como se usa en la presente se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

A continuación, se presentan más modalidades de la invención:

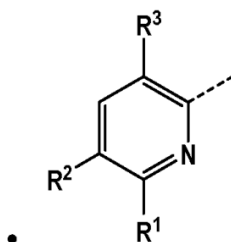
- 10 2) Una segunda modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en los que **R**¹ es hidrógeno.
 3) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en los que **R**¹ es flúor.
 4) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 3), en los que **R**² es hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo.
 5) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 3), en los que
- 15 **W** representa N, **Z** representa CH; y **R**² es hidrógeno, metilo, metoxilo o etoxilo (especialmente metilo); o **Z** representa N, **W** representa CH; y **R**² es cloro, bromo, metilo o metoxilo (especialmente cloro).
- 6) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), en los que **R**³ es metoxilo, isopropoxilo o difluorometoxilo (especialmente metoxilo o difluorometoxilo).
 7) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), en los que **R**³ es alcóxido de C₁₋₃ (notablemente metoxilo, isopropoxilo, especialmente metoxilo).
 8) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 5), en los que **R**³ es fluoroalcóxido de C₁₋₃ (especialmente difluorometoxilo).
 9) Otra modalidad se refiere a los compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en los que el fragmento:
- 20



25 representa:

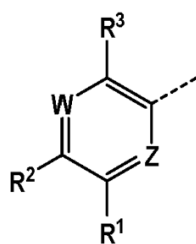


en el que **R**¹ es hidrógeno o flúor (especialmente hidrógeno); **R**² es hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo (especialmente metilo); y **R**³ es alcóxido de C₁₋₃ (especialmente metoxilo, isopropoxilo) o fluoroalcóxido de C₁₋₃ especialmente difluorometoxilo); o

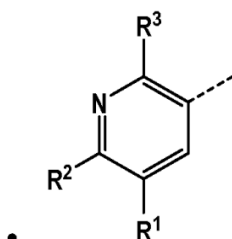


30 en el que **R**¹ es hidrógeno; **R**² es halógeno (especialmente cloro), metilo o metoxilo; y **R**³ es alcóxido de C₁₋₃ (especialmente metoxilo) o fluoroalcóxido de C₁₋₃ (especialmente difluorometoxilo).

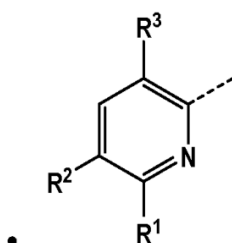
10) Otra modalidad se refiere a los compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en los que el fragmento:



representa:

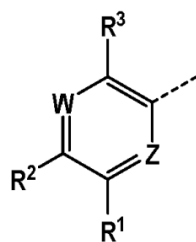


- 5 en el que **R¹** es hidrógeno; **R²** es hidrógeno, metilo, metoxilo (especialmente metilo); y **R³** es alcoxilo de C₁₋₃ (especialmente metoxilo) o fluoroalcoxilo de C₁₋₃ (especialmente difluorometoxilo); o



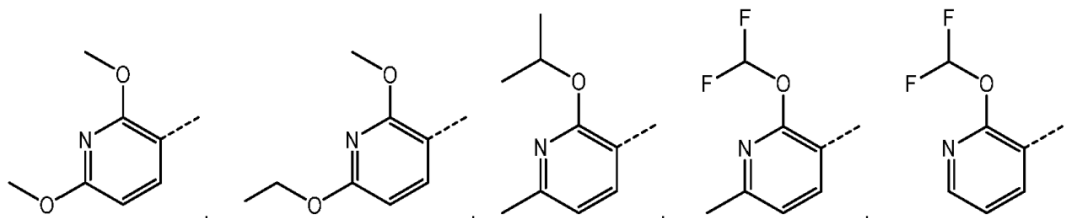
en el que **R¹** es hidrógeno; **R²** es halógeno (especialmente cloro); y **R³** es metoxilo o difluorometoxilo.

11) Otra modalidad se refiere a los compuestos de acuerdo con la modalidad 1), en los que el fragmento:

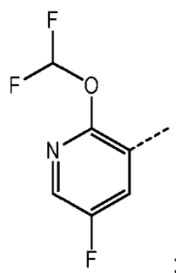


- 10 representa un anillo seleccionado independientemente de los siguientes grupos A) o B):

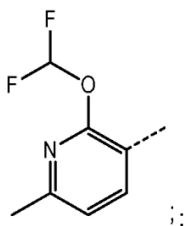
A)



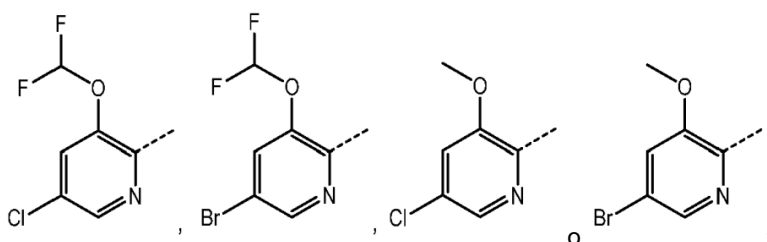
O



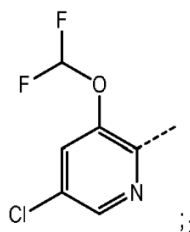
especialmente



B)



especialmente



en el que cada uno de los grupos A) y B) anteriores forma una sub-modalidad particular.

12) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 11), en los que **Ar¹** representa fenilo [en el que se entiende que dicho fenilo está sustituido con **R⁴** y **R⁵** como se define explícitamente].

13) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 11), en los que **Ar¹** representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (especialmente piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo; en particular piridin-2-ilo, piridin- 4-ilo o pirazin-2-ilo) [en el que se entiende que dicho heteroarilo está sustituido con **R⁴** y **R⁵** como se define explícitamente].

14) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13) [especialmente de acuerdo con la modalidad 12)], en los que **R⁴** es n-propilo, isopropilo o cicloalquilo de C₃₋₆ monocíclico (especialmente ciclobutilo o ciclopentilo).

15) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13) [especialmente de acuerdo con las modalidades 12) o 13)], en los que **R⁴** es n-propilo, isopropilo.

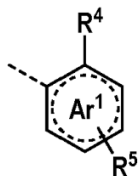
16) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 13) [especialmente de acuerdo con la modalidad 12)], en los que **R⁴** es cicloalquilo de C₃₋₆ monocíclico (especialmente ciclobutilo, ciclopentilo).

17) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 16), en los que **R⁵** representa hidrógeno, flúor o metilo (notablemente hidrógeno o flúor en la posición 5 o 6 de la porción fenilo, o metilo en la posición 5 de la porción fenilo; especialmente hidrógeno o flúor en la posición 5 o 6 de la porción fenilo).

18) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 16), en los que

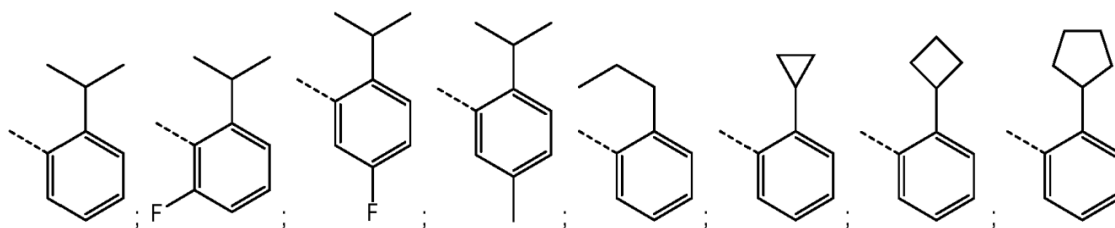
R^5 representa hidrógeno.

19) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 11), en los que el fragmento:

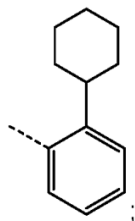


5 representa un anillo seleccionado independientemente de los siguientes grupos A) o B):

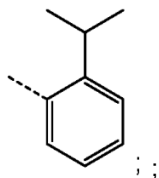
A)



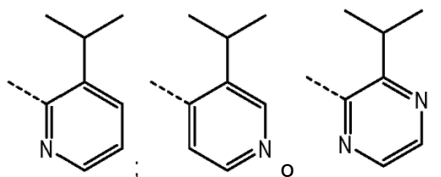
o



10 especialmente



B)



en el que cada uno de los grupos A) y B) anteriores forma una sub-modalidad particular.

15 20) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 19), en los que m y n ambos son 1, o m y n ambos son 2.

21) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 19), en los que m y n ambos son 1.

20 22) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 21), en los que el grupo $-L-R^6$ representa

- hidrógeno;
- $-L^1-CO-R^{C11}$ en el que R^{C11} representa independientemente hidroxilo; -O-bencilo; -O-alquilo de C_{1-6} ; fluoroalquilo de C_1 ; o $-NR^{N11}R^{N12}$; en el que independientemente R^{N11} es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , y R^{N12} es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ -alquilo de C_{1-6} , o $-O-R^{O11}$, en el que R^{O11} representa independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , o bencilo; y

25

-L¹- representa independientemente

- alquilenos de C₁₋₆, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;
- -alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₁₋₆ independientemente está mono-sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₃, -O-CO-alquilo de C₁₋₄, o -NR^{N13}R^{N14}; en el que independientemente R^{N13} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N14} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₂₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₂₋₆ está independientemente di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo y -NR^{N15}R^{N16}; en el que independientemente R^{N15} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N16} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, o -CO-O-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄;
- -alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-O-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-; en el que Cy¹ independientemente representa un heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, o un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, independientemente está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₄-O-alquilenos de C₂₋₄-O-alquilenos de C₁₋₄-, o -CO-alquilenos de C₁₋₄-O-alquilenos de C₂₋₄-O-alquilenos de C₁₋₄-;
- -alquilenos de C₂₋₄-X¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₄-X¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₄-X¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₄-X¹¹-alquilenos de C₁₋₄-; en el que X¹¹ representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -CO-alquilenos de C₁₋₄-X¹²-alquilenos de C₁₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₄-X¹²-alquilenos de C₁₋₄-, o -CO-alquilenos de C₁₋₄-X¹²-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-; en el que X¹² representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₄-X¹³-alquilenos de C₁₋₄-; en el que X¹³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- -alquilenos de C₁₋₄-X¹⁴-alquilenos de C₁₋₄-; en el que X¹⁴ representa -CO-NH-;
- -CO-alquilenos de C₂₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₂₋₆-;
- -CO-fluoralquilenos de C₂₋₆-;

• -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa

- -CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₁₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoralquilo de C₁, o -NR^{N21}R^{N22} en el que independientemente R^{N21} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N22} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₂₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoralquilo de C₁, o -NR^{N23}R^{N24} en el que independientemente R^{N23} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N24} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄;
- -alquilenos de C₀₋₄-Cy²-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-Cy²-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-Cy²-alquilenos de C₀₋₄-; en el que Cy² representa independientemente un grupo heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₄-(O-alquilenos de C₂₋₄)_p- o -CO-alquilenos de C₁₋₄-(O-alquilenos de C₂₋₄)_p-; en el que p representa independientemente el número entero 1 o 2;
- -alquilenos de C₂₋₄-X²¹-alquilenos de C₂₋₄-; en el que X²¹ representa un átomo de nitrógeno que no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -CO-alquilenos de C₁₋₄-X²²-alquilenos de C₂₋₄-, -CO-alquilenos de C₁₋₄-X²²-alquilenos de C₁₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₁₋₄-X²²-alquilenos de C₂₋₄-; en el que X²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₄-X²³-alquilenos de C₁₋₄-; en el que X²³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;

- -alquileo de C₁₋₄-X²⁴-alquileo de C₂₋₄; en el que X²⁴ representa -CO-NH-, y en el que dicho alquileo de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- -L³-O-R⁰³¹ en el que R⁰³¹ es -CO-alquilo de C₁₋₄ o -CO-alqueno de C₂₋₄; y
-L³- representa independientemente
- 5 ➤ -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆- o -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆-;
- -L⁴-NR^{N1}R^{N2} en el que independientemente R^{N1} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y R^{N2} es hidrógeno; alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; cicloalquilo de C₃₋₆; alcoxilo de C₁₋₃-alquileo de C₂₋₄; -CO-alquilo de C₁₋₄; -SO₂-alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-fluoroalquilo de C₁; y
10 -L⁴- representa independientemente
- -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆-; o
➤ -alquileo de C₀₋₄-Cy⁴-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-Cy⁴-alquileo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquileo de C₀₋₄-Cy⁴-alquileo de C₀₋₄-; en el que Cy⁴ representa independientemente un grupo heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;
- 15 • -L⁵-NR^{N3}R^{N4} en el que R^{N3} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquileo de C₂₋₄; y R^{N4} es -CO-O-alquilo de C₁₋₄; -CO-NR^{N51}R^{N52} en el que R^{N51} y R^{N52} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-NR^{N53}R^{N54} en el que independientemente R^{N53} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N54} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o -CO-alquilo de C₁₋₄;
20 y -L⁵- representa independientemente
- -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆- o -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆-;
- -L⁶-N(R^{N61})-O-R⁰⁶¹ en el que R^{N61} es hidrógeno, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; y R⁰⁶¹ independientemente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo;
25 y -L⁶- representa independientemente
- -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆-;
- -L⁷-NR^{N5}R^{N6} en el que R^{N5} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente hidrógeno); R^{N6} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente hidrógeno); y
30 -L⁷- representa independientemente
- -CO-, o -SO₂-;
- -L⁸-SO₂-R^{S81} en el que R^{S81} representa independientemente -alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; hidroxilo; -NR^{N81}R^{N82} en el que independientemente R^{N81} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N82} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₆; y
35 -L⁸- representa independientemente
- -alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;
- -L⁹-HET¹, en el que HET¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo; tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo)
40 en el que dicho HET¹ independientemente está no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo), halógeno, ciano, hidroxilo, -alquileo de C₀₋₂-Cy⁹¹-COOR^{O91} en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que Cy⁹¹ representa un grupo cicloalquileo de C₃₋₆; o
45 -alquileo de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y
-L⁹- representa independientemente
- -alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-, -SO₂-alquileo de C₀₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;
- -L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:
50
- uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a

un átomo de nitrógeno del anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté además adyacente, un grupo carbamato, o, en caso de que el nitrógeno del segundo anillo esté además adyacente, un grupo urea); y/o

➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo o un átomo de oxígeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo -C(CH₃)₂-N- o con el oxígeno un -C(CH₃)₂-O); y/o

➤ dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre del anillo (formando así un grupo -SO₂-); y/o

➤ alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄, fluoroalquilo de C₂₋₃, o -CO-alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y

• -L¹⁰- representa independientemente

➤ -alquilenos de C₀₋₆-, -CO-alquilenos de C₀₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

• -L¹¹-ciano; en el que -L¹¹- representa -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, o alquilenos de C₀₋₆-;

• -L¹²-NO₂; en el que -L¹²- representa -alquilenos de C₂₋₆-; o

• -L¹³-alquilo de C₁₋₄; en el que -L¹³- representa -CO-, o -CO-O-.

23) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 21), en el que el grupo -L-R⁶ representa

• hidrógeno;

• -L¹-CO-R^{C11} en el que R^{C11} representa independientemente hidroxilo; -O-bencilo; -O-alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; o -NR^{N11}R^{N12}; en el que independientemente R^{N11} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N12} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₆, o -O-R^{O11}, en el que R^{O11} representa independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo; y

-L¹- representa independientemente

➤ alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

➤ -alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₁₋₆ independientemente está mono-sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₃, -O-CO-alquilo de C₁₋₄, o -NR^{N13}R^{N14}; en el que independientemente R^{N13} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N14} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₂₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₂₋₆ está independientemente di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo y -NR^{N15}R^{N16}; en el que independientemente R^{N15} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N16} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-, o -CO-O-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-;

➤ -alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-O-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₀₋₄-Cy¹-alquilenos de C₀₋₄-; en el que Cy¹ independientemente representa un heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, o un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, independientemente está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -CO-alquilenos de C₁₋₄-X¹²-alquilenos de C₁₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₄-X¹²-alquilenos de C₁₋₄-, o -CO-alquilenos de C₁₋₄-X¹²-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄-; en el que X¹² representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, -CO-O-alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄;

➤ -alquilenos de C₂₋₄-X¹³-alquilenos de C₁₋₄-; en el que X¹³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente está no sustituido, o monosustituido con hidroxilo;

➤ -CO-alquilenos de C₂₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₂₋₆-; o

➤ -CO-fluoroalquilenos de C₂₋₆-;

• -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa

➤ -CO-alquilenos de C-CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₁₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N21}R^{N22} en el que independientemente R^{N21} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N22} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

- 5
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-, en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₂₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N23}R^{N24} en el que independientemente R^{N23} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N24} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
 - -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-,
 - -alquilenos de C₀₋₄-Cy²-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-Cy²-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-Cy²-alquilenos de C₀₋₄-, en el que Cy² representa independientemente un grupo heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
 - -CO-alquilenos de C₁₋₄-X²²-alquilenos de C₂₋₄-, -CO-alquilenos de C₁₋₄-X²²-alquilenos de C₁₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₁₋₄-X²²-alquilenos de C₂₋₄-, en el que X²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; o
 - -alquilenos de C₂₋₄-X²³-alquilenos de C₁₋₄-, en el que X²³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- 10
- -L⁴-NR^{N1}R^{N2} en el que independientemente R^{N1} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y R^{N2} es hidrógeno; alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; cicloalquilo de C₃₋₆; alcoxilo de C₁₋₃-alquilenos de C₂₋₄; -CO-alquilo de C₁₋₄; -SO₂-alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-fluoroalquilo de C₁; y
 - L⁴- representa independientemente
- 15
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o
 - -alquilenos de C₀₋₄-Cy⁴-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-Cy⁴-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-Cy⁴-alquilenos de C₀₋₄-, en el que Cy⁴ representa independientemente un grupo heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;
- 20
- -L⁵-NR^{N3}R^{N4} en el que R^{N3} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquilenos de C₂₋₄; y R^{N4} es -CO-O-alquilo de C₁₋₄; -CO-NR^{N51}R^{N52} en el que R^{N51} y R^{N52} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-NR^{N53}R^{N54} en el que independientemente R^{N53} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N54} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o -CO-alquilo de C₁₋₄;
 - y -L⁵- representa independientemente
- 25
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-,
- 30
- -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61} en el que R^{N61} es hidrógeno, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; y R^{O61} independientemente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo;
 - y -L⁶- representa independientemente
- 35
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-,
- 40
- -L⁷-NR^{N5}R^{N6} en el que R^{N5} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente hidrógeno); R^{N6} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente hidrógeno); y
 - L⁷- representa independientemente
- 45
- -CO-, o -SO₂;
- -L⁸-SO₂-R^{S81} en el que R^{S81} representa independientemente -alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; hidroxilo; -NR^{N81}R^{N82} en el que independientemente R^{N81} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N82} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₆; y
 - L⁸- representa independientemente
- 50
- -alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-,
- -L⁹-HET¹, en el que HET¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo; tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo),
- 55
- en el que dicho HET¹ está independientemente no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo); halógeno ciano; hidroxilo; hidroximetilo; -alquilenos de C₀₋₂-Cy⁹¹-COOR^{O91} en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que Cy⁹¹ representa un grupo cicloalquilenos de C₃₋₆; o -alquilenos de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

-L⁹- representa independientemente

➤ -alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-, -SO₂-alquileo de C₀₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

• -L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

➤ uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté además adyacente, un grupo carbamato, o, en caso de que el nitrógeno del segundo anillo esté además adyacente, un grupo urea); y/o

➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo o un átomo de oxígeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo -C(CH₃)₂-N- o con el oxígeno un -C(CH₃)₂-O); y/o

➤ dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre del anillo (formando así un grupo -SO₂-); y/o

➤ alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄, fluoroalquilo de C₂₋₃, o -CO-alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y

➤ -L¹⁰- representa independientemente

➤ -alquileo de C₀₋₆-, o -CO-alquileo de C₀₋₆-;

• -L¹¹-ciano; en el que -L¹¹- representa -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, o -alquileo de -C₀₋₆-; o

• -L¹³-alquilo de C₁₋₄; en el que -L¹³- representa -CO-, -CO-O-, o -SO₂.

24) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 21), en los que el grupo -L^{R6} representa

• hidrógeno;

• -L¹-CO-**R^{C11}** en el que **R^{C11}** independientemente representa hidroxilo; -O-alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; o -**N^{R11}R^{N12}**;

en el que independientemente **R^{N11}** es hidrógeno, y **R^{N12}** es -SO₂-alquilo de C₁₋₆; y

-L¹- representa independientemente

➤ alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

➤ -alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquileo de C₁₋₆ está independientemente monosustituido con hidroxilo;

➤ -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-O-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-;

➤ -alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, -CO-O-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquileo de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileo de C₀₋₄-; en donde **Cy¹** representa independientemente un heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;

➤ -CO-alquileo de C₁₋₄-**X¹²**-alquileo de C₁₋₄-; en el que **X¹²** representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₆;

➤ -CO-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₂₋₆-; o

➤ -CO-fluoroalquileo de C₂₋₆-;

• -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa

➤ -CO-alquileo de C₁₋₆-; en el que el alquileo de C₁₋₆ está no sustituido o monosustituido con fluoroalquilo de C₁;

➤ -alquileo de C₂₋₆-, en el que el alquileo de C₂₋₆ está no sustituido o monosustituido con hidroxilo;

➤ -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-alquileo de C₀₋₄-;

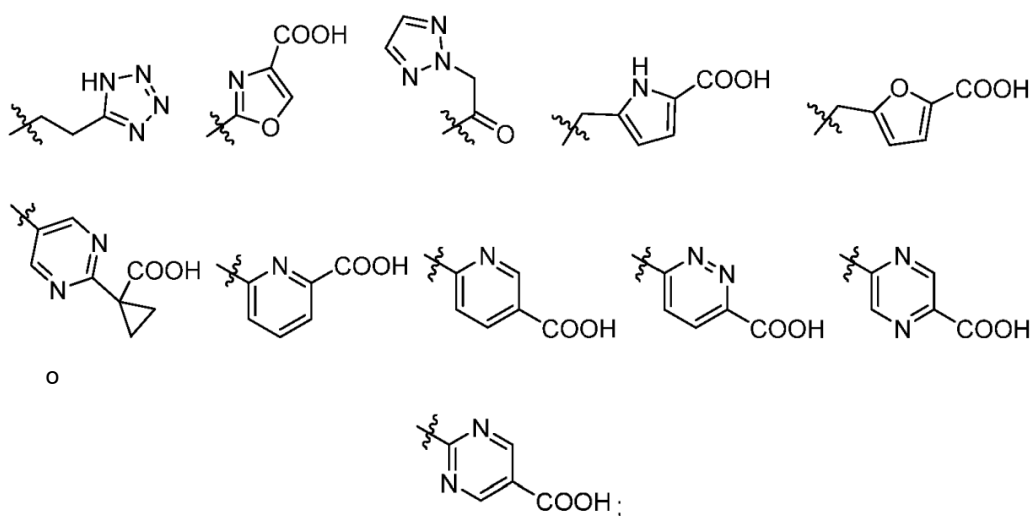
➤ -alquileo de C₀₋₄-**Cy²**-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-alquileo de C₀₋₄-**Cy²**-alquileo de C₀₋₄-; en el que **Cy²** representa independientemente un grupo heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;

➤ -CO-alquileo de C₁₋₄-**X²²**-alquileo de C₂₋₄-; en el que **X²²** representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, o cicloalquilo de C₃₋₆; o

➤ -alquileo de C₂₋₄-**X²³**-alquileo de C₁₋₄-; en el que **X²³** representa -NH-CO-, y en el que dicho alquileo de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;

- **-L⁴-NR^{N1}R^{N2}** en el que independientemente **R^{N1}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y **R^{N2}** es hidrógeno; alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; cicloalquilo de C₃₋₆; alcoxilo de C₁₋₃-alquilenos de C₂₋₄; -CO-alquilo de C₁₋₄; -SO₂-alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-fluoroalquilo de C₁; y
-L⁴- representa independientemente
- 5 ➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-,
- **-L⁵-NR^{N3}R^{N4}** en el que **R^{N3}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y **R^{N4}** es -SO₂-NR^{N53}R^{N54} en el que independientemente **R^{N53}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N54}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y **-L⁵-** representa independientemente
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-;
- 10 • **-L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61}** en el que **R^{N61}** es -CO-alquilo de C₁₋₄; y **R^{O61}** representa hidrógeno; y **-L⁶-** representa independientemente
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-;
- **-L⁷-NR^{N5}R^{N6}** en el que **R^{N5}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente hidrógeno); **R^{N6}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o cicloalquilo de C₃₋₆; y
- 15 **-L⁷-** representa independientemente
- -CO-, o -SO₂-;
- **-L⁸-SO₂-R^{S81}** en el que **R^{S81}** representa independientemente -alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; hidroxilo; -NR^{N81}R^{N82} en el que independientemente **R^{N81}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N82}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₆; y
- 20 **-L⁸-** representa independientemente
- alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-;
- **-L⁹-HET¹**, en el que **HET¹** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo; tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo),
- 25 en el que dicho **HET¹** está independientemente no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo); halógeno ciano; hidroxilo; hidroximetilo; -alquilenos de C₀₋₂-Cy⁹¹-COOR^{O91} en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que **Cy⁹¹** representa un grupo cicloalquileno de C₃₋₆; o -alquilenos de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y
- 30 **-L⁹-** representa independientemente
- alquilenos de C₀₋₆-, -CO-alquilenos de C₀₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₆-, o -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-;
- **-L¹⁰-heterociclilo** de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido, o mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:
- 35 uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté además adyacente, un grupo carbamato, o, en caso de que el nitrógeno del segundo anillo esté además adyacente, un grupo urea); y/o
- 40 dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre del anillo (formando así un grupo -SO₂-); y/o alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y
- L¹⁰-** representa independientemente
- alquilenos de C₀₋₆-, o -CO-alquilenos de C₀₋₆-;
- **-L¹¹-ciano**; en el que **-L¹¹-** representa alquilenos de C₀₋₆-; o
- 45 • **-L¹³-alquilo** de C₁₋₄; en el que **-L¹³-** representa -CO-.
- 25) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 21), en el que el grupo **-L-R⁶** representa
- **-L¹-COOH**; en el que
- 50 **-L¹-** representa
- alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;
- -CO-alquilenos de C₁₋₆-; en el que dicho alquilenos de C₁₋₆ está mono-sustituido con hidroxilo;

- 5
- -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-O-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-;
 - -CO-alquileo de C₀₋₄-**Cy**¹-alquileo de C₀₋₄-; en el que **Cy**¹ representa independientemente un heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;
 - -CO-alquileo de C₁₋₄-**X**¹²-alquileo de C₁₋₄-; en el que **X**¹² representa independientemente un átomo de nitrógeno que está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄;
 - -CO-alquienilo de C₂₋₆- o -SO₂-alquienilo de C₂₋₆-; o
 - -CO-fluoroalquileo de C₂₋₆-;
- 10
- -**L**²-hidroxilo; en el que -**L**²- representa
 - -alquileo de C₂₋₆-, en el que el alquileo de C₂₋₆ está no sustituido o monosustituido con hidroxilo; o
 - -CO-alquileo de C₁₋₄-**X**²²-alquileo de C₂₋₄-; en el que **X**²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₆;
- 15
- -**L**⁷-**NR**^{N5}**R**^{N6} en el que **R**^{N5} son hidrógeno; **R**^{N6} es hidrógeno, o cicloalquilo de C₃₋₆; y
 - L**⁷- representa independientemente
 - -CO-, o -SO₂-; o
- 20
- -**L**⁹-**HET**¹, en el que **HET**¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo; tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo [especialmente pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo],
- 25
- en el que dicho **HET**¹ independientemente está no sustituido o mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo); halógeno; ciano; hidroxilo; hidroximetilo; -alquileo de C₀₋₂-**Cy**⁹¹-COOR^{O91} en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que **Cy**⁹¹ representa un grupo cicloalquileo de C₃₋₆; o -alquileo de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y
- L**⁹- representa independientemente
 - alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-.
- 30
- 26) Otra modalidad se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1) a 21), en el que el grupo -**L-R**⁶ representa
- -**L**¹-COOH; y
 - L**¹- representa
 - -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, *-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-CH₂-CH₂-, *-CO-CH(CH₃)-CH₂-, *-CO-CH₂-C(OH)(CH₃)-, *-CO-CH₂-CH₂-CH₂-, *-CO-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-C(CH₃)₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-CH₂-CH₂-, *-SO₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-O-CH₂-, *-CO-O-CH(CH₃)-, *-CO-O-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-NH-C(CH₃)₂-CH₂-, *-CO-NH-CH₂-C(CH₃)₂-, *-CO-NH-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-, *-SO₂-NH-CH₂-, *-CH₂-CH₂-CH₂-ciclopropano-1,1-diil-, *-CO-ciclopropano-1,2-il-, *-CO-CH₂-ciclopropano-1,1-diil-, *-CO-CH₂-ciclobutano-1,1-diil-, *-SO₂-ciclopropano-1,1-diil-CH₂-, *-CO-O-ciclopropano-1,1-diil-, *-CO-O-CH₂-ciclopropano-1,1-diil-;
 - *-CO-CH₂-(tetrahydro-2H-piran-4,4-diil)-;
 - *-CO-CH₂-N(n-butil)-CH₂-;
 - *-SO₂-CH=CH-, *-CO-C(CH₃)-CH₂-; o
 - *-CO-CF₂-CH₂-;
- 40
- L**²-hidroxilo; en el que -**L**²- representa
 - *-CH₂-CH(OH)-CH₂-; o
 - *-CO-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, *-CO-CH₂-NH-CH(CH₃)-CH₂-, *-CO-CH₂-NH-CH₂-CH(CH₃)-;
- 45
- L**⁷-NH₂; en el que
- L**⁷- representa
 - -SO₂-; o
- 50
- L**⁹-**HET**¹, en el que -**L**⁹-**HET**¹ representa



5 -L⁷-NH-ciclopropilo; en el que

-L⁷- representa
➤ -CO-;

en el que, en los grupos anteriores, los asteriscos indican el enlace que está conectado al resto de la molécula.

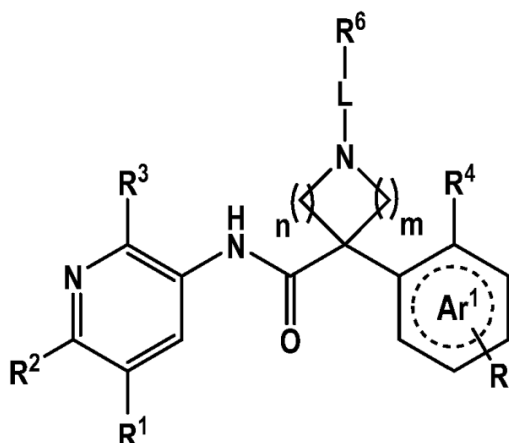
10 27) La invención, por tanto, se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se define en la modalidad 1), o a dichos compuestos además limitados por las características de cualquiera de las modalidades 2) a 26), considerando sus respectivas dependencias; a sus sales farmacéuticamente aceptables; y al uso de tales compuestos como se describe más adelante en la presente. Para evitar cualquier duda, especialmente las siguientes modalidades relacionadas con los compuestos de Fórmula (I) son, por lo tanto, posibles y previstas y, en este documento, se describen específicamente en forma individualizada:

15 1, 2+1, 5+1, 5+2+1, 6+1, 6+2+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 8+1, 8+2+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 9+1, 11+1, 12+1, 12+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+5+1, 12+6+5+2+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+5+1, 12+8+5+2+1, 12+9+1, 12+11+1, 14+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+5+1, 14+12+5+2+1, 14+12+6+1, 14+12+6+2+1, 14+12+6+5+1, 14+12+6+5+2+1, 14+12+8+1, 14+12+8+2+1, 14+12+8+5+1, 14+12+8+5+2+1, 14+12+9+1, 14+12+11+1, 18+1, 18+12+1, 18+12+2+1, 18+12+5+1, 18+12+5+2+1, 18+12+6+1, 18+12+6+2+1, 18+12+6+5+1, 18+12+6+5+2+1, 18+12+8+1, 18+12+8+2+1, 18+12+8+5+1, 18+12+8+5+2+1, 18+12+9+1, 18+12+11+1, 18+14+1, 18+14+12+1, 18+14+12+2+1, 18+14+12+5+1, 18+14+12+5+2+1, 18+14+12+6+1, 18+14+12+6+2+1, 18+14+12+6+5+1, 18+14+12+6+5+2+1, 18+14+12+8+1, 18+14+12+8+2+1, 18+14+12+8+5+1, 18+14+12+8+5+2+1, 18+14+12+9+1, 18+14+12+11+1, 19+1, 19+2+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+6+1, 19+6+2+1, 19+6+5+1, 19+6+5+2+1, 19+8+1, 19+8+2+1, 19+8+5+1, 19+8+5+2+1, 19+9+1, 19+11+1, 21+1, 21+2+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+6+1, 21+6+2+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1, 21+8+1, 21+8+2+1, 21+8+5+1, 21+8+5+2+1, 21+9+1, 21+11+1, 21+12+1, 21+12+2+1, 21+12+5+1, 21+12+5+2+1, 21+12+6+1, 21+12+6+2+1, 21+12+6+5+1, 21+12+6+5+2+1, 21+12+8+1, 21+12+8+2+1, 21+12+8+5+1, 21+12+8+5+2+1, 21+12+9+1, 21+12+11+1, 21+14+1, 21+14+12+1, 21+14+12+2+1, 21+14+12+5+1, 21+14+12+5+2+1, 21+14+12+6+1, 21+14+12+6+2+1, 21+14+12+6+5+1, 21+14+12+6+5+2+1, 21+14+12+8+1, 21+14+12+8+2+1, 21+14+12+8+5+1, 21+14+12+8+5+2+1, 21+14+12+9+1, 21+14+12+11+1, 21+18+1, 21+18+12+1, 21+18+12+2+1, 21+18+12+5+1, 21+18+12+5+2+1, 21+18+12+6+1, 21+18+12+6+2+1, 21+18+12+6+5+1, 21+18+12+6+5+2+1, 21+18+12+8+1, 21+18+12+8+2+1, 21+18+12+8+5+1, 21+18+12+8+5+2+1, 21+18+12+9+1, 21+18+12+11+1, 21+18+14+1, 21+18+14+12+1, 21+18+14+12+2+1, 21+18+14+12+5+1, 21+18+14+12+5+2+1, 21+18+14+12+6+1, 21+18+14+12+6+2+1, 21+18+14+12+6+5+1, 21+18+14+12+6+5+2+1, 21+18+14+12+8+1, 21+18+14+12+8+2+1, 21+18+14+12+8+5+1, 21+18+14+12+8+5+2+1, 21+19+1, 21+19+2+1, 21+19+5+1, 21+19+5+2+1, 21+19+6+1, 21+19+6+2+1, 21+19+6+5+1, 21+19+6+5+2+1, 21+19+8+1, 21+19+8+2+1, 21+19+8+5+1, 21+19+8+5+2+1, 21+19+9+1, 21+19+11+1, 25+1, 25+2+1, 25+5+1, 25+5+2+1, 25+6+1, 25+6+2+1, 25+6+5+1, 25+6+5+2+1, 25+8+1, 25+8+2+1, 25+8+5+1, 25+8+5+2+1, 25+9+1, 25+11+1, 25+12+1, 25+12+2+1, 25+12+5+1, 25+12+5+2+1, 25+12+6+1, 25+12+6+2+1, 25+12+6+5+1, 25+12+6+5+2+1, 25+12+8+1, 25+12+8+2+1, 25+12+8+5+1, 25+12+8+5+2+1, 25+12+9+1, 25+12+11+1, 25+14+1, 25+14+12+1, 25+14+12+2+1, 25+14+12+5+1, 25+14+12+5+2+1, 25+14+12+6+1, 25+14+12+6+2+1, 25+14+12+6+5+1, 25+14+12+6+5+2+1, 25+14+12+8+1, 25+14+12+8+2+1, 25+14+12+8+5+1, 25+14+12+8+5+2+1, 25+14+12+9+1, 25+14+12+11+1, 25+18+1, 25+18+12+1, 25+18+12+2+1, 25+18+12+5+1, 25+18+12+5+2+1, 25+18+12+6+1, 25+18+12+6+2+1, 25+18+12+6+5+1, 25+18+12+6+5+2+1, 25+18+12+8+1, 25+18+12+8+2+1,

5 25+18+12+8+5+1, 25+18+12+8+5+2+1, 25+18+12+9+1, 25+18+12+11+1, 25+18+14+1, 25+18+14+12+1, 25+18+14+12+2+1, 25+18+14+12+5+1, 25+18+14+12+5+2+1, 25+18+14+12+6+1, 25+18+14+12+6+2+1, 25+18+14+12+6+5+1, 25+18+14+12+6+5+2+1, 25+18+14+12+8+1, 25+18+14+12+8+2+1, 25+18+14+12+8+5+1, 25+18+14+12+8+5+2+1, 25+18+14+12+9+1, 25+18+14+12+11+1, 25+19+1, 25+19+2+1, 25+19+5+1, 25+19+5+2+1, 25+19+6+1, 25+19+6+2+1, 25+19+6+5+1, 25+19+6+5+2+1, 25+19+8+1, 25+19+8+2+1, 25+19+8+5+1, 25+19+8+5+2+1, 25+19+9+1, 25+19+11+1, 25+21+1, 25+21+2+1, 25+21+5+1, 25+21+5+2+1, 25+21+6+1, 25+21+6+2+1, 25+21+6+5+1, 25+21+6+5+2+1, 25+21+8+1, 25+21+8+2+1, 25+21+8+5+1, 25+21+8+5+2+1, 25+21+9+1, 25+21+11+1, 25+21+12+1, 25+21+12+2+1, 25+21+12+5+1, 25+21+12+5+2+1, 25+21+12+6+1, 25+21+12+6+2+1, 25+21+12+6+5+1, 25+21+12+6+5+2+1, 25+21+12+8+1, 25+21+12+8+2+1, 25+21+12+8+5+1, 25+21+12+8+5+2+1, 25+21+12+9+1, 25+21+12+11+1, 25+21+14+1, 25+21+14+12+1, 25+21+14+12+2+1, 25+21+14+12+5+1, 25+21+14+12+5+2+1, 25+21+14+12+6+1, 25+21+14+12+6+2+1, 25+21+14+12+6+5+1, 25+21+14+12+6+5+2+1, 25+21+14+12+8+1, 25+21+14+12+8+2+1, 25+21+14+12+8+5+1, 25+21+14+12+8+5+2+1, 25+21+14+12+9+1, 25+21+14+12+11+1, 25+21+18+1, 25+21+18+12+1, 25+21+18+12+2+1, 25+21+18+12+5+1, 25+21+18+12+5+2+1, 25+21+18+12+6+1, 25+21+18+12+6+2+1, 25+21+18+12+6+5+1, 25+21+18+12+6+5+2+1, 25+21+18+12+8+1, 25+21+18+12+8+2+1, 25+21+18+12+8+5+1, 25+21+18+12+8+5+2+1, 25+21+18+12+9+1, 25+21+18+12+11+1, 25+21+18+14+1, 25+21+18+14+12+1, 25+21+18+14+12+2+1, 25+21+18+14+12+5+1, 25+21+18+14+12+5+2+1, 25+21+18+14+12+6+1, 25+21+18+14+12+6+2+1, 25+21+18+14+12+6+5+1, 25+21+18+14+12+6+5+2+1, 25+21+18+14+12+8+1, 25+21+18+14+12+8+2+1, 25+21+18+14+12+8+5+1, 25+21+18+14+12+8+5+2+1, 25+21+18+14+12+9+1, 25+21+18+14+12+11+1, 25+21+19+1, 25+21+19+2+1, 25+21+19+5+1, 25+21+19+5+2+1, 25+21+19+6+1, 25+21+19+6+2+1, 25+21+19+6+5+1, 25+21+19+6+5+2+1, 25+21+19+8+1, 25+21+19+8+2+1, 25+21+19+8+5+1, 25+21+19+8+5+2+1, 25+21+19+9+1, 25+21+19+11+1, 26+1, 26+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+6+1, 26+6+2+1, 26+6+5+1, 26+6+5+2+1, 26+8+1, 26+8+2+1, 26+8+5+1, 26+8+5+2+1, 26+9+1, 26+11+1, 26+12+1, 26+12+2+1, 26+12+5+1, 26+12+5+2+1, 26+12+6+1, 26+12+6+2+1, 26+12+6+5+1, 26+12+6+5+2+1, 26+12+8+1, 26+12+8+2+1, 26+12+8+5+1, 26+12+8+5+2+1, 26+12+9+1, 26+12+11+1, 26+14+1, 26+14+12+1, 26+14+12+2+1, 26+14+12+5+1, 26+14+12+5+2+1, 26+14+12+6+1, 26+14+12+6+2+1, 26+14+12+6+5+1, 26+14+12+6+5+2+1, 26+14+12+8+1, 26+14+12+8+2+1, 26+14+12+8+5+1, 26+14+12+8+5+2+1, 26+14+12+9+1, 26+14+12+11+1, 26+18+1, 26+18+12+1, 26+18+12+2+1, 26+18+12+5+1, 26+18+12+5+2+1, 26+18+12+6+1, 26+18+12+6+2+1, 26+18+12+6+5+1, 26+18+12+6+5+2+1, 26+18+12+8+1, 26+18+12+8+2+1, 26+18+12+8+5+1, 26+18+12+8+5+2+1, 26+18+12+9+1, 26+18+12+11+1, 26+18+14+1, 26+18+14+12+1, 26+18+14+12+2+1, 26+18+14+12+5+1, 26+18+14+12+5+2+1, 26+18+14+12+6+1, 26+18+14+12+6+2+1, 26+18+14+12+6+5+1, 26+18+14+12+6+5+2+1, 26+18+14+12+8+1, 26+18+14+12+8+2+1, 26+18+14+12+8+5+1, 26+18+14+12+8+5+2+1, 26+18+14+12+9+1, 26+18+14+12+11+1, 26+19+1, 26+19+2+1, 26+19+5+1, 26+19+5+2+1, 26+19+6+1, 26+19+6+2+1, 26+19+6+5+1, 26+19+6+5+2+1, 26+19+8+1, 26+19+8+2+1, 26+19+8+5+1, 26+19+8+5+2+1, 26+19+9+1, 26+19+11+1, 26+21+1, 26+21+2+1, 26+21+5+1, 26+21+5+2+1, 26+21+6+1, 26+21+6+2+1, 26+21+6+5+1, 26+21+6+5+2+1, 26+21+8+1, 26+21+8+2+1, 26+21+8+5+1, 26+21+8+5+2+1, 26+21+9+1, 26+21+11+1, 26+21+12+1, 26+21+12+2+1, 26+21+12+5+1, 26+21+12+5+2+1, 26+21+12+6+1, 26+21+12+6+2+1, 26+21+12+6+5+1, 26+21+12+6+5+2+1, 26+21+12+8+1, 26+21+12+8+2+1, 26+21+12+8+5+1, 26+21+12+8+5+2+1, 26+21+12+9+1, 26+21+12+11+1, 26+21+14+1, 26+21+14+12+1, 26+21+14+12+2+1, 26+21+14+12+5+1, 26+21+14+12+5+2+1, 26+21+14+12+6+1, 26+21+14+12+6+2+1, 26+21+14+12+6+5+1, 26+21+14+12+6+5+2+1, 26+21+14+12+8+1, 26+21+14+12+8+2+1, 26+21+14+12+8+5+1, 26+21+14+12+8+5+2+1, 26+21+14+12+9+1, 26+21+14+12+11+1, 26+21+18+1, 26+21+18+12+1, 26+21+18+12+2+1, 26+21+18+12+5+1, 26+21+18+12+5+2+1, 26+21+18+12+6+1, 26+21+18+12+6+2+1, 26+21+18+12+6+5+1, 26+21+18+12+6+5+2+1, 26+21+18+12+8+1, 26+21+18+12+8+2+1, 26+21+18+12+8+5+1, 26+21+18+12+8+5+2+1, 26+21+18+12+9+1, 26+21+18+12+11+1, 26+21+18+14+1, 26+21+18+14+12+1, 26+21+18+14+12+2+1, 26+21+18+14+12+5+1, 26+21+18+14+12+5+2+1, 26+21+18+14+12+6+1, 26+21+18+14+12+6+2+1, 26+21+18+14+12+6+5+1, 26+21+18+14+12+6+5+2+1, 26+21+18+14+12+8+1, 26+21+18+14+12+8+2+1, 26+21+18+14+12+8+5+1, 26+21+18+14+12+8+5+2+1, 26+21+18+14+12+9+1, 26+21+18+14+12+11+1, 26+21+19+1, 26+21+19+2+1, 26+21+19+5+1, 26+21+19+5+2+1, 26+21+19+6+1, 26+21+19+6+2+1, 26+21+19+6+5+1, 26+21+19+6+5+2+1, 26+21+19+8+1, 26+21+19+8+2+1, 26+21+19+8+5+1, 26+21+19+8+5+2+1, 26+21+19+9+1, 26+21+19+11+1.

55 En la lista anterior, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con la numeración proporcionada anteriormente, mientras que "+" indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "26+21+11+1", por ejemplo, se refiere a la modalidad 26) dependiente de la modalidad 21), dependiente de la modalidad 11), dependiente de la modalidad 1), es decir, la modalidad "26+21+11+1" corresponde a los compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en la modalidad 1), además limitado por todas las características estructurales de las modalidades 11), 21) y 26).

60 28) Un segundo aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) que son compuestos de Fórmula (II),



Fórmula (II)

en el que **R¹**, **R²**, **R³**, **Ar¹**, **R⁴**, **R⁵**, **m**, **n**, y el grupo **-L-R⁶** son como se definen en la modalidad 1);

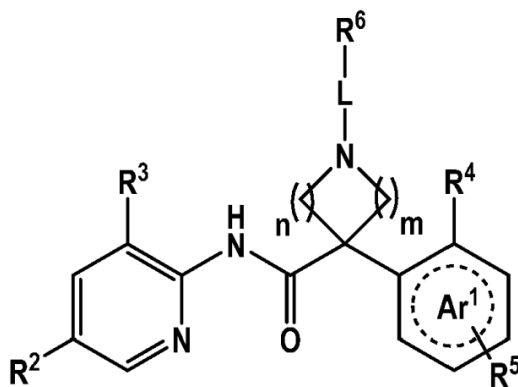
en el que las características descritas en las modalidades 2) a 27) están destinadas a aplicarse *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la modalidad 28); en el que, en particular, las siguientes modalidades son, por tanto, posibles y previstas y, por lo tanto, se describen específicamente en forma individualizada:

28+2, 28+5+2, 28+5, 28+6+2, 28+6+5+2, 28+6+5, 28+6, 28+8+2, 28+8+5+2, 28+8+5, 28+8, 28+12+2, 28+12+5+2, 28+12+5, 28+12+6+2, 28+12+6+5+2, 28+12+6+5, 28+12+6, 28+12+8+2, 28+12+8+5+2, 28+12+8+5, 28+12+8, 28+12, 28+14+12+2, 28+14+12+5+2, 28+14+12+5, 28+14+12+6+2, 28+14+12+6+5+2, 28+14+12+6+5, 28+14+12+6, 28+14+12+8+2, 28+14+12+8+5+2, 28+14+12+8+5, 28+14+12+8, 28+14+12, 28+14, 28+18+12+2, 28+18+12+5+2, 28+18+12+5, 28+18+12+6+2, 28+18+12+6+5+2, 28+18+12+6+5, 28+18+12+6, 28+18+12+8+2, 28+18+12+8+5+2, 28+18+12+8+5, 28+18+12+8, 28+18+12, 28+18+14+12+2, 28+18+14+12+5+2, 28+18+14+12+5, 28+18+14+12+6+2, 28+18+14+12+6+5+2, 28+18+14+12+6+5, 28+18+14+12+6, 28+18+14+12+8+2, 28+18+14+12+8+5+2, 28+18+14+12+8+5, 28+18+14+12+8, 28+18+14+12, 28+18+14, 28+18, 28+21+2, 28+21+5+2, 28+21+5, 28+21+6+2, 28+21+6+5+2, 28+21+6+5, 28+21+6, 28+21+8+2, 28+21+8+5+2, 28+21+8+5, 28+21+8, 28+21+12+2, 28+21+12+5+2, 28+21+12+5, 28+21+12+6+2, 28+21+12+6+5+2, 28+21+12+6+5, 28+21+12+6, 28+21+12+8+2, 28+21+12+8+5+2, 28+21+12+8+5, 28+21+12+8, 28+21+12, 28+21+14+12+2, 28+21+14+12+5+2, 28+21+14+12+5, 28+21+14+12+6+2, 28+21+14+12+6+5+2, 28+21+14+12+6+5, 28+21+14+12+6, 28+21+14+12+8+2, 28+21+14+12+8+5+2, 28+21+14+12+8+5, 28+21+14+12+8, 28+21+14+12, 28+21+14, 28+21+18+12+2, 28+21+18+12+5+2, 28+21+18+12+5, 28+21+18+12+6+2, 28+21+18+12+6+5+2, 28+21+18+12+6+5, 28+21+18+12+6, 28+21+18+12+8+2, 28+21+18+12+8+5+2, 28+21+18+12+8+5, 28+21+18+12+8, 28+21+18+12, 28+21+18+14+12+2, 28+21+18+14+12+5+2, 28+21+18+14+12+5, 28+21+18+14+12+6+2, 28+21+18+14+12+6+5+2, 28+21+18+14+12+6+5, 28+21+18+14+12+6, 28+21+18+14+12+8+2, 28+21+18+14+12+8+5+2, 28+21+18+14+12+8+5, 28+21+18+14+12+8, 28+21+18+14+12, 28+21+18+14, 28+21+18, 28+22+2, 28+22+5+2, 28+22+5, 28+22+6+2, 28+22+6+5+2, 28+22+6+5, 28+22+6, 28+22+8+2, 28+22+8+5+2, 28+22+8+5, 28+22+8, 28+22+12+2, 28+22+12+5+2, 28+22+12+5, 28+22+12+6+2, 28+22+12+6+5+2, 28+22+12+6+5, 28+22+12+6, 28+22+12+8+2, 28+22+12+8+5+2, 28+22+12+8+5, 28+22+12+8, 28+22+12, 28+22+14+12+2, 28+22+14+12+5+2, 28+22+14+12+5, 28+22+14+12+6+2, 28+22+14+12+6+5+2, 28+22+14+12+6+5, 28+22+14+12+6, 28+22+14+12+8+2, 28+22+14+12+8+5+2, 28+22+14+12+8+5, 28+22+14+12+8, 28+22+14+12, 28+22+14, 28+22+18+12+2, 28+22+18+12+5+2, 28+22+18+12+5, 28+22+18+12+6+2, 28+22+18+12+6+5+2, 28+22+18+12+6+5, 28+22+18+12+6, 28+22+18+12+8+2, 28+22+18+12+8+5+2, 28+22+18+12+8+5, 28+22+18+12+8, 28+22+18+12, 28+22+18+14+12+2, 28+22+18+14+12+5+2, 28+22+18+14+12+5, 28+22+18+14+12+6+2, 28+22+18+14+12+6+5+2, 28+22+18+14+12+6+5, 28+22+18+14+12+6, 28+22+18+14+12+8+2, 28+22+18+14+12+8+5+2, 28+22+18+14+12+8+5, 28+22+18+14+12+8, 28+22+18+14+12, 28+22+18+14, 28+22+18, 28+22+21+2, 28+22+21+5+2, 28+22+21+5, 28+22+21+6+2, 28+22+21+6+5+2, 28+22+21+6+5, 28+22+21+6, 28+22+21+8+2, 28+22+21+8+5+2, 28+22+21+8+5, 28+22+21+8, 28+22+21+12+2, 28+22+21+12+5+2, 28+22+21+12+5, 28+22+21+12+6+2, 28+22+21+12+6+5+2, 28+22+21+12+6+5, 28+22+21+12+6, 28+22+21+12+8+2, 28+22+21+12+8+5+2, 28+22+21+12+8+5, 28+22+21+12+8, 28+22+21+12, 28+22+21+14+12+2, 28+22+21+14+12+5+2, 28+22+21+14+12+5, 28+22+21+14+12+6+2, 28+22+21+14+12+6+5+2, 28+22+21+14+12+6+5, 28+22+21+14+12+6, 28+22+21+14+12+8+2, 28+22+21+14+12+8+5+2, 28+22+21+14+12+8+5, 28+22+21+14+12+8, 28+22+21+14+12, 28+22+21+14, 28+22+21+18+12+2, 28+22+21+18+12+5+2, 28+22+21+18+12+5, 28+22+21+18+12+6+2, 28+22+21+18+12+6+5+2, 28+22+21+18+12+6+5, 28+22+21+18+12+6, 28+22+21+18+12+8+2, 28+22+21+18+12+8+5+2, 28+22+21+18+12+8+5, 28+22+21+18+12+8, 28+22+21+18+12, 28+22+21+18+14+12+2, 28+22+21+18+14+12+5+2, 28+22+21+18+14+12+5, 28+22+21+18+14+12+6+2,

5 28+22+21+18+14+12+6+5+2, 28+22+21+18+14+12+6+5, 28+22+21+18+14+12+6,
 28+22+21+18+14+12+8+2, 28+22+21+18+14+12+8+5+2, 28+22+21+18+14+12+8+5,
 28+22+21+18+14+12+8, 28+22+21+18+14+12, 28+22+21+18+14, 28+22+21+18, 28+22+21, 28+22,
 28+26+2, 28+26+5+2, 28+26+5, 28+26+6+2, 28+26+6+5+2, 28+26+6+5, 28+26+6, 28+26+8+2,
 28+26+8+5+2, 28+26+8+5, 28+26+8, 28+26+12+2, 28+26+12+5+2, 28+26+12+5, 28+26+12+6+2,
 28+26+12+6+5+2, 28+26+12+6+5, 28+26+12+6, 28+26+12+8+2, 28+26+12+8+5+2, 28+26+12+8+5,
 28+26+12+8, 28+26+12, 28+26+14+12+2, 28+26+14+12+5+2, 28+26+14+12+5, 28+26+14+12+6+2,
 28+26+14+12+6+5+2, 28+26+14+12+6+5, 28+26+14+12+6, 28+26+14+12+8+2, 28+26+14+12+8+5+2,
 28+26+14+12+8+5, 28+26+14+12+8, 28+26+14+12, 28+26+14, 28+26+18+12+2, 28+26+18+12+5+2,
 28+26+18+12+5, 28+26+18+12+6+2, 28+26+18+12+6+5+2, 28+26+18+12+6+5, 28+26+18+12+6,
 28+26+18+12+8+2, 28+26+18+12+8+5+2, 28+26+18+12+8+5, 28+26+18+12+8, 28+26+18+12,
 28+26+18+14+12+2, 28+26+18+14+12+5+2, 28+26+18+14+12+5, 28+26+18+14+12+6+2,
 28+26+18+14+12+6+5+2, 28+26+18+14+12+6+5, 28+26+18+14+12+6, 28+26+18+14+12+8+2,
 28+26+18+14+12+8+5+2, 28+26+18+14+12+8+5, 28+26+18+14+12+8, 28+26+18+14+12, 28+26+18+14,
 28+26+18, 28+26+21+2, 28+26+21+5+2, 28+26+21+5, 28+26+21+6+2, 28+26+21+6+5+2, 28+26+21+6+5,
 28+26+21+6, 28+26+21+8+2, 28+26+21+8+5+2, 28+26+21+8+5, 28+26+21+8, 28+26+21+12+2,
 28+26+21+12+5+2, 28+26+21+12+5, 28+26+21+12+6+2, 28+26+21+12+6+5+2, 28+26+21+12+6+5,
 28+26+21+12+6, 28+26+21+12+8+2, 28+26+21+12+8+5+2, 28+26+21+12+8+5, 28+26+21+12+8,
 28+26+21+12, 28+26+21+14+12+2, 28+26+21+14+12+5+2, 28+26+21+14+12+5, 28+26+21+14+12+6+2,
 28+26+21+14+12+6+5+2, 28+26+21+14+12+6+5, 28+26+21+14+12+6, 28+26+21+14+12+8+2,
 28+26+21+14+12+8+5+2, 28+26+21+14+12+8+5, 28+26+21+14+12+8, 28+26+21+14+12, 28+26+21+14,
 28+26+21+18+12+2, 28+26+21+18+12+5+2, 28+26+21+18+12+5, 28+26+21+18+12+6+2, 28+26+21+18+12+6+5+2,
 28+26+21+18+12+6+5+2, 28+26+21+18+12+6+5, 28+26+21+18+12+6, 28+26+21+18+12+8+2,
 28+26+21+18+12+8+5+2, 28+26+21+18+12+8+5, 28+26+21+18+12+8, 28+26+21+18+12,
 28+26+21+18+14+12+2, 28+26+21+18+14+12+5+2, 28+26+21+18+14+12+5, 28+26+21+18+14+12+6+2,
 28+26+21+18+14+12+6+5+2, 28+26+21+18+14+12+6+5, 28+26+21+18+14+12+6,
 28+26+21+18+14+12+8+2, 28+26+21+18+14+12+8+5+2, 28+26+21+18+14+12+8+5,
 28+26+21+18+14+12+8, 28+26+21+18+14+12, 28+26+21+18+14, 28+26+21+18, 28+26+21, 28+26.

30 En la lista anterior, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con la numeración proporcionada anteriormente, mientras que "+" indica las limitaciones descritas anteriormente.

29) Un tercer aspecto de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) que son compuestos de Fórmula (III),



Fórmula (III)

35 en el que **R²**, **R³**, **Ar¹**, **R⁴**, **R⁵**, **m**, **n**, y el grupo **-L-R⁶** son como se definen en la modalidad 1);

en el que las características descritas en las modalidades 2) a 27) están destinadas a aplicarse *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la modalidad 29); en el que, en particular, las siguientes modalidades son, por tanto, posibles y previstas y, por lo tanto, se describen específicamente en forma individualizada:

40 29+8, 29+11, 29+12+8, 29+12+11, 29+12, 29+15+8, 29+15+11, 29+15+12+8, 29+15+12+11, 29+15+12,
 29+15, 29+18+8, 29+18+11, 29+18+12+8, 29+18+12+11, 29+18+12, 29+18+15+8, 29+18+15+11,
 29+18+15+12+8, 29+18+15+12+11, 29+18+15+12, 29+18+15, 29+18, 29+21+8, 29+21+11, 29+21+12+8,
 29+21+12+11, 29+21+12, 29+21+15+8, 29+21+15+11, 29+21+15+12+8, 29+21+15+12+11, 29+21+15+12,
 29+21+15, 29+21+18+8, 29+21+18+11, 29+21+18+12+8, 29+21+18+12+11, 29+21+18+12, 29+21+18+15+8,
 45 29+21+18+15+11, 29+21+18+15+12+8, 29+21+18+15+12+11, 29+21+18+15+12, 29+21+18+15, 29+21+18,
 29+21, 29+26+8, 29+26+11, 29+26+12+8, 29+26+12+11, 29+26+12, 29+26+15+8, 29+26+15+11,
 29+26+15+12+8, 29+26+15+12+11, 29+26+15+12, 29+26+15, 29+26+18+8, 29+26+18+11, 29+26+18+12+8,

29+26+18+12+11, 29+26+18+12, 29+26+18+15+8, 29+26+18+15+11, 29+26+18+15+12+8, 29+26+18+15+12+11, 29+26+18+15+12, 29+26+18+15, 29+26+18, 29+26+21+8, 29+26+21+11, 29+26+21+12+8, 29+26+21+12+11, 29+26+21+12, 29+26+21+15+8, 29+26+21+15+11, 29+26+21+15+12+8, 29+26+21+15+12+11, 29+26+21+15+12, 29+26+21+15, 29+26+21+18+8, 29+26+21+18+11, 29+26+21+18+12+8, 29+26+21+18+12+11, 29+26+21+18+12, 29+26+21+18+15+8, 29+26+21+18+15+11, 29+26+21+18+15+12+8, 29+26+21+18+15+12+11, 29+26+21+18+15+12, 29+26+21+18+15, 29+26+21+18, 29+26+21, 29+26, 29.

En la lista anterior, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con la numeración proporcionada anteriormente, mientras que "+" indica las limitaciones descritas anteriormente.

30) Otra modalidad se refiere a compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la modalidad 29), en donde

R² es halógeno (especialmente cloro), metilo, etilo, metoxilo o etoxilo;

R³ es alcoxilo de C₁₋₃ (especialmente metoxilo) o fluoroalcoxilo de C₁₋₃ (especialmente difluorometoxilo);

Ar¹ representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno (especialmente piridinilo); (en particular, **Ar¹** representa fenilo), donde dicho grupo **Ar¹** está sustituido con R⁴ y R⁵, en el que

- **R⁴** es n-propilo, isopropilo, o cicloalquilo de C₃₋₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo (especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo); [en el que se entiende que dicho sustituyente R⁴ está unido en posición *orto* con respecto al punto de unión del resto de la molécula] (en el que R⁴ es en particular isopropilo) y

- **R⁵** representa hidrógeno o flúor (en el que R⁵ es en particular hidrógeno);

m y **n** representan independientemente el número entero 1 o 2 (especialmente tanto **m** y **n** representan el número entero 1); y

el grupo **-L-R⁶** representa

- hidrógeno;

- **-L¹-CO-R^{C11}** en el que **R^{C11}** representa independientemente hidroxilo; -O-bencilo; -O-alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; o **-NR^{N11}R^{N12}**; en el que independientemente **R^{N11}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N12}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₆, o -O-**R^{O11}**, en el que **R^{O11}** representa independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo; y

- **-L¹-** representa independientemente

- alquilenos de C₁₋₆, -CO-alquilenos de C₁₋₆, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆;

- -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄, -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄, -CO-NH-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄, o -CO-O-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₈-alquilenos de C₀₋₄;

- **-L²-hidroxilo**; en el que **-L²-** representa

- -CO-alquilenos de C₁₋₆ o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₁₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o **-NR^{N21}R^{N22}** en el que independientemente **R^{N21}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N22}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

- -alquilenos de C₂₋₆, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆, en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₂₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o **-NR^{N23}R^{N24}** en el que independientemente **R^{N23}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N24}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

- -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄;

- **-L⁷-NR^{N5}R^{N6}** en el que **R^{N5}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente hidrógeno); **R^{N6}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente hidrógeno); y

- **-L⁷-** representa independientemente

- -CO-, o -SO₂;

- **-L⁹-HET¹**, en el que **HET¹** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo),

en el que dicho **HET**¹ independientemente no está sustituido o está mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo de C₁₋₄ (especialmente metilo), halógeno, ciano, hidroxilo, hidroximetilo y -alquileo de C₀₋₂-**Cy**⁹¹-COOR⁰⁹¹ en el que R⁰⁹¹ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que **Cy**⁹¹ representa un grupo cicloalquileo de C₃₋₆; o -alquileo de C₀₋₂-COOR⁰⁹² en el que R⁰⁹² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

-**L**⁹- representa independientemente

-alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-, -SO₂-alquileo de C₀₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-; o

• -**L**¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

➤ uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo esté además adyacente, un grupo carbamato, o, en caso de que el nitrógeno del segundo anillo esté además adyacente, un grupo urea); y/o

➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo o un átomo de oxígeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo -C(CH₃)₂-N- o con el oxígeno un -C(CH₃)₂-O); y/o

➤ dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre del anillo (formando así un grupo -SO₂-); y/o

➤ alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄, fluoroalquilo de C₂₋₃, o -CO-alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y

➤ -**L**¹⁰- representa independientemente

➤ -alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-, -SO₂-alquileo de C₀₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-.

31) Otra modalidad se refiere a compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la modalidad 29) o 30), en el que **R**² es halógeno (especialmente cloro), metilo o metoxilo.

32) Otra modalidad se refiere a compuestos de fórmula (III) de acuerdo con cualquiera de las modalidades 29) a 31), en el que **R**⁴ es isopropilo.

33) Otra modalidad se refiere a compuestos de fórmula (III) de acuerdo con cualquiera de las modalidades 29) a 32), en el que el grupo -**L-R**⁶ representa:

• hidrógeno;

• -**L**¹-CO-**R**^{c11} en el que **R**^{c11} independientemente representa hidroxilo; -O-bencilo; o -O-alquilo de C₁₋₆; y

-**L**¹- representa independientemente

➤ alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

➤ -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-NH-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-O-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-;

• -**L**⁷-**NR**^{N5}**R**^{N6} en el que **R**^{N5} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ (especialmente hidrógeno); **R**^{N6} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆ (especialmente hidrógeno); y

-**L**⁷- representa independientemente

➤ -CO-, o -SO₂-; o

• -**L**¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

➤ uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo amida, o, en caso de que un oxígeno del anillo sea además adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso el nitrógeno del segundo anillo es además adyacente, un grupo urea); y

➤ -**L**¹⁰- representa independientemente

➤ -alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-, -SO₂-alquileo de C₀₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-.

34) Otra modalidad se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1), que se seleccionan entre los siguientes compuestos:

- 5 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)pirrolidin-3-carboxamida;
1-(2-aminoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxipropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
10 1-ciano-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
1-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxipropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
15 1-(2-aminopropil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)propanoico;
1-(2-cianoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2,3-dihidroxipropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
20 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxetan-3-il)azetidina-3-carboxamida;
ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)butanoico;
ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)-2,2-dimetilbutanoico;
ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)-3,3-dimetilbutanoico;
25 ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)metil)-1H-pirrol-2-carboxílico;
ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)metil)furan-2-carboxílico;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(4-hidroxipentil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
30 ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)-2,2-dimetilpentanoico;
ácido 1-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)propil)ciclopropano-1-carboxílico;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(metilsulfonamido)etil)azetidina-3-carboxamida;
35 (S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxipropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
1-(cianometil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
1-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
1-(4-cianobutanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
40 1-acetil-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-sulfamoilpropanoil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(N-metilsulfamoil)acetil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((metilsulfonil)glicil)azetidina-3-carboxamida;
45 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-metil-N-sulfamoilglicil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoil)azetidina-3-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoil)piperidin-4-carboxamida;
50 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxisoxazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida];
55 1-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
60 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxipirazol-5-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida [y formas tautoméricas de la misma, tales como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida];
N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxipirazol-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida [y formas tautoméricas de la misma, tales como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-

- oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida];
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida [y formas tautoméricas de la misma, tales como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida];
 1-(L-alanil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)-1-((2-metoxietil)glicil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((2-hidroxietil)glicil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((2-hidroxietil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((2-metoxietil)glicil)azetidin-3-carboxamida;
 (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(2-hidroxipropil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((S)-(2-hidroxipropil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(1-hidroxipropan-2-il)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((S)-(1-hidroxipropan-2-il)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3-oxopropanoico;
 ácido 3-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-3-oxopropanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-4-oxobutanoico;
 ácido 3-(4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-metil-4-oxobutanoico);
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)ciclopropano-1-carboxílico;
 ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutano-1-carboxílico;
 ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3-metil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)but-3-enoico;
 ácido (1S,2R)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico;
 ácido (1R,2S)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico;
 ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-5-oxopentanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3,3-difluoro-4-oxobutanoico;
 ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-hidroxipentanoil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 4-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(sulfamoilglicil)azetidin-3-carboxamida;
 1-(N-acetil-N-hidroxiglicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)acético;
 ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)acético;
 ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)propanoico;
 ácido 3-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)propanoico;
 ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)-2,2-dimetilpropanoico;
 ácido 2-((1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)ciclopropil)acético;
 ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)butanoico;
 ácido (E)-3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)acrílico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((3-(hidroxiamino)-3-oxopropil)sulfonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)acético;
 ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-carbonil)oxi)acético;
 ácido (R)-2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)propanoico;

- ácido 1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)ciclopropano-1-carboxílico;
- ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
- 5 ácido 1-(((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico;
- ((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)glicina;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
- 10 N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
- N-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-metilsulfamoil)azetidín-3-carboxamida;
- 1-(N-ciclopropilsulfamoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(sulfamoilamino)etil)azetidín-3-carboxamida;
- 15 N-(2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
- ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxamido)-3-metilbutanoico;
- N1-((1H-imidazol-4-il)metil)-N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-carboxamida;
- 20 ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxamido)-2,2-dimetilbutanoico;
- 25 N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-dicarboxamida;
- N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-N1-(2-hidroxietil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-dicarboxamida;
- ácido 6-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)nicotínico;
- ácido 6-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)picolínico;
- ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)pirimidin-5-carboxílico;
- 30 ácido 6-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)piridazin-3-carboxílico;
- ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)pirazin-2-carboxílico;
- ácido 1-((5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico;
- 35 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(4-fluoropiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- 40 1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- 1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- 1-(5-cianopirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- 1-(5-cianopirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- 45 ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)oxazol-4-carboxílico;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidín-3-carboxamida;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidín-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-hidroxi-oxazol-2-il)azetidín-3-carboxamida];
- 50 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidín-3-carboxamida];
- 3-(2-ciclopentilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida;
- 55 3-(2-ciclohexilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida;
- ácido 4-((3-(2-ciclobutilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido 4-((3-(2-ciclopentilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- 60 ácido 4-((3-(2-ciclohexilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-propilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
- 65 ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil-5-metilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;

ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(5-fluoro-2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico; y
 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-N-propilglicina.

35) Además de los compuestos listados en la modalidad 33), otros compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1), se seleccionan de los siguientes compuestos:

- 10 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-N-(2-metoxietil)glicinato de metilo;
 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-N-(2-metoxietil)glicina;
 (2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)glicinato de metilo;
 15 (2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)glicina;
 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-N-etilglicina;
 3-(2-isopropilfenil)-N-(6-metil-2-propoxipiridin-3-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 20 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-1-il)-4-oxobutanoico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N1-ciclopropil-N3-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-1,3-dicarboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 25 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)azetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida; y
 30 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida.

36) Además de los compuestos listados en las modalidades 33) y 34), se seleccionan otros compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la modalidad 1) de los siguientes compuestos:

- 35 N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 40 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-ciclopentilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 4-(3-((5-Cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoato de metilo;
 ácido 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico;
 45 ácido 4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico;
 4-(3-((5-Bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo;
 50 ácido 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 55 ácido 4-(3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 1-(2-(3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)ciclobutan-1-carboxílico;
 3-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)propanoato de bencilo;
 60 ácido 3-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)propanoico;
 N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;

N-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 N-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-ciclopentilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 N³-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-N¹-ciclopropil-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1,3-dicarboxamida;
 N³-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-N¹-ciclopropil-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1,3-dicarboxamida;
 2-metoxi-2-oxoetil 3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato;
 ácido 2-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)acético;
 ácido 1-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)ciclopropano-1-carboxílico; y
 N-(3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida.

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) de acuerdo con las modalidades 1) a 36) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (como especialmente oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que resultará familiar a cualquier persona experta en la materia (ver, por ejemplo, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención / profilaxis o tratamiento de ciertas enfermedades, dichos compuestos son igualmente adecuados para usarse en la preparación de un medicamento para la prevención / profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades. Asimismo, dichos compuestos también son adecuados en un procedimiento para la prevención / profilaxis o tratamiento de dichas enfermedades, que comprende administrar a un sujeto (mamífero, especialmente humano) que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho compuesto.

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) de acuerdo con las modalidades 1) a 36) son útiles para la prevención y/o tratamiento de la fibrosis (y enfermedades o trastornos asociados con la fibrosis), o de otros trastornos mediados mediante la señalización del receptor LPA₁.

El término "fibrosis" se refiere a condiciones que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o fibronectina y/o colágeno y/o aumento del reclutamiento de fibroblastos en un órgano; incluyendo fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como corazón, riñón, hígado, articulaciones, pulmón, tejido pleural, tejido peritoneal, piel, córnea, retina, musculoesquelético y tracto digestivo.

El término fibrosis puede definirse en particular como que comprende

- todas las formas de fibrosis pulmonar, incluyendo las enfermedades pulmonares asociadas con la fibrosis, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica tal como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus; alveolitis fibrosante criptogénica; fibrosis pulmonar secundaria a sarcoidosis; fibrosis pulmonar iatrogénica que incluye fibrosis inducida por radiación; silicosis; fibrosis pulmonar inducida por amianto; y fibrosis pleural;
- fibrosis renal; incluyendo fibrosis renal asociada con CKD, insuficiencia renal crónica, nefritis tubulointersticial y/o nefropatías crónicas tales como glomerulonefritis (primaria) y glomerulonefritis secundaria a enfermedades inflamatorias sistémicas como lupus y esclerodermia, diabetes, esclerosis glomerular focal y segmentaria, nefropatía por IgA, hipertensión, aloinjerto renal y síndrome de Alport;
- fibrosis intestinal, que incluye fibrosis intestinal secundaria a esclerodermia y fibrosis intestinal inducida por radiación;
- todas las formas de fibrosis hepática, incluyendo cirrosis, fibrosis hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, lesión del conducto biliar, cirrosis biliar primaria (también conocida como colangitis biliar primaria), infección o fibrosis hepática inducida por virus (por ejemplo, infección crónica por HCV) y hepatitis autoinmune;
- fibrosis de cabeza y cuello, que incluye fibrosis de cabeza y cuello inducida por radiación;
- cicatrización corneal, incluyendo las secuelas de LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser, por sus siglas en inglés), trasplante de córnea y trabeculectomía;
- cicatrices hipertróficas y queloides, incluyendo cicatrices hipertróficas y queloides inducidas por quemaduras o quirúrgicas;
- y otras enfermedades fibróticas, por ejemplo, endometriosis, fibrosis de la médula espinal, mielofibrosis, fibrosis cardíaca, fibrosis perivascular; así como formación de tejido cicatricial, enfermedad de Peyronie, adherencias abdominales o intestinales, fibrosis de la vejiga, fibrosis de las fosas nasales y fibrosis mediada por fibroblastos.

El término "prevención /profilaxis de la fibrosis" incluye la prevención de la fibrosis en un sujeto que ha estado expuesto a una o más condiciones ambientales que se sabe que aumentan el riesgo de fibrosis de un órgano o tejido, especialmente el riesgo de fibrosis pulmonar, hepática o renal; o en un sujeto que tiene una predisposición genética a desarrollar fibrosis de un órgano o tejido; así como la prevención o minimización de cicatrices después de una lesión, incluyendo la cirugía.

Otros trastornos mediados por la señalización del receptor LPA₁ comprenden notablemente trastornos dermatológicos, dolor, enfermedades proliferativas malignas y benignas, enfermedades respiratorias, trastornos del sistema nervioso, enfermedades cardiovasculares y trastornos inflamatorios, obesidad y resistencia a la insulina.

El término "trastorno dermatológico" se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como esclerosis sistémica, dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, psoriasis, esclerodermia, lesiones psoriásicas, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, cicatrización de heridas, cicatrización, cicatrización hipertrófica, queloides, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Sjögren-Larsson, especialmente la esclerosis sistémica.

El término "dolor" se refiere a dolor agudo, dolor crónico y dolor neuropático. Un ejemplo particular es la fibromialgia, especialmente la fibromialgia que se deriva de la formación de tejido cicatricial fibroso en los músculos contráctiles y el dolor del cáncer.

El término "enfermedad proliferativa maligna y benigna" se refiere especialmente al cáncer y al control de la proliferación de células tumorales, invasión y/o metástasis de carcinomas.

El término "cáncer" se refiere a todo tipo de cánceres tales como carcinomas; adenocarcinomas; leucemias; sarcomas; linfomas; mielomas; cánceres metastásicos; tumores cerebrales; neuroblastomas; cánceres de páncreas; cánceres gastrointestinales; cánceres de pulmón; cánceres de mama; cánceres de próstata; cánceres de endometrio; cánceres de piel; cánceres de vejiga; cánceres de cabeza y cuello; tumores neuroendocrinos; cánceres de ovario; cánceres de cuello uterino; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cánceres torácicos; y tumores inducidos por virus. En particular, el término se refiere a mesotelioma pleural, mesotelioma peritoneal y metástasis óseas, así como a tumores cerebrales que incluyen metástasis cerebrales, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; neuroblastoma; cáncer de páncreas que incluye adenocarcinoma de páncreas/adenocarcinoma ductal de páncreas; cánceres gastrointestinales que incluyen carcinoma de colon, adenoma colorrectal, adenocarcinoma colorrectal, cáncer colorrectal metastásico, poliposis adenomatosa familiar (FAP, por sus siglas en inglés), cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular; Sarcoma de Kaposi; leucemias, que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia de células T adultas; linfomas que incluyen linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT y linfoma intraocular primario de células B; cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de mama que incluye carcinoma de mama triple negativo; rabdomiosarcoma; cáncer de próstata que incluye cáncer de próstata resistente a la castración; cáncer escamoso de esófago; carcinoma de células escamosas (oral); cáncer endometrial; carcinoma de tiroides que incluye carcinoma papilar de tiroides; cánceres metastásicos; metástasis pulmonar; cáncer de piel que incluye melanoma y melanoma metastásico; cáncer de vejiga, incluyendo el cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células uroteliales; mielomas múltiples; osteosarcoma; cáncer de cabeza y cuello; y carcinomas renales que incluyen carcinoma de células renales, carcinoma de células claras renales, carcinoma de células renales metastásico, carcinoma de células claras renal metastásico; así como tumores neuroendocrinos; cáncer de ovarios; cáncer de cuello uterino; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cáncer de tórax; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; y tumores inducidos por virus.

El término "enfermedad respiratoria" se refiere a enfermedades que afectan a los órganos implicados en la respiración, como la nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen neumonía intersticial, asma que se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado con la constricción de las vías respiratorias de cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica), incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgico (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápica, asma de inicio infantil, asma de inicio en edad adulta, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a los esteroides, asma estacional; rinitis, incluyendo la rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que incluye bronquitis crónica o enfisema; inflamación de las vías respiratorias, sarcoidosis, fibrosis quística, hipoxia y lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria aguda (incluyendo neumonía bacteriana inducida, inducida por trauma, inducida por neumonía viral, inducida por ventilador, inducida por sepsis no pulmonar e inducida por aspiración).

El término "trastorno del sistema nervioso" se refiere a condiciones que alteran la estructura o función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, que incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, trastornos del sistema nervioso resultantes de un traumatismo cerrado o quirúrgico (incluyendo la disfunción cognitiva post-quirúrgica y la lesión de la médula espinal o del tronco cerebral, y traumatismo craneoencefálico), migraña, así como los aspectos

neurológicos de trastornos tales como la enfermedad degenerativa del disco y la ciática.

El término "enfermedad cardiovascular", como se usa en la presente, se refiere a enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos o ambos, que incluyen pero no se limitan a: arritmia (auricular o ventricular o ambos); aterosclerosis y sus secuelas; isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, angina; alteraciones del ritmo cardíaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular que incluye aneurisma aórtico; isquemia retiniana; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; reestenosis; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; shock endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal; fallo cardiovascular; vasoconstricción (incluyendo la asociada con migrañas); anomalía vascular, trombosis, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

El término "trastorno inflamatorio" incluye psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedero, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso, diabetes tipo I, dermatomiositis, flebitis, síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangitis (GPA, granulomatosis de Wegener), tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis crónica recurrente, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, sinusitis e inflamación mediada por neutrófilos.

Otros trastornos en los que el receptor LPA₁ desempeña un papel incluyen principalmente trastornos de la próstata y la vejiga, como la hiperplasia prostática benigna, enfermedades relacionadas con eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o reclutamiento de células T, cardiomiopatía, remodelación del miocardio, remodelación vascular, trastornos de la permeabilidad vascular, enfermedades renales, necrosis papilar renal, insuficiencia renal, crecimiento tumoral, enfermedades metabólicas, prurito, enfermedades oculares, degeneración macular, trastornos endocrinos, hipertiroidismo, osteoporosis, enfermedades relacionadas con la diabetes (nefropatía, retinopatía).

La presente invención se refiere además a los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) para usarse en el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados en la presente (especialmente para el tratamiento de la fibrosis) en donde el compuesto de fórmulas (I), (II) y (III) está destinado a usarse en combinación (ya sea en una única composición farmacéutica o en un tratamiento separado) con uno o varios agentes antifibróticos. Los ejemplos de tales agentes antifibróticos incluyen corticosteroides, inmunosupresores, antagonistas de células B y uteroglobina.

Preparación de compuestos de fórmulas (I), (II) y (III):

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) pueden prepararse mediante procedimientos de la bibliografía bien conocidos, mediante los procedimientos que se dan a continuación, mediante los procedimientos que se dan en la parte experimental a continuación o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios. En algunos casos, el orden de realización de los siguientes esquemas de reacción y/o pasos de reacción puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. En la secuencia general de reacciones descrita a continuación, los grupos genéricos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y L son los definidos para la Fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas en la presente se definen explícitamente o son como se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y L pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas siguientes y, por lo tanto, requerirán el uso de grupos protectores (PG, por sus siglas en inglés). El uso de grupos protectores es bien conocido en la materia (ver por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Para los propósitos de esta discusión, se asumirá que los grupos protectores necesarios están en su lugar. En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, hidrólisis y acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición que son comúnmente conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables, de una manera conocida por se.

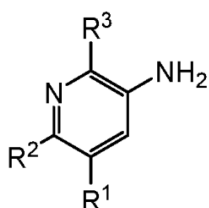
Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) pueden fabricarse por los procedimientos que se indican a continuación, por los procedimientos indicados en la parte experimental o por procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones descrita a continuación. Sólo se describen algunas de las posibilidades sintéticas que conducen a compuestos de fórmulas (I), (II) y (III).

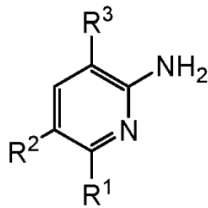
Los compuestos de Fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 1a o Estructura 1b con un compuesto de Estructura 2 en un disolvente como DMF, THF, DCM, EtOAc, etc. en presencia de uno o más

agentes activadores de carboxilato como SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, POCl_3 , EDC, HOBt, HBTU, TBTU, DCC, CDI, T3P etc. y en presencia o ausencia de una base tal como TEA, DIPEA, NaH, K_2CO_3 , etc. (Montalbetti CA., Falque V. *Tetrahedron* 2005 (46) 10827-10852; Valeur E., Bradley M. *Chem. Soc. Rev.* 2009 (389) 606-31). El residuo R^4 puede estar presente en la etapa de acoplamiento o introducirse en una etapa posterior reemplazando Br por un grupo alquilo en condiciones de Negishi o mediante una secuencia de Suzuki/Hidrogenación conocida por un experto en la materia. (Matsushita LH., Negishi E. *J. Org. Chem.* 1982 (47) 4161-4165; Kerins, F. y col. *J. Org. Chem.* 2002 (67) 4968-4971).

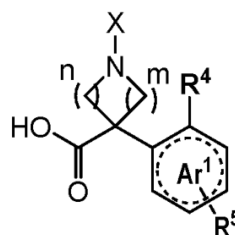
En el compuesto de Fórmula I, los acoplamientos de la Estructura 1a y la Estructura 1b se pueden realizar con la Estructura 2 con la cadena lateral $\text{L-R}^6 = \text{X}$ ya presente o con una Estructura 2 en donde N lleva un grupo protector = X. A continuación, se introduce la funcionalidad R^6 después de la desprotección, mediante la formación de un enlazador amina, amida, sulfonamida, carbamato, urea o sulfamida (L), por ejemplo, de una manera conocida por un experto en la materia.



Estructura 1a

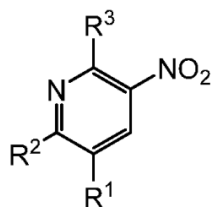


Estructura 1b

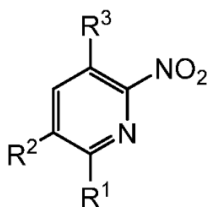


Estructura 2

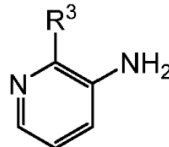
Los compuestos de Estructura 1a y Estructura 1b pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse reduciendo un compuesto de Estructura 3a o Estructura 3b en un disolvente como THF, MeOH, EtOH, iPrOH, etc. en presencia de $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ o $\text{H}_2/\text{Pt+V/C}$ o Fe etc. (Dolle V. y col. *Tetrahedron* 1997 (53) 12505-12524; Möbus K. y col. *Top. Catal.* 2010 (53), 1126-1131; WO2012/055995). Si $\text{R}^1 = \text{H}$ y $\text{R}^2 = \text{Cl}$ o Br, la Estructura 1a y la Estructura 1b también se pueden preparar clorando o bromando un compuesto de Estructura 3c y Estructura 3d con N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida de una manera conocida por un experto en la materia.



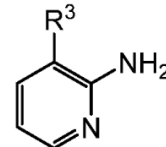
Estructura 3a



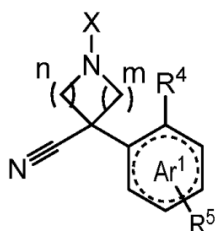
Estructura 3b



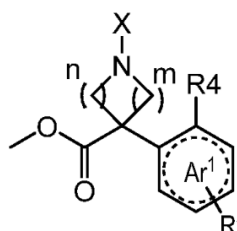
Estructura 3c



Estructura 3d

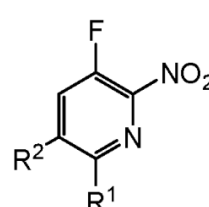
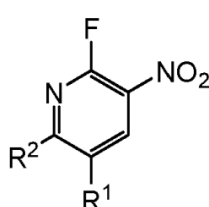
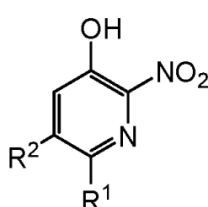
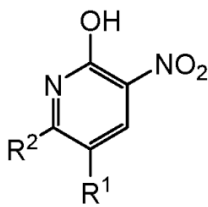


Estructura 4



Estructura 5

Los compuestos de Estructura 2 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 4 con NaOH al 25 % o $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ concentrado o HCl concentrado a temperatura elevada en un disolvente como agua, EtOH etc (US20120232026; WO2005/049605; US20080319188). Los compuestos de Estructura 2 también se pueden preparar hidrolizando un compuesto de Estructura 5 con una solución acuosa de NaOH o LiOH, etc. en un disolvente como agua, MeOH, EtOH, THF, etc.



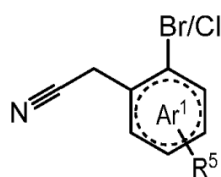
Estructura 6a

Estructura 6b

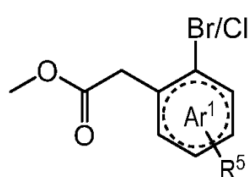
Estructura 7a

Estructura 7b

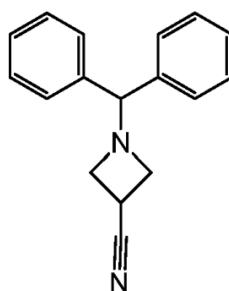
Los compuestos de Estructura 3a, Estructura 3b, Estructura 3c y Estructura 3d pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse haciendo reaccionar la Estructura 6a o la Estructura 6b (donde R¹ representa H o F y R² representa H, halógeno, alquilo de C₁₋₂, OMe o OEt) con clorodifluoroacetato de sodio o ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl) acético a 60 °C o más en un disolvente como DMF, MeCN, etc. y en presencia de Na₂SO₄ o una base como Cs₂CO₃, K₂CO₃ etc. (Thomson C.S. y col. *J.Fluorine.Chem.* 2014 (168) 34-39; Sperry J. B. y col. *Org.ProcessRes.Dev.* 2011 (15) 721-725; WO2012/055995). Los compuestos de Estructura 3a, Estructura 3b, Estructura 3c y Estructura 3d también pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de Estructura 7a o Estructura 7b con alcoholato como NaOMe, NaOiPr en un disolvente como THF, DMF, etc. (WO2010/023181). Para la Estructura 3c y la Estructura 3d, el grupo nitro se reduce en un paso siguiente usando H₂ y Pd/C por ejemplo. El residuo R³ también se puede introducir en una etapa posterior, después del acoplamiento amida.



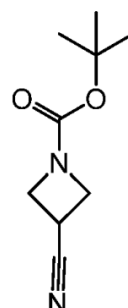
Estructura 8



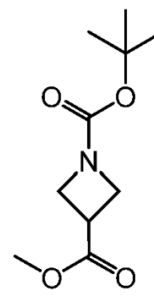
Estructura 9



Estructura 10



Estructura 11



Estructura 12

Los compuestos de Estructura 4 y Estructura 5 pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse (para n y/o m > 1) haciendo reaccionar 2-(2-haloaril)acetonitrilo (Estructura 8) o 2-(2-haloaril)acetato de metilo (Estructura 9), respectivamente, con N-bencil-N,N-bis(2-cloroetil)amina o N-boc-N,N-bis(2-cloroetil)amina a 60 °C o más en un disolvente como THF y en presencia de una base como NaOH, NaH, etc. Los compuestos de Estructura 4 y Estructura 5 también se pueden preparar haciendo reaccionar 2-(2-bromofenil)acetonitrilo con paraformaldehído en un disolvente como DMF en presencia de una base como K₂CO₃ seguido de una cicloadición 1,3-dipolar catalizada por TFA con N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina disponible comercialmente en DCM (Lit: JP2008110971). Para n = m = 1, los compuestos de Estructura 4 pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de Estructura 10, 11 o 12 con un 1,2-dihaloarilo, tal como 1-bromo-2-fluorobenceno en un disolvente como THF en la presencia de una base como KHMDS (WO2012/017359). Alternativamente, el sustituyente bromo se puede reemplazar por R⁴ = alquilo en un paso siguiente en condiciones de Negishi o mediante una secuencia de hidrogenación de Suzuki conocida por un experto en la materia.

Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en el residuo R⁶ en las fórmulas (I), (II) y (III), estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Los grupos protectores apropiados son conocidos por un experto en la materia e incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo, acetilo o trialkilsililo para proteger un alcohol, un cetil para proteger un diol, un éster para proteger un ácido, etc. Estos grupos protectores se pueden emplear de acuerdo con la metodología estándar. Siempre que los compuestos de fórmulas (I), (II) o (III) se obtengan en forma de mezclas de estereoisómeros, tales como especialmente enantiómeros, los estereoisómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos por un experto en la materia: por ejemplo, por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral como una columna Daicel ChiralPak AD-H (5 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5 μm), una columna Daicel ChiralCel OD (10 μm), una columna Daicel ChiralPak IA o IB o IC o ID o IE (5 μm), una columna Daicel ChiralPak AS-H (5 μm) o una columna (R,R)-Whelk-01 (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una base como TEA y/o dietilamina o de un ácido como TFA) y eluyente B (heptano). En condiciones de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés), el eluyente A es CO₂ y el eluyente B es isopropanol.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan en absoluto su alcance.

Todas las temperaturas se expresan en °C. Los materiales de partida comercialmente disponibles se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional. A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno o argón. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía flash en gel de sílice (Biotage), mediante TLC preparativa (placas de TLC de Merck, Silica gel 60 F₂₅₄) o mediante HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención se caracterizan por ¹H-NMR (Bruker de 400 MHz o 500 Mhz; los desplazamientos químicos se dan en ppm con respecto al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, br = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz) y/o por LCMS (tiempo de retención t_R se da en min; el peso molecular

obtenido para el espectro de masas se da en g/mol) utilizando las condiciones listadas a continuación.

LCMS con condiciones ácidas

5 **LCMS-1:** Waters Acquity Binary, administrador de disolventes, MS: Waters SQ Detector, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columnas: Acquity UPLC CSH C18 1,7 μ m 2,1x50 mm de Waters, termostatzado en el Acquity UPLC Administrador de Columna a 60 °C. Eluyentes: A: H₂O + 0,05% ácido fórmico; B: AcCN + 0,045% FA. Método: Gradiente: 2 % B 98 % B durante 2,0 min. Flujo: 1,0 ml/min. Detección: UV 214 nm y ELSD.

10 **LCMS-2:** Serie Agilent 1100 con detección por espectrometría de masas (MS: cuadrupolo simple Finnigan). Columnas: Zorbax RRHD SB-Ac (1,8 μ m, 3,0 x 50 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,04 % TFA [eluyente B].

Gradiente: 95 % B → 5 % B durante 5 min (flujo: 4,5 ml/min)

HPLC preparativa con condiciones ácidas

Prep-HPLC-1: Columnas: Waters XBridge C18 (10 μ m, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 % ácido fórmico [eluyente B]. Gradiente: 95 % B → 5 % B durante 5 min (flujo: 75 ml/min). Detección: UV/Vis + MS

15 **Prep-HPLC-2:** Columnas: Waters Zorbax SB-Aq (5 μ m, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 % ácido fórmico [eluyente B]. Gradiente: 95 % B → 5 % B durante 5 min (flujo: 75 ml/min). Detección: UV/Vis + MS

HPLC preparativa con condiciones básicas

Prep-HPLC-3: Columnas: Waters XBridge C18 (10 μ m, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 % NH₄OH [eluyente B]. Gradiente: 90 % B → 5 % B durante 6,5 min (flujo: 75 ml/min). Detección: UV/Vis + MS

20 Los racematos se pueden separar en sus enantiómeros, por ejemplo, por HPLC preparativa (columna: ChiralPak AS-H 30x250 mm, 5 μ m, 20 % iPrOH en CO₂ supercrítico)

Abreviaturas (como se usan en la presente):

	Ac	acetil
	AcOH	ácido acético
25	ac.	acuoso
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Boc-D-Glu-OtBu	Éster de 1- <i>tert</i> -butilo de ácido Boc-L-glutámico
	Bn	bencilo
30	BSA	albúmina de suero bovino
	Bu	butilo tal como en <i>tert</i> -Bu (= butilo terciario)
	CDI	carbonil diimidazol
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
35	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina, base de Hünig, etil diisopropilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
40	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo (tal como en OEt: etoxi)
45	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Ej.	ejemplo(s)
	h	hora(s)
	HATU	1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
50	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
55	iPr	isopropilo
	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio

	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	LCMS	cromatografía de líquidos – espectrometría de masas
	Lit.	Literatura
	LPA	ácido lisofosfatídico
5	LPAR ₁	receptor lisofosfatídico 1
	Me	metilo (tal como en OMe: metoxi)
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
10	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaOtBu	terc-butoxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NMM	N-metilmorfolina
	POCl ₃	cloruro de fosforilo
15	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Pd(OH) ₂ /C	hidróxido de paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
	prep.	preparativa
	t.a.	temperatura ambiente
20	sat.	saturado
	TBME	terc-butil metil éter
	TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	T3P	anhídrido propilfosfónico
	t _R	tiempo de retención

Preparación de intermediarios

30 Intermediario 1.A: 2-Metoxi-6-metilpiridin-3-amina

Paso 1. Se añade gota a gota metanol (256 µl, 6,39 mmol) a una suspensión en agitación de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 256 mg, 6,39 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C y la solución resultante se agita durante 0,5 h. A esta solución se le añade gota a gota una solución de 2-fluoro-6-metil-3-nitropiridina (1,0 g, 6,09 mmol) en THF anhidro (5 ml). Una vez completada la adición, la solución se agita a 0 °C durante 0,5 h, antes de dejarla calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó con agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (30 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. Se obtiene 2-metoxi-6-metil-3-nitropiridina como un aceite amarillo (539 mg, 53 % de rendimiento) después de purificación por HPLC-prep (Prep-HPLC-3). ¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ: 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

Paso 2. A una solución desgasificada de 2-metoxi-6-metil-3-nitropiridina (539 mg, 3,21 mmol) en metanol (10 ml) se le añade Pd(OH)₂/C (255 mg) seguido de formiato de amonio. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 20 horas y luego se filtra sobre un filtro Whatmann y se evapora. El residuo se disuelve en EtOAc (30 ml) y la solución orgánica se lava con sol. sat. de NaHCO₃ (15 ml) seguido de salmuera (15 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar 2-metoxi-6-metilpiridin-3-amina **I-1.A** como un aceite amarillo (199 mg, 45 % de rendimiento). LCMS-2: t_R = 0,38 min, [M+1]⁺ 139,13; ¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ: 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

Intermediario 1.B: 2-Isopropoxi-6-metilpiridin-3-amina

La 2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-amina **I-1.B** se sintetiza usando la metodología descrita para **I-1.A** a partir de 2-fluoro-6-metil-3-nitropiridina e isopropanol disponibles comercialmente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ: 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,22 (m, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6 H).

Intermediario 1.C: 2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina

Paso 1. Una suspensión de 6-metil-3-nitropiridin-2-ol (10 g, 61,6 mmol) y Na₂SO₄ (21,89 g, 15,4 mmol) en MeCN (250 ml) se calienta a 60 °C y se añade gota a gota ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (8,8 ml, 80 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agita durante otra hora y luego se inactiva con NaOH 3 M (250 ml) y el acetonitrilo se elimina al vacío. El componente acuoso restante se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (50 ml) seguido de salmuera (100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío. El aceite amarillo se purifica mediante cromatografía en columna (Biotage, Heptano: EtOAc 1:0 a 1:1) para dar 2-(difluorometoxi)-6-metil-3-nitropiridina como un aceite amarillo que cristalizó en reposo (10,9 g, rendimiento del 85 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) δ: 8,51 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 71,3 Hz, 1 H), 7,39 (d,

$J = 8,2$ Hz, 1 H), 3,37 (s), 2,55 (s, 3 H).

Paso 2. A 2-(difluorometoxi)-6-metil-3-nitropiridina (4,65 g, 22,8 mmol) en metanol desgasificado (100 ml) se le añade paladio al 10 % sobre carbono-50 % húmedo (350 mg) y la reacción se hidrogena a presión atmosférica durante 18 h. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celita. La almohadilla se enjuaga con THF (3 x 10 ml) y la solución orgánica se concentra al vacío para producir 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** como un aceite amarillo pálido que cristalizó al reposar (4,1 g, rendimiento del 92 %). LCMS-2: $t_R = 0,75$ min, sin masa; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (t, $J = 73,5$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Intermediario 2: Ácido 1-Benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carboxílico

Paso 1. A una solución de 1-bromo-2-fluorobenceno disponible comercialmente (5 g, 28,6 mmol) en THF (60 ml) se le añade 1-benzhidrilazetidín-3-carbonitrilo (10,6 g, 42,9 mmol) y KHMDS 95 % (10,3 ml, 42,9 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se concentra a vacío hasta un aceite, se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra al vacío. El material crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para producir 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonitrilo como un sólido beige (7,64 g, rendimiento del 66 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,47-7,42 (m, 6 H), 7,36-7,31 (m, 5 H), 7,25-7,21 (m, 2 H), 4,56 (s, 1 H), 3,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,49-3,42 (m, 2 H).

Paso 2. A una solución de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonitrilo (7,2 g, 17,9 mmol) en etanol (80 ml) se le añade NaOH al 25 % (40 ml). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 3-4 días (reacción controlada por LCMS) y luego se enfría a 0 °C y se acidifica mediante HCl ac. 2 M. La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 200 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El material crudo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH 9:1) para dar ácido 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidí-3-carboxílico **I-2** como una espuma amarilla (6,37 g, rendimiento del 84 %). LCMS-2: $t_R = 0,83$ min, $[\text{M}+1]^+$ 423,99; ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,43-7,41 (m, 4 H), 7,37 (d, $J = 4,2$ Hz, 2 H), 7,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 4 H), 7,21-7,17 (m, 3 H), 4,47 (s, 1 H), 3,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,36 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H).

Intermediario 3: Cloruro de 1-Benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonilo

Se disuelve ácido 1-Benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carboxílico **I-3** (538 mg, 1,38 mmol) en DCM (10 ml). Se añaden tres gotas de DMF seguidas de cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,9 mmol) y la reacción se agita a 50 °C durante 1 hora (monitoreada por LCMS). Después, la mezcla de reacción se evapora para dar cloruro de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonilo **I-3** como una cera (620 mg) que se usa como tal.

Intermediario 4: Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxílico

Paso 1. Una mezcla de 2-bromofenilacetronitrilo (10 g, 51 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,77 g, 5,1 mmol) disponible comercialmente en 60 ml de THF y 90 ml de una solución acuosa de NaOH al 50 % se calienta a reflujo durante 10 min. Después de eso, se agrega clorhidrato de N-bencil-N,N-bis(2-cloroetil)amina (15 g, 56,1 mmol) a t.a. y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Enfriar a t.a. es seguido de la dilución con agua (120 ml) y la extracción con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (100 ml), se secan con MgSO_4 , y se concentran al vacío. El compuesto crudo se cristaliza en acetronitrilo para dar 1-bencil-4-(2-bromofenil)piperidín-4-carbonitrilo (12,6 g, rendimiento del 69 %) como un sólido cristalino blanco. ^1H NMR (500 MHz, DMSO D_6) δ : 7,75 (dd, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1 H), 7,48 (td, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 7,4$ Hz, 1 H), 7,35-7,32 (m, 5 H), 7,30-7,25 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,01-2,98 (m, 1 H), 2,98-2,95 (m, 1 H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2 H), 2,00 (td, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 12,8$ Hz, 2 H).

Paso 2. Una mezcla de 1-bencil-4-(2-bromofenil)piperidín-4-carbonitrilo (29,4 g, 82,9 mmol), ácido acético (75 ml) y ácido sulfúrico concentrado (75 ml) en agua (75 ml) se agita a reflujo durante 4 días (reacción monitoreada por LCMS). A continuación, la mezcla de reacción se diluye con agua (50 ml) y una solución acuosa de HCl al 25 % (50 ml) y se agita durante 15 min. Se agrega TBME (100 ml). La mezcla se deja agitar durante otros 15 min y se almacena a 4 °C durante la noche. El precipitado blanco se filtra, se enjuaga con TBME y se seca al vacío para dar ácido 1-bencil-4-(2-bromofenil)piperidín-4-carboxílico (22,1 g, rendimiento del 71 %) como un polvo blanco. LCMS-2: $t_R = 0,72$ min, $[\text{M}+1]^+$ 374,17 y 376,18.

Paso 3. Se disuelven ácido 1-bencil-4-(2-bromofenil)piperidín-4-carboxílico (10 g, 26,7 mmol) y pinacoléster de ácido isopropenil borónico (15,1 ml, 80,2 mmol) en dioxano (120 ml) y agua (60 ml). Luego se añade fosfato tripotásico (29,9 g, 134 mmol) seguido de acetato de paladio (300 mg, 1,34 mmol) y di(1-adamantil)-n-butilfosfina (969 mg, 2,67 mmol). La mezcla de reacción desgasificada se calienta a 100 °C durante la noche (reacción monitoreada por LCMS). La reacción se diluye con EtOAc (200 ml) y se extrae con HCl 2 N (20 ml). La fase acuosa ácida se extrae con EtOAc (3 x 150 ml). Todas las fases orgánicas se combinan (650 ml), se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan para dar el compuesto crudo que se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones para Prep-HPLC-3) para dar ácido 1-bencil-4-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)piperidín-4-carboxílico **I-4** como un sólido beige (8,4 g, rendimiento del 93 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 12,70 (s, 1 H), 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,33-7,18 (m, 7 H), 7,01 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 7,3$ Hz, 1 H), 5,10 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 2,43-2,38 (m, 4 H), 2,34-2,31 (m, 2 H), 2,13-2,11 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H).

Paso 4. Una mezcla desgasificada de ácido 1-bencil-4-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)piperidin-4-carboxílico (8,4 g, 24,8 mmol) y Pd/C 10 %-50 % agua (2 g) en MeOH/THF 1:1 (200 ml) es hidrogenado a t.a. durante 4 días (reacción monitoreada por LCMS). La mezcla se desgasifica con argón, se filtra sobre una almohadilla de Celita, se enjuaga con THF, se seca sobre MgSO₄ y se evapora para dar ácido 4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxílico (5,6 g, rendimiento del 92 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9,06 (s br, 1 H), 7,38 (dd, *J*₁ = 1,4 Hz, *J*₂ = 7,8 Hz, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,24-7,16 (m, 1 H), 3,44 (s br, 1 H), 3,27-3,12 (m, 5 H), 2,38 (m, 2 H), 2,20-2,12 (m, 2 H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H).

Paso 5. Una mezcla de ácido 4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxílico (5,65 g, 23,2 mmol), DIPEA (13,6 ml, 79,7 mmol) y Boc₂O (4,8 g, 21,9 mmol) se agita a t.a. durante 24 h. Luego se agrega agua seguida de HCl 1 N para ajustar el pH a 1. La mezcla de reacción se extrae cuatro veces con DCM (4 x 200 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para dar ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxílico **I-4** (9 g, cuantitativo) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 12,73 (s, 1 H), 7,36-7,31 (m, 2 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,18-7,14 (m, 1 H), 3,75-3,65 (m, 2 H), 3,32-3,25 (m, 3 H), 2,28-2,20 (m, 2 H), 1,89-1,77 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Alternativamente, **I-4** se puede preparar a partir del ácido 4-(2-bromofenil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico disponible comercialmente:

Paso 1. El ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)piperidin-4-carboxílico se prepara a partir de ácido 4-(2-bromofenil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico siguiendo la metodología descrita para **I-4** en el paso 3 (59 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 7,44 (dd, *J*₁ = 1,5 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 7,05 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 1 H), 5,14 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 3,54-3,48 (m, 2 H), 3,32-3,15 (m, 2 H), 2,27-2,23 (m, 2 H), 2,06-2,00 (m, 5 H).

Paso 2. Una mezcla desgasificada de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)piperidin-4-carboxílico (986 mg, 2,85 mmol) y Pd/C 10 %-50 % agua (100 mg) en MeOH/THF 1:1 (60 ml) es hidrogenado a t.a. durante 1 h (reacción monitoreada por LCMS). La mezcla se desgasifica con argón, se filtra sobre una almohadilla de Celita, se enjuaga con THF, se seca sobre MgSO₄ y se evapora para dar ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxílico **I-4** como una espuma blanca (923 mg, rendimiento del 93 %).

Intermediario 5: Ácido 1-bencil-3-(2-bromofenil)pirrolidin-3-carboxílico

Paso 1. Se añaden paraformaldehído (2,17 ml, 14,8 mmol) y K₂CO₃ (1,37 g, 9,9 mmol) a una solución de 2-bromofenilacetnitrilo disponible comercialmente (1,32 ml, 9,9 mmol) en DMF (60 ml). La reacción se agita a 80 °C durante 1 noche. Después de enfriar a t.a., se agrega agua (100 ml) y la fase acuosa se extrae con EtOAc (150 ml, 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El compuesto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 2-(2-bromofenil)acrilonitrilo (561 mg, 27 % de rendimiento) como un aceite naranja. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 7,77-7,74 (m, 1 H), 7,53-7,48 (m, 2 H), 7,42 (ddd, *J*₁ = 2,9 Hz, *J*₂ = 6,3 Hz, *J*₃ = 8,0 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H).

Paso 2. Se disuelven 2-(2-bromofenil)acrilonitrilo (461 mg, 2,22 mmol) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (1,18 ml, 4,43 mmol) en DCM (10 ml). A esta solución se le añade TFA (208 µl, 2,66 mmol) enfriando con hielo. Después de regresar a t.a., la reacción se agita durante la noche. Después, la mezcla de reacción se vierte en agua (25 ml) y se extrae con DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con NaHCO₃, seguido de salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El compuesto crudo se purifica mediante HPLC preparativa (condiciones Prep-HPLC-3) para dar 1-bencil-3-(2-bromofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo (495 mg, rendimiento del 65 %) como un aceite amarillo. LCMS-2: *t*_R = 0,74 min, [M+1]⁺ 341,22 y 343,20.

Paso 3. Se somete 1-bencil-3-(2-bromofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo (495 mg, 1,45 mmol) a las condiciones de hidrólisis descritas para **I-4** para dar ácido 1-bencil-3-(2-bromofenil)pirrolidin-3-carboxílico **I-5** como un sólido beige (293 mg, rendimiento del 56 %). LCMS-2: *t*_R = 0,64 min, [M+1]⁺ 360,16 y 362,16.

Intermediario 6: Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxílico

Paso 1. A una solución de **I-2** (5,0 g, 11,8 mmol) en MeOH (30 ml) se le añade ácido sulfúrico conc. (10 ml). La mezcla de reacción se agita a 75 °C durante 24 h y luego se evapora. El residuo se disuelve en EtOAc (100 ml) y se lava con NaHCO₃ sat. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El compuesto crudo se purifica mediante cromatografía (CombiFlash Hept /EtOAc 9:1) para dar 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carboxilato de metilo en forma de aceite amarillo (4,12 g, rendimiento del 80 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (dd, *J*₁ = 1,1 Hz, *J*₂ = 8,0 Hz, 1 H), 7,49-7,41 (m, 4 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 7,32-7,26 (m, 5 H), 7,24-7,19 (m, 2 H), 7,17 (td, *J*₁ = 1,9 Hz, *J*₂ = 7,9 Hz, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H).

Paso 2. Se somete 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carboxilato de metilo (4,12 g, 9,44 mmol) a las condiciones de Suzuki descritas para el intermediario 3 para dar 1-benzhidril-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (3,64 g, rendimiento del 97 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 7,40-7,38 (m, 4 H), 7,30-7,23 (m, 7 H), 7,21-7,17 (m, 2 H), 7,12-7,10 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,42 (s, 1 H),

3,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 1,92 (s, 3 H).

Paso 3. Se somete 1-benzhidril-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)azetidín-3-carboxilato de metilo (3,64 g, 9,16 mmol) a las condiciones de saponificación descritas para I-3 para dar ácido 1-benzhidril-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)azetidín-3-carboxílico como un sólido beige (3,35 g, rendimiento del 95 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 4 H), 7,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 4 H), 7,23-7,17 (m, 5 H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 3,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 1,95 (s, 3 H).

Paso 4. Una mezcla de ácido 1-benzhidril-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)azetidín-3-carboxílico (3,35 g, 8,74 mmol), solución de HCl al 25 % (18 ml) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20 % (1,6 g) en MeOH (100 ml) se desgasifica y luego se hidrogena a 1 bar durante 18 h (reacción monitoreada por LCMS). A continuación, la mezcla de reacción se desgasifica con argón y se filtra sobre una almohadilla de Celita que se enjuaga con MeOH. Los volátiles se evaporan y el residuo se cristaliza en MeCN para dar clorhidrato de ácido 3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco (1,17 g, rendimiento del 61 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 13,55 (s br, 1 H), 9,40 (s br, 1 H), 9,15 (s br, 1 H), 7,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,57-4,54 (m, 2 H), 4,39-4,35 (m, 2 H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

Paso 5. A una suspensión de clorhidrato del ácido 3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxílico (1,17 g, 4,57 mmol) en DCM (25 ml) se añade DIPEA (5,9 ml, 34,4 mmol) seguido de Boc_2O (1,1 g, 5,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añade HCl 1 N para ajustar el pH a 1 y la mezcla de reacción se extrae con DCM (4 veces). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía (CombiFlash Hept/EtOAc 1,5:1) para dar ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxílico **I-6** como un sólido blanco (0,85 g, rendimiento del 58 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,31 (m, 2 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

Intermediario 7: ácido 1-benzhidril-3-(2-bromo-6-metilfenil)azetidín-3-carboxílico

El intermediario **I-7** se prepara a partir de 3-bromo-2-fluorotolueno de acuerdo con el procedimiento descrito para **I-2**. Para una hidrólisis más limpia del grupo nitrilo al ácido carboxílico correspondiente, se realiza una secuencia de dos pasos, utilizando las primeras condiciones básicas (KOH) para formar la amida intermediaria seguida de una hidrólisis ácida de la amida, como se describe para **I-4**. LCMS-2: $t_R = 0,84$ min, $[\text{M}+1]^+$ 435,86.

Intermediario 8: ácido 1-benzhidril-3-(2-bromo-5-metilfenil)azetidín-3-carboxílico

El intermediario **I-8** se prepara a partir de 4-bromo-3-fluorotolueno de acuerdo con el procedimiento descrito para **I-2**. LCMS-2: $t_R = 0,85$ min, $[\text{M}+1]^+$ 435,75.

Intermediario 9: ácido 1-benzhidril-3-(2-bromo-4-metilfenil)azetidín-3-carboxílico

El intermediario **I-9** se prepara a partir de 3-bromo-4-fluorotolueno de acuerdo con el procedimiento descrito para **I-2**. Para una hidrólisis más limpia del grupo nitrilo al ácido carboxílico correspondiente, se realiza una secuencia de dos pasos, utilizando las primeras condiciones básicas (KOH) para formar la amida intermediaria seguida de una hidrólisis ácida de la amida, como se describe para **I-4**. LCMS-2: $t_R = 0,86$ min, $[\text{M}+1]^+$ 435,93.

Intermediario 10: ácido 1-benzhidril-3-(2-bromo-6-fluorofenil)azetidín-3-carboxílico

El intermediario **I-10** se prepara a partir de 1-bromo-2,3-difluoro-benceno de acuerdo con el procedimiento descrito para **I-2**. LCMS-2: $t_R = 0,83$ min, $[\text{M}+1]^+$ 440,24.

Intermediario 11: ácido 1-benzhidril-3-(2-bromo-5-fluorofenil)azetidín-3-carboxílico

El intermediario **I-11** se prepara a partir de 1-bromo-2,4-difluoro-benceno de acuerdo con el procedimiento descrito para **I-2**. LCMS-2: $t_R = 0,83$ min, $[\text{M}+1]^+$ 440,21.

Intermediario 12: ácido 1-benzhidril-3-(2-bromo-5-metoxifenil)azetidín-3-carboxílico

El intermediario **I-12** se prepara a partir de 4-bromo-3-fluoroanisól de acuerdo con el procedimiento descrito para **I-2**. LCMS-2: $t_R = 0,84$ min, $[\text{M}+1]^+$ 451,97.

Intermediario 13: ácido 3-(carboximetil)oxetano-3-carboxílico

El compuesto del título **I-13** se prepara a partir de etil-2-(3-cianooxetan-2-il)acetato comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento descrito en US20080207573.

Intermediario 14: ácido 3-(2-(benciloxi)-2-oxoetoxi)propanoico

A una solución de bencilglicolato (1,0 g, 6,02 mmol) en DMF (60 ml) se le añade una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 433 mg, 10,8 mmol). Después de 1 h, se agrega una solución de 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahydro-2-

H-pirano (1,07 g, 4,81 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 2 h. Luego se agrega agua (23 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (100 ml). El extracto se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo amarillo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 2-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)acetato de bencilo (192 mg) como un aceite amarillo. A continuación, una solución de 2-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propoxi)acetato de bencilo (138 mg, 0,46 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (8,8 mg, 0,05 mmol) en MeOH (10 ml) se agita a t.a. durante 2 h (reacción monitoreada por LCMS). La reacción se diluye con Et₂O (60 ml) y se lava con NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar 2-(3-hidroxipropoxi)acetato de bencilo crudo que se disuelve en MeCN (5 ml). Secuencialmente, una solución amortiguadora de NaH₂PO₄ (0,1 mol/l, 0,5 ml), radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO, 7,3 mg, 0,05 mmol), se añaden una solución de clorito de sodio ac. (80 g/l, 1,1 ml) e hipoclorito de sodio (50 µl) y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante la noche. Después, la mezcla se inactiva con sulfito de sodio saturado (2 ml) y se evaporan los volátiles. El residuo se disuelve en 3 ml de DMF/MeCN (1:1) y se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar el compuesto del título **I-14** como una cera beige (11 mg). LCMS-2: t_R = 0,76 min, [M+1]⁺ 239,18; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 7,38 (m), 7,42-7,30 (m, 5 H), 5,20 (s, 2 H), 4,19 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,58 (t, J = 6,4 Hz, 2 H).

Intermediario 15: ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1,1.1]pentano-1-carboxílico

El compuesto del título **I-15** se prepara a partir de biciclo[1,1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo disponible comercialmente de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.* 2012, 55(7), 3414-3424 (Stepan, A. F. y col.).

20 Intermediario 16: ácido 3-(metilsulfonamido)-3-oxopropanoico

El compuesto del título **I-16** se prepara a partir de metilpropiolato y metansulfonilazida disponibles comercialmente de acuerdo con el procedimiento descrito en X. Wang y col. *Tetrahedron* 2011, 67, 6294-6299.

Intermediario 17: ácido 4-etoxi-3,3-difluoro-4-oxobutanoico

A una solución de ácido 2,2-difluorosuccínico (100 mg, 0,649 mmol) en acetato de isopropilo (2 ml) se le añade anhídrido trifluoroacético (108 µl, 0,78 mmol). La solución se agita a 50 °C durante 1 hora para producir anhídrido 2,2-difluorosuccínico que se abre con etanol (200 µl) para producir ácido 3,3-difluoro-4-metoxi-4-oxobutanoico crudo **I-17** (160 mg) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 13,20 (s br, 1 H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,36 (t, J_{H-F} = 14,9 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Intermediario 18: Ácido (S)-(+)-citramálico

El intermediario **I-18** se prepara a partir de (R)-(+)-4-metil-4-(triclorometil)-2-oxetanona comercialmente disponible, de acuerdo con el procedimiento descrito en M. Gill y col., *Aust. J. Chem.* 2000, 53, 245-256.

Ejemplos

Ejemplo 1: 3-(2-isopropilfenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de 2-metoxi-6-metilpiridin-3-amina **I-1.A** (191 mg, 1,38 mmol) en THF (10 ml) se le añade una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 120 mg, 2,76 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añade gota a gota una suspensión de cloruro de benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonilo **I-3** (608 mg, 1,38 mmol) en THF (10 ml) y se continúa agitando durante 2 h (reacción monitoreada por LCMS). Luego, la mezcla de reacción se diluye con DCM (50 ml) y se lava con agua (20 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El compuesto crudo se cristaliza en MeCN para dar 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida como un sólido blanquecino (278 mg, rendimiento del 37 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 11,10 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,62-7,57 (m, 5 H), 7,40-7,34 (m, 5 H), 7,28-7,18 (m, 4 H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 4,01 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,52 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Paso 2. La 1-benzhidril-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)azetidina-3-carboxamida se prepara a partir de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida siguiendo la metodología descrita para **I-6** - paso 3 (216 mg, 84 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO D6) δ: 11,24 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 4 H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 7,26-7,15 (m, 5 H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 3,87 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,33 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H).

Paso 3. Una mezcla de 1-benzhidril-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)azetidín-3-carboxamida (216 mg, 0,43 mmol), solución de HCl al 25 % (4,5 ml) y Pd(OH)₂/C al 20 % en peso (300 mg) en MeOH (25 ml) se desgasifica y luego es hidrogenado a 1 bar durante 18 h (reacción monitoreada por LCMS). A continuación, la mezcla de reacción se desgasifica con argón y se filtra sobre una almohadilla de Celita que se enjuaga con MeOH (10 ml). Los volátiles se evaporan y el residuo se disuelve en EtOAc (60 ml). La solución orgánica se lava con una solución de NaOH ac. 5 N (30 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El material crudo se purifica

mediante TLC-prep (eluyente: DCM/MeOH: 9/1) para dar 3-(2-isopropilfenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 1** como un sólido blanco (32 mg, rendimiento del 22 %). LCMS-1: t_R = 0,68 min, $[M+1]^+$ 340,43; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,46-7,35 (m, 4 H), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,31 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,17 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,49 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

5 Ejemplo 2: N-(2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

La N-(2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida se prepara a partir de 2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-amina **I-1.B** (1,8 g) y cloruro de benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonilo **I-3** (4,36 g) siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** (1,29 g, sólido blanco). LCMS-1: t_R = 0,80 min, $[M+1]^+$ 368,34; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,45 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,49-7,47 (m, 2 H), 7,43-7,40 (m, 2 H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 5,18-5,11 (m, 1 H), 4,38 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,21 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,37-2,44 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 7 H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 6 H).

Ejemplo 3: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

La N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida se prepara a partir de 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** (229 mg) y cloruro de benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidín-3-carbonilo **I-3** (608 mg) siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** (110 mg, aceite amarillo). LCMS-1: t_R = 0,71 min, $[M+1]^+$ 376,22; ^1H NMR (500 MHz, DMSO D_6) δ : 9,90 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 72,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J_1 = 1,3 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (td, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 7,3 Hz, 1 H), 7,19 (m, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 7,7 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J_1 = 1,1 Hz, J_2 = 7,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

20 Ejemplo 4: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida y Ejemplo 4,1: 4-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Paso 1. A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxílico **I-4** (2 g, 5,76 mmol) y DMF (1 ml) en piridina (20 ml) se le añade $POCl_3$ (0,79 ml, 8,63 mmol) gota a gota durante 35 min (la conversión completa en su cloruro de acilo se monitorea mediante LCMS con inactivación con MeOH). A continuación, la mezcla de reacción se evapora para eliminar los volátiles. El material crudo se suspende en piridina (20 ml) y se añade gota a gota a una solución de 3-amino-6-metilpiridin-2-ol (14,4 mmol, 1,79 g) en piridina (10 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 2 h y luego se evapora. El residuo se disuelve en EtOAc (50 ml), se lava con agua (20 ml) seguido de una solución de $NaHCO_3$ sat. (50 ml) y salmuera (50 ml). A continuación, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 4-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (850 mg, rendimiento del 33 %) como un aceite amarillo. LCMS-1: t_R = 1,24 min, $[M+1]^+$ 454,07; ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 11,88 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,29 (td, J_1 = 1,4 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,49 (s br, 4 H), 3,11-3,04 (m, 1 H), 2,28-2,24 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 1,99-1,95 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Paso 2. A una solución de 4-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-1-carboxilato (850 mg, 1,87 mmol) en DMF (20 ml) se añade Cs_2CO_3 (916 mg, 2,81 mmol) seguido de clorodifluoroacetato de sodio (429 mg, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 18 h. A continuación, la mezcla se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con una solución de $NaHCO_3$ sat. (25 ml) seguido por salmuera (25 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-1-carboxilato de *terc*-butilo como un polvo beige (709 mg) **Ej 4-1** que contenía alrededor del 15 % de un regioisómero. LCMS-1: t_R = 1,48 min, $[M+1]^+$ 504,17. ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 8,23 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 72,6 Hz, 1 H), 7,50-7,48 (m, 1 H), 7,41 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,67-3,60 (m, 2 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 3,28-3,20 (m, 1 H), 2,41-2,37 (m, 5 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Paso 3. A una solución de 4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-1-carboxilato (709 mg, 1,41 mmol) en DCM (20 ml) se añade TFA (1,1 ml, 14,1 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 2 h (monitoreado por LCMS) y luego se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida **Ej 4** (416 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-1: t_R = 0,74 min, $[M+1]^+$ 404,06. ^1H NMR (400 MHz, DMSO D_6) δ : 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,53-7,51 (m, 1 H), 7,50 (t, J = 72,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 7,7 Hz, 1 H), 7,33-7,25 (m, 2 H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,26-3,17 (m, 1 H), 3,01-2,96 (m, 2 H), 2,75-2,71 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,34-2,27 (m, 2 H), 1,95-1,89 (m, 2 H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ejemplo 5: N-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de **I-6** (40 mg, 0,125 mmol), se añade 6-cloro-2-metoxipiridin-3-amina comercial (25 mg, 0,15 mmol) y piridina (70 μ l, 0,07 mmol) en EtOAc (1 ml) se añadió sol. de T3P al 50 % en EtOAc (300 μ l, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agita a 65 °C durante la noche. Luego se agrega agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan.

El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para proporcionar 3-((6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (54 mg, rendimiento del 62 %). LCMS-2: t_R = 1,22 min, $[M+1]^+$ 460,37. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,58 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,48-7,41 (m, 2 H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,80-4,54 (m, 2 H), 4,52-4,28 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,43 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Paso 2. 3-((6-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo se somete a las condiciones de desprotección de Boc descritas para el **Ej 4** para dar el **Ej 5** como aceite incoloro (30 mg, rendimiento del 75 %). LCMS-1: t_R = 0,72 min, $[M+1]^+$ 360,30. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 7,34-7,29 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,27 (s br, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 2,51-2,41 (m, 1 H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 6: Clorhidrato de N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida y Ejemplo 6-1: 3-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Clorhidrato de N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 6** y 3-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo **Ej 6-1** se preparan a partir de clorhidrato de 3-amino-2,6-dimetoxipiridina (35 mg) e **I-6** (46 mg) disponibles comercialmente siguiendo la metodología descrita para **Ej 5**.

Ej 6 (65 mg, cera amarilla). LCMS-1: t_R = 0,70 min, $[M+1]^+$ 356,02.

Ej 6-1 (72 mg, sólido blanco). LCMS-1: t_R = 1,44 min, $[M+1]^+$ 456,24.

Ejemplo 7: Clorhidrato de N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Clorhidrato de N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 7** se prepara a partir de clorhidrato de 2-(difluorometoxi)piridin-3-amina (32 mg) disponible comercialmente e **I-6** (40 mg) siguiendo la metodología descrita para el **Ej 5** (31 mg, sólido blanco). LCMS-1: t_R = 0,68 min, $[M+1]^+$ 362,33; ^1H NMR (500 MHz, DMSO d_6) δ : 8,63 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 72,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,48-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 2 H), 4,74-4,61 (m, 2 H), 4,48-4,42 (m, 2 H), 2,46-2,40 (m, 1 H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ejemplo 8: N-(2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

La N-(2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 8** se prepara a partir de 3-amino-5-fluoropiridin-2-ol (89 mg) disponible comercialmente e **I-6** (86 mg) siguiendo la metodología descrita para el **Ej 4** (13,5 mg, aceite incoloro). LCMS-1: t_R = 0,72 min, $[M+1]^+$ 380,13.

Ejemplo 9: N-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

La N-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 9** se prepara a partir de 6-etoxi-2-metoxipiridin-3-amina disponible comercialmente (77 mg) e **I-6** (70 mg) usando el $POCl_3$ metodología descrita para **Ej 4** (88 mg, aceite amarillo). LCMS-1: t_R = 0,76 min, $[M+1]^+$ 470,10.

Ejemplo 10: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)pirrolidin-3-carboxamida

Paso 1. El ácido 1-bencil-3-(2-bromofenil)pirrolidin-3-carboxílico **I-5** (273 mg, 0,76 mmol) se acopla a clorhidrato de 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** (319, 1,52 mmol) siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** en el paso 1 para dar 1-bencil-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida (317 mg, rendimiento del 81 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS-2: t_R = 0,89 min, $[M+1]^+$ 516,17 y 518,16.

Paso 2. Siguiendo la metodología descrita para **I-4** - paso 3, 1-bencil-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)pirrolidin-3-carboxamida (307 mg, 0,60 mmol) se hace reaccionar con pinacoléster de ácido isopropenil borónico (0,56 ml, 2,97 mmol) para dar

1-bencil-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)pirrolidin-3-carboxamida (228 mg, rendimiento del 80 %) como un aceite incoloro. LCMS-2: t_R = 0,94 min, $[M+1]^+$ 478,30.

Paso 3. A una solución de 1-bencil-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-(prop-1-en-2-il)fenil)pirrolidin-3-carboxamida (228 mg, 0,48 mmol) en 10 ml of metanol/THF 1:1 se añade Pd/C al 10 % (100 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica, se hidrogena a 1 bar y se agita durante 2 h (el progreso de la reacción se monitorea mediante LCMS). La mezcla se filtra sobre Celita y se evapora a sequedad para dar el compuesto del título **Ej 10** (138 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS-1: t_R = 0,83 min, $[M+1]^+$ 390,29. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45-7,37 (m, 2 H), 7,29 (m, J = 76,8 Hz, 1 H), 7,32-7,26 (m, 2 H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,81-3,68 (m, 1 H), 3,47-3,25 (m, 2 H), 3,15-2,94 (m, 2 H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,31-2,18 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 11-1: 1-(2-aminoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 3** (200 mg, 0,53 mmol) y TEA (222 μ l, 1,60 mmol) en DCM (5 ml) se añade N-Boc-bromoetilamina (239 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche. Luego se añade otra porción de N-Boc-bromoetilamina (239 mg, 1,07 mmol) y se continúa agitando durante 24 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM (20 ml) y se lava con agua (15 ml) seguido de salmuera (10 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 0,35 mmol, 66 % de rendimiento). LCMS-2: t_R = 0,99 min, $[M+1]^+$ 519,19.

Paso 2. 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo se disuelve en DCM (10 ml) y se agrega TFA (250 μ l, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche y luego se inactiva con $NaHCO_3$ sat. (5 ml). Se recoge la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan para dar 1-(2-aminoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-1** (90 mg, 62 % de rendimiento) como una cera. LCMS-1: t_R = 0,64 min, $[M+1]^+$ 419,4.

Tabla 1: Ejemplos 11-2 a 11-11

Los Ejemplos 11-2 a 11-11 se sintetizan mediante sustitución nucleofílica usando la metodología descrita, por ejemplo, en **Ej 11-1** a partir del **Ej 3** o **Ej 4** y varios haloalcanos. En el paso 1 se pueden utilizar otras bases además de TEA, como NaOAc o Cs_2CO_3 . En el paso 1, DCM se puede reemplazar por DMF, MeCN o MeOH.

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-2	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 420,36 t_R 0,71
Ej 11-3	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida	$[M+1]^+$ 448,38 t_R 0,73
Ej 11-4	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxipropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 434,17 t_R 0,73
Ej 11-5	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxetan-3-ilmetil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 446,39 t_R 0,74
Ej 11-6	1-ciano-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 401,43 t_R 1,26
Ej 11-7	1-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 486,44 t_R 0,80
Ej 11-8	1-((1H-tetrazol-5-il)metil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 458,10 t_R 0,92
Ej 11-9	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxipropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 462,03 t_R 0,84
Ej 11-10	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 460,04 t_R 0,83
Ej 11-11	1-(2-aminopropil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 433,36 t_R 0,75

Ejemplo 11-12: ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)acético

Paso 1. Se añaden carbonato de cesio (87 mg, 0,27 mmol) y bromoacetato de bencilo (33 μ l, 0,2 mmol) a una solución de N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 3** (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche (reacción monitoreada por LCMS). Luego, la mezcla se diluye con agua (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan para dar 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)acetato de bencilo (16 mg, 23 % de rendimiento) como un aceite incoloro que se usa como tal en el siguiente paso. LCMS-2: t_R = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 524,17.

Paso 2. A una solución de 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)acetato de bencilo (16 mg, 0,03 mmol) se añade 1 ml de etanol/THF 1:1 Pd/C (4 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica, se hidrogena a 1 bar y se agita durante la noche. La mezcla se filtra sobre Celita y se evapora a sequedad para dar el compuesto del título **Ej 11-12** (11 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS-1: $t_R = 0,86$ min, $[M+1]^+ 434,30$.

Ejemplo 11-13: 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)propanoato de etilo y **Ejemplo 11-14:** ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)propanoico

Paso 1. Se agita una mezcla de clorhidrato del **Ej 3** (60 mg, 0,15 mmol), acrilato de metilo (20 μ l, 0,19 mmol) y CS_2CO_3 (71 mg, 0,22 mmol) en DMF (15 ml) a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC-prep (condiciones Prep-HPLC-3) para dar el **Ej 11-13** como un sólido blanco (51 mg, 73 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 0,82$ min, $[M+1]^+ 476,33$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,89 (s, 1 H), 8,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,46 (t, $J = 73,0$ Hz, 1 H), 7,35-7,33 (m, 2 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,22-4,11 (m, 4 H), 3,70-3,55 (m, 2 H), 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,58-2,46 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H).

Paso 2. 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)propanoato de etilo **Ej 11-13** (45 mg, 0,09 mmol) se disuelve en MeOH/THF 1:1 (5 ml) y se trata con LiOH 2 M (1 ml, 2,0 mmol). La solución se agita a t.a. durante 2 h (progreso de la reacción monitoreado por LCMS). La mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de jeringa y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC-prep (condiciones Prep-HPLC-3) para dar **Ej 11-14** como un sólido blanco (11 mg, 25 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 0,77$ min, $[M+1]^+ 447,99$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,38-7,34 (m, 1 H), 7,30 (t, $J = 72,8$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,48-4,28 (m, 2 H), 3,99-3,75 (m, 2 H), 3,00 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,50-2,40 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H).

Ejemplo 11-15: 1-(2-amino-2-oxoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)acético **Ej 11-12** (11 mg, 0,025 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se le añade cloroformiato de isobutilo (8 mg, 0,06 mmol) seguido de TEA (8 μ l, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min y luego se agrega hidróxido de amonio (8 μ l, 0,05 mmol). Se deja calentar la mezcla a t.a. y se agita durante 30 min. Los volátiles se evaporan al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 1-(2-amino-2-oxoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-15** (10 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS-1: $t_R = 0,72$ min, $[M+H]^+ = 433,33$.

Ejemplo 11-16: 1-(2-cianoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

1-(2-Cianoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-16** se prepara a partir del **Ej 3** y acrilonitrilo siguiendo la metodología descrita para el **Ej 11-13** para dar el compuesto del título como un sólido beige. LCMS-1: $t_R = 0,93$ min, $[M+H]^+ = 529,14$.

Ejemplo 11-17: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 3** (68 mg, 0,18 mmol) y 3-hidroxi-2,2-dimetil-propanal (25 mg, 0,245 mmol) en MeOH (2 ml) en atmósfera inerte se añade cianoborohidruro de sodio (18 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 h (reacción monitoreada por LCMS) y luego se inactiva con agua (2 ml). La mezcla se diluye con MeCN (2 ml) y luego se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar el compuesto del título **Ej 11-17** (46 mg, 55 % de rendimiento) como un cristal incoloro. LCMS-1: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+ 462,41$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,42-7,35 (m, 3 H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,25 (s br, 2 H), 3,70 (s br, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 2,53-2,45 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 0,94 (s, 6 H).

Tabla 2: Ejemplos 11-18 a 11-66

Los Ejemplos 11-18 a 11-66 se sintetizan usando la metodología descrita, por ejemplo, **Ej 11-17** partiendo del **Ej 3** o **Ej 4** y varios aldehídos usando cianoborohidruro de sodio u otros agentes reductores. Los grupos funcionales, tales como alcohol o ácido, pueden protegerse con un grupo protector apropiado. Por ejemplo, los ésteres se saponifican con LiOH 2 N después del paso de aminación reductora.

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-18	(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 450,22 t _R 0,71
Ej 11-19	(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 478,39 t _R 0,72
Ej 11-20	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxetan-3-il)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 432,35 t _R 0,84
Ej 11-21	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 471,37 t _R 0,81
Ej 11-22	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 470,37 t _R 0,86
Ej 11-23	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 470,38 t _R 0,74
Ej 11-24	3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo	[M+1] ⁺ 490,04 t _R 0,96
Ej 11-25	ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilpropanoico	[M+1] ⁺ 476,05 t _R 0,93
Ej 11-26	1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 488,29 t _R 0,82
Ej 11-27	ácido 1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 474,02 t _R 0,85
Ej 11-28	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)butanoato de metilo	[M+1] ⁺ 476,48 t _R 0,82
Ej 11-29	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)butanoico	[M+1] ⁺ 462,35 t _R 0,74
Ej 11-30	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 504,35 t _R 0,86
Ej 11-31	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico	[M+1] ⁺ 490,01 t _R 0,78
Ej 11-32	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3,3-dimetilbutanoato de etilo	[M+1] ⁺ 518,02 t _R 0,99
Ej 11-33	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3,3-dimetilbutanoico	[M+1] ⁺ 490,33 t _R 0,91
Ej 11-34	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)isoxazol-3-carboxilato de etilo	[M+1] ⁺ 529,24 t _R 1,24
Ej 11-35	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)isoxazol-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 501,02 t _R 0,95
Ej 11-36	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(isoxazol-5-il)metilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 457,00 t _R 0,88
Ej 11-37	4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 514,38 t _R 0,88
Ej 11-38	ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 500,22 t _R 0,88
Ej 11-39	3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo	[M+1] ⁺ 528,10 t _R 0,84

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-40	ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico	[M+1] ⁺ 500,37 t _R 0,87
Ej 11-41	2-(2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirrol-1-il)acetato de metilo	[M+1] ⁺ 527,41 t _R 0,87
Ej 11-42	ácido 2-(2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirrol-1-il)acético	[M+1] ⁺ 513,03 t _R 0,97
Ej 11-43	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 513,14 t _R 0,84
Ej 11-44	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-pirrol-2-carboxílico	[M+1] ⁺ 499,38 t _R 0,77
Ej 11-45	6-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)picolinato de metilo	[M+1] ⁺ 525,31 t _R 0,84
Ej 11-46	ácido 6-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)picolínico	[M+1] ⁺ 511,05 t _R 0,84
Ej 11-47	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxazol-2-ilmetil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 457,24 t _R 0,96
Ej 11-48	2-(4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de metilo	[M+1] ⁺ 529,02 t _R 0,78
Ej 11-49	ácido 2-(4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético	[M+1] ⁺ 515,09 t _R 0,82
Ej 11-50	4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)picolinato de metilo	[M+1] ⁺ 525,04 t _R 0,97
Ej 11-51	ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)picolínico	[M+1] ⁺ 511,03 t _R 0,88
Ej 11-52	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)picolinato de metilo	[M+1] ⁺ 525,08 t _R 0,92
Ej 11-53	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)picolínico	[M+1] ⁺ 511,05 t _R 0,85
Ej 11-54	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)pirazin-2-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 526,47 t _R 0,89
Ej 11-55	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)pirazin-2-carboxílico	[M+1] ⁺ 512,08 t _R 0,84
Ej 11-56	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)furan-2-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 514,42 t _R 0,97
Ej 11-57	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)furan-2-carboxílico	[M+1] ⁺ 500,27 t _R 0,87
Ej 11-58	2-(2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)oxazol-4-il)acetato de etilo	[M+1] ⁺ 543,24 t _R 1,07
Ej 11-59	ácido 2-(2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)oxazol-4-il)acético	[M+1] ⁺ 515,27 t _R 0,90
Ej 11-60	1-(4-ciano-4-metilpentil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 471,46 t _R 0,90

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-61	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-metil-4-nitropentil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 505,50 t _R 0,94
Ej 11-62	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(metilamino)etil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 433,05 t _R 0,74
Ej 11-63	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(etilamino)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 447,31 t _R 0,77
Ej 11-64	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-metil-2-(metilamino)propil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 461,20 t _R 0,91
Ej 11-65	acetato de 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-metilpentan-2-ilo	[M+1] ⁺ 510,08 t _R 0,95
Ej 11-66	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 476,50 t _R 0,85

Ejemplo 11-67: 2-(1-((3-((2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)metil)ciclopropil)acetato de metilo y **Ejemplo 11-68:** ácido 2-(1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)metil)ciclopropil)acético

5 **Paso 1.** Se agita una mezcla de clorhidrato del **Ej 3** (50 mg, 0,115 mmol), 2-[1-(bromometil)ciclopropil]acetato de metilo (37,5 mg, 0,172 mmol) y Cs₂CO₃ (150 mg, 0,46 mmol) en MeCN (1 ml) a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC-prep (condiciones Prep-HPLC-3) para dar los **Ej 11-67** como un aceite incoloro (32 mg, rendimiento del 56 %). LCMS-1: t_R = 0,85 min, [M+1]⁺ 502,06.

10 **Paso 2.** 2-(1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)metil)ciclopropil)acetato de metilo **Ej 11-67** (30 mg, 0,06 mmol) se disuelve en MeOH (2 ml) y se trata con LiOH 2 M (1 ml, 2,0 mmol). La solución se agita a t.a. durante la noche (progreso de la reacción monitoreado por LCMS). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se acidifica lentamente a pH 4 con una solución de HCl 2 N. A continuación, la solución acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para dar la sal clorhidrato de los **Ej 11-68** como un sólido blanco (20 mg, rendimiento del 69 %).

15 LCMS-1: t_R = 0,84 min, [M+1]⁺ 488,04.

Tabla 3: Ejemplos 11-69 a 11-76

Los ejemplos 11-69 a 11-76 se sintetizan usando la metodología descrita, por ejemplo, Ej 11-68 a partir del Ej 3 que se hace reaccionar con haloalcanos funcionalizados.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-69	ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetilpentanoico	[M+1] ⁺ 504,42 t _R 0,81
Ej 11-70	1-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)propil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 516,07 t _R 0,87
Ej 11-71	ácido 1-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)propil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 502,07 t _R 0,81
Ej 11-72	ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)etil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 488,08 t _R 1,14
Ej 11-73	ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)etil)ciclobutan-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 502,09 t _R 1,20
Ej 11-74	2-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)etoxi)acetato de etilo	[M+1] ⁺ 506,48 t _R 0,84
Ej 11-75	ácido 2-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)etoxi)acético	[M+1] ⁺ 478,04 t _R 0,80

(continuación)

Los ejemplos 11-69 a 11-76 se sintetizan usando la metodología descrita, por ejemplo, Ej 11-68 a partir del Ej 3 que se hace reaccionar con haloalcanos funcionalizados.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-76	ácido 3-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)tetrahidrofuran-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 518,12 t _R 1,22

Ejemplo 11-77: **N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(metilsulfonamido)etil)azetidín-3-carboxamida**

5 A una solución de 1-(2-aminoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-1** (73 mg, 0,18 mmol) en DCM (10 ml) se añade trietilamina (98 µl, 0,78 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (27 µl, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche. Los volátiles se evaporan y el residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar el compuesto del título **Ej 11-77** (18 mg, 21 % de rendimiento) como una espuma. LCMS-1: t_R = 0,73 min, [M+1]⁺ 497,06.

10 **Ejemplo 11-78:** **N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida**

El metanosulfonato de 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etilo se sintetiza a partir del **Ej 11-2** siguiendo la metodología descrita para la preparación de **Ej 11-76**. El mesilato (40 mg, 0,08 mmol) se hace reaccionar luego con dimetilamina 1 M en THF (5 ml) y se agita a 60 °C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se purifica mediante purificación por HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar el compuesto del título **Ej 11-78** (8 mg, 22 % de rendimiento) como una espuma. LCMS-1: t_R = 0,80 min, [M+1]⁺ 447,03.

Ejemplo 11-79: **(2-(3-((2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)glicinato de etilo** y **Ejemplo 11-80:** **(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)glicina**

20 **Paso 1.** (2-(3-((2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)glicinato de metilo **Ej 11-79** se sintetiza a partir del **Ej 11-1** y cloroacetato de etilo de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación del **Ej 11-67**. LCMS-1: t_R = 0,87 min, [M+1]⁺ 505,11.

25 **Paso 2.** (2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)glicina **Ej 11-80** se sintetiza de acuerdo con el protocolo descrito para la preparación de **Ej 11-14**. LCMS-1: t_R = 0,76 min, [M+1]⁺ 477,07.

Ejemplo 11-81: **N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)-N-metilglicinato de etilo** y **Ejemplo 11-82:** **N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etil)-N-metilglicina**

Los Ejemplos **11-81** y **11-82** se preparan a partir del **Ej 11-62** de una manera similar al **Ej 11-79** y **Ex 11-80**.

30 **Ej 11-81** LCMS-1: t_R = 0,94 min, [M+1]⁺ 519,06. **Ej 11-82** LCMS-1: t_R = 0,77 min, [M+1]⁺ 491,12

Ejemplo 11-83: **(S)-1-(3-amino-2-hidroxipropil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida**

35 **Paso 1.** A una solución de N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 3** (450 mg, 1,2 mmol) en isopropanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 3 M (1,5 ml) seguido de R-epiclorhidrina (282 µl, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche, se diluye con EtOAc (15 ml) y se lava con agua (10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante TLC prep. (eluyente: heptano/acetato de etilo 4:1) para dar (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxiran-2-ilmetil)azetidín-3-carboxamida (245 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite. LCMS-2: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 432,10.

40 **Paso 2.** A una solución de (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxiran-2-ilmetil)azetidín-3-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1 ml) se añade NH₃ 7 M en MeOH (10 µl, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 6 h. Luego se evaporan los volátiles y el residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar el compuesto del título **Ej 11-83** (53 mg, 100 % de rendimiento) como un cristal. LCMS-1: t_R = 0,53 min, [M+1]⁺ 449,07.

Tabla 4: Ejemplos 11-84 y 11-85

Los Ejemplos 11-84 y 11-85 se sintetizan usando la metodología descrita, por ejemplo, Ej 11-83 usando metil- o dimetilamina como nucleófilo.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 11-84	(S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 463,08 t _R 0,54
Ej 11-85	(S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 477,17 t _R 0,55

Ejemplo 11-86: (S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-3-(2-hidroxiacetamido)propil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Se añade (S)-1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-83** (52 mg, 0,12 mmol) a una solución de ácido glicólico (0,14 mmol, 11 mg), EDC (33 mg, 0,17 mmol), HOBt (23,5 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (40 µl, 0,23 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h, luego se evapora a sequedad y se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para dar el compuesto del título **Ej 11-86** (22 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite. LCMS-1: t_R = 0,68 min, [M+1]⁺ 507,35; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,62-7,57 (m, 1 H), 7,49-7,43 (m, 3 H), 7,39-7,35 (m, 1 H), 7,26 (t, J = 83,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,70-5,01 (m, 4H), 4,19-4,05 (m, 3 H), 3,48-3,42 (m, 1 H), 3,42-3,33 (m, 2 H), 3,29-3,20 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,29-2,18 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 6 H).

Ejemplo 11-87: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2-hidroxiacetamido)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2-hidroxiacetamido)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-87** (35 mg, sólido) se prepara a partir de 1-(2-aminoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-1** (73 mg, 0,17 mmol) siguiendo la metodología descrita para **Ej 11-86**. LCMS-1: t_R = 0,69 min, [M+1]⁺ 477,36; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,24-7,43 (m, 5 H), 7,16 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,32-3,14 (m, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 3,79-3,57 (m, 2 H), 3,44-3,42 (m, 2 H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,50-2,43 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ejemplo 11-88: 1-(cianometil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de clorhidrato del **Ej 3** (100 mg, 0,24 mmol) y bromoacetronitrilo (19 µl, 0,27 mmol) en DMF (2 ml) se añade Cs₂CO₃ (158 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h (reacción monitoreada por LCMS), luego se extrae con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua (10 ml), seguido de salmuera (10 ml) y luego se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar el compuesto del título **Ej 11-88** (50 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido beige. LCMS-1: t_R = 1,25 min, [M+1]⁺ 415,37; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,42-7,38 (m, 2 H), 7,32 (t, J = 72,8 Hz, 1 H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,30-4,21 (m, 2 H), 3,96-3,85 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 11-89: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de clorhidrato del **Ej 3** (200 mg, 0,49 mmol) y (3-(bromo-metil)oxetanil-3-il)metanol (88 µl, 0,49 mmol) en MeCN (10 ml) se le añade Cs₂CO₃ (316 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 2 h (reacción monitoreada por LCMS). Se agrega agua (20 ml) y luego la mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavan con salmuera (10 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar el compuesto del título **Ej 11-89** (157 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido beige. LCMS-1: t_R = 0,75 min, [M+1]⁺ 476,37.

Ejemplo 11-90: 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)oxetano-3-carboxilato de metilo y Ejemplo 11-91: ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)oxetano-3-carboxílico

3-(Bromometil)oxetano-3-carboxilato de metilo (172 mg, 0,82 mmol), preparado a partir de ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico y trimetilsilildiazometano disponibles comercialmente, se hacen reaccionar con clorhidrato del **Ej 3** (150 mg, 0,36 mmol) siguiendo la metodología descrita para el **Ej 11-89** para dar metil 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)oxetano-3-carboxilato **Ej 11-90**. LCMS-1: t_R = 1,02 min, [M+1]⁺ 504,03. El éster metílico se saponifica luego con LiOH siguiendo la metodología descrita para el **Ej 11-14** para producir el **Ej 11-91** (17 mg, 9 % de rendimiento) como una cera beige. LCMS-1: t_R = 0,90 min, [M+1]⁺ 490,29.

Ejemplo 11-92: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3,3-dimetil-4-(metilamino)-4-oxobutil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3,3-dimetil-4-(metilamino)-4-oxobutil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-92** se prepara a partir de ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico **Ej 11-31** y metilamina 2 N en THF siguiendo la metodología descrita para el **Ej 11-86**. Aceite incoloro. LCMS-1: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+$ 503,52.

Ejemplo 11-93: 1-(4-amino-3,3-dimetil-4-oxobutil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Ej 11-31 (60 mg, 0,114 mmol) se hace reaccionar con alilamina (10 μ l, 0,125 mmol) de acuerdo con la metodología descrita para el **Ej 11-86**. La alilamida obtenida se purifica mediante HPLC prep (condiciones Prep-HPLC-2) y luego se introduce (48 mg, 0,09 mmol) en un tubo sellado que contiene tetraclorobis(2,7-dimetil-2,6-octadienil)dirutenio (1,7 mg, 0,002 mmol), KIO_4 (21 mg, 0,09 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 2 h bajo atmósfera de argón. Se agrega agua y la mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se seca sobre $MgSO_4$, se seca, se filtra y se evapora. El compuesto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para dar el compuesto del título **Ej 11-93** como un aceite incoloro (8 mg, 18 %). LCMS-1: $t_R = 0,82$ min, $[M+1]^+$ 489,12.

Ejemplo 11-94: 1-(4-amino-4-metilpentil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución del **Ej 11-61** (82 mg, 0,16 mmol) en AcOH (5 ml) se le añade ZnBr (2,5 eq, 114 mg) y la mezcla se agita a 100 °C durante 2 h en un horno de microondas. Se añade otra porción de ZnBr (1,1 eq., 50 mg) y la mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 2 h. Purificación por HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) proporcionó el compuesto del título **Ej 11-94** en forma de cera beige (16 mg, 17 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 0,61$ min, $[M+1]^+$ 475,15.

Ejemplo 11-95: 1-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

1-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 11-95** se preparó a partir de 3-(2-isopropilfenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 3** y 5-(2-bromoetil)-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il siguiendo la metodología descrita para **Ej 11-1** a **11-11**. Aceite incoloro. LCMS-1: $t_R = 0,80$ min, $[M+1]^+$ 472,06.

Ejemplo 12-1: 1-(4-cianobutanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de 3-(2-isopropilfenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 3** (72 mg, 0,19 mmol) y ácido 4-cianobutanoico (21,6 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 ml), se añaden EDC (55 mg, 0,29 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (65 μ l, 0,49 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 1 h (progreso de la reacción monitoreado por LCMS) antes de diluirlo con $NaHCO_3$ sat. ac. y extraído dos veces con EtOAc. Los extractos org. combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 1-(4-cianobutanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-1** (52 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo; LCMS-1: $t_R = 1,17$ min, $[M+1]^+$ 471,07.

Tabla 5: Ejemplos 12-2 a 12-31

Los Ejemplos 12-2 a 12-31 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 12-1 anterior a partir de Ej 3 o Ej 4 . Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P. Los reactivos de ácido carboxílico están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los protocolos de la literatura.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-2	1-acetil-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 418,06 t_R 1,14
Ej 12-3	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetano-1-sulfónico	$[M+1]^+$ 498,10 t_R 1,33
Ej 12-4	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-sulfamoilacetil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 497,10 t_R 1,07
Ej 12-5	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-sulfamoilpropanoil)azetidín-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 511,17 t_R 1,07

(continuación)

Los Ejemplos 12-2 a 12-31 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 12-1 anterior a partir de Ej 3 o Ej 4 . Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P. Los reactivos de ácido carboxílico están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los protocolos de la literatura.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-6	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(N-metilsulfamoil)acetil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 511,30 t _R 1,12
Ej 12-7	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((metilsulfonil)glicil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 511,15 t _R 1,10
Ej 12-8	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-metil-N-sulfamoilglicil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 526,18 t _R 1,11
Ej 12-9	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(metilsulfonamido)-3-oxopropanoil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 539,20 t _R 1,11
Ej 12-10	1-(carbamoilglicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 476,44 t _R 0,99
Ej 12-11	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 528,43 t _R 1,21
Ej 12-12	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoil)piperidín-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 556,28 t _R 1,28
Ej 12-13	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 490,02 t _R 1,08
Ej 12-14	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxioxetan-3-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 518,36 t _R 1,15
Ej 12-15	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(1H-pirazol-4-carbonil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 470,09 t _R 1,08
Ej 12-16	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida]	[M+1] ⁺ 487,24 t _R 1,16
Ej 12-17	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxi-1H-1,2,4-triazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [y formas tautoméricas del mismo, tales como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida]	[M+1] ⁺ 486,96 t _R 1,05
Ej 12-18	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(1H-tetrazol-5-carbonil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 472,09 t _R 1,30
Ej 12-19	1-(2-(1H-tetrazol-5-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 486,06 t _R 1,07
Ej 12-20	1-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 514,37 t _R 1,16
Ej 12-21	1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 484,99 t _R 1,16
Ej 12-22	1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 513,06 t _R 1,21

(continuación)

Los Ejemplos 12-2 a 12-31 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 12-1 anterior a partir de Ej 3 o Ej 4 . Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P. Los reactivos de ácido carboxílico están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los protocolos de la literatura.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-23	1-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 485,33 t _R 1,01
Ej 12-24	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [y formas tautoméricas del mismo, tal como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida]	[M+1] ⁺ 500,11 t _R 1,01
Ej 12-25	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida [y formas tautoméricas del mismo, tal como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida]	[M+1] ⁺ 528,01 t _R 1,06
Ej 12-26	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [y formas tautoméricas del mismo, tal como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida]	[M+1] ⁺ 500,32 t _R 1,03
Ej 12-27	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida [y formas tautoméricas del mismo, tal como N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidín-4-carboxamida]	[M+1] ⁺ 528,21 t _R 1,08
Ej 12-28	1-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 499,36 t _R 1,00
Ej 12-29	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida]	[M+1] ⁺ 514,99 t _R 1,12
Ej 12-30	1-(4-(1H-tetrazol-5-il)butanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 514,17 t _R 1,08
Ej 12-31	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(1-metilpiperidín-4-il)acetil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 515,18 t _R 0,77

Ejemplo 12-32: (1-(4-(2-isopropilfenil)-4-((2-metoxi-4-metilfenil)carbamoil) piperidín-1-carbonil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo y **Ejemplo 12-33:** 1-(L-alanil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

- 5 **Paso 1.** (S)-(1-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo **Ej 12-32** se prepara a partir del **Ej 3** (69 mg, 0,183 mmol) y Boc-alanina disponible comercialmente (35 mg, 0,183 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Ej 12-1**. Sólido blanco (81 mg, rendimiento del 81 %). LCMS-1: t_R = 1,30 min, [M+1]⁺ 547,02.

- 10 **Paso 2.** 1-(L-alanil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-33** se prepara a partir del **Ej 12-32** (75 mg, 0,137 mmol) siguiendo las condiciones de reacción del paso 2 descritas para el **Ej 11-1**: 44 mg, 72 % de rendimiento después de HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3). LCMS-1: t_R = 0,74 min, [M+1]⁺ 446,99; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,48-7,45 (m, 2 H), 7,42-7,37 (m, 1 H), 7,35-7,31 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 72,8 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,17-4,94 (m, 1 H), 4,78-4,40 (m, 3 H), 3,70-3,50 (m, 1 H), 2,46-2,39 (m, 4 H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 1,5 H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 1,5 H), 1,23-1,09 (m, 6 H).

Tabla 6: Ejemplos 12-34 a 12-51

Los Ejemplos 12-34 a 12-51 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 12-33 a partir del Ej 3 o Ej 4 . Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P, por ejemplo.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-34	ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 492,14 t _R 1,05
Ej 12-35	ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 492,17 t _R 1,05
Ej 12-36	(S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 560,02 t _R 1,31
Ej 12-37	ácido (S)-4-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-2-hidroxi-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 520,35 t _R 1,11
Ej 12-38	1-(2-(3-aminooxetan-3-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 489,36 t _R 0,75
Ej 12-39	(S)-(1-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo	[M+1] ⁺ 563,20 t _R 1,21
Ej 12-40	1-(L-seril)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 463,36 t _R 0,72
Ej 12-41	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 489,37 t _R 0,73
Ej 12-42	(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(morfolin-2-carbonil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 489,38 t _R 0,76
Ej 12-43	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(morfolin-3-carbonil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 489,20 t _R 0,76
Ej 12-44	(S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(morfolin-3-il)acetil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 503,37 t _R 0,76
Ej 12-45	(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(morfolin-3-il)acetil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 503,16 t _R 0,76
Ej 12-46	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(3-oxopiperazin-2-il)acetil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 516,17 t _R 0,73
Ej 12-47	(2-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo	[M+1] ⁺ 619,29 t _R 1,37
Ej 12-48	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)-1-((2-metoxietil)glicil)piperidin-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 519,40 t _R 0,80
Ej 12-49	(2-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo	[M+1] ⁺ 605,18 t _R 1,29
Ej 12-50	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((2-hidroxietil)glicil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida	[M+1] ⁺ 505,34 t _R 0,78
Ej 12-51	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 536,14 t _R 1,08

Ejemplo 12-52: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((2-hidroxietil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

- 5 **Paso 1.** A una solución enfriada con hielo de **Ej 3** (150 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (205 µl, 1,2 mmol) en THF (10 ml) se le añade cloruro de cloroacetilo (48 µl, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 18 horas y luego se

diluye con EtOAc. La solución orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para dar un intermediario de cloroacetamida crudo que se usa como tal en el siguiente paso.

Paso 2. El intermediario de cloroacetamida se disuelve en MeCN (10 ml). Se añaden etanolamina (49 μl , 0,80 mmol) y K_2CO_3 (221 mg, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita luego a 65 °C durante 18 h (el progreso de la reacción se monitorea mediante LCMS). La mezcla se diluye con DCM (20 ml), se lava con agua (10 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. A continuación, el residuo se purifica mediante TLC-prep (DCM/MeOH 9:1) para dar **Ej 12-52** como una espuma de color amarillo pálido (60 mg, rendimiento del 32 %). LCMS-1: t_R = 0,73 min, $[\text{M}+1]^+$ 477,15.

Tabla 7: Ejemplos 12-53 a 12-60

Los Ejemplos 12-53 a 12-60 se sintetizan utilizando la metodología descrita anteriormente para Ej 12-52 a partir de Ej 3.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-53	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 489,29 t_R 0,77
Ej 12-54	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((2-metoxietil)glicil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 491,41 t_R 0,76
Ej 12-55	(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(2-hidroxipropil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 491,38 t_R 0,75
Ej 12-56	(S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((S)-(2-hidroxipropil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 491,07 t_R 0,75
Ej 12-57	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(((1-hidroxiciclopropil)metil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 503,38 t_R 0,76
Ej 12-58	(R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(1-hidroxipropan-2-il)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 491,40 t_R 0,75
Ej 12-59	(S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((S)-(1-hidroxipropan-2-il)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 491,40 t_R 0,75
Ej 12-60	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-((2-hidroxietil)amino)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[\text{M}+1]^+$ 491,39 t_R 0,74

Ejemplo 12-61: 4-(3-(2-isopropilfenil)-3-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo y **Ejemplo 12-62:** ácido 4-(3-(2-isopropilfenil)-3-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico

Paso 1. A una solución de 3-(2-isopropilfenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)azetidin-3-carboxamida **Ej 1** (30 mg, 0,088 mmol) y ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (14,7 mg, 0,11 mmol), se añaden HATU (40,3 mg, 0,11 mmol), y DIPEA (45 μl , 0,26 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 1 h (progreso de la reacción monitoreado por LCMS) antes de diluirlo con NaHCO_3 sat. ac. y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos org. combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 4-(3-(2-isopropilfenil)-3-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo **Ej 12-61** (20 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS-1: t_R = 1,18 min, $[\text{M}+1]^+$ 454,39; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,49-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,34 (m, 3 H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,08-4,96 (m, 1 H), 4,72-4,62 (m, 1 H), 4,58-4,45 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 2,79-2,73 (m, 1 H), 2,69-2,61 (m, 1 H), 2,51-2,41 (m, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,18 (d, J_1 = 6,7 Hz, 3 H), 1,12 (d, J_1 = 6,7 Hz, 3 H).

Paso 2. 4-(3-(2-Isopropilfenil)-3-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoato (20 mg, 0,044 mmol) se disuelve en MeOH/THF 1:1 (1 ml) y se trata con LiOH 2 M (45 μl , 18,4 mmol). La solución se agita a t.a. durante 2 h (progreso de la reacción monitoreado por LCMS). Después, la mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica a pH 1 con HCl 6 N y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan para dar ácido 4-(3-(2-isopropilfenil)-3-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico **Ej 12-62** como un aceite amarillo pálido (13 mg, 67 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,07 min, $[\text{M}+1]^+$ 440,36; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,51-7,43 (m, 2 H), 7,41-7,30 (m, 3 H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,12-4,95 (m, 1 H), 4,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,62-4,44 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,82-2,64 (m, 2 H), 2,60-2,48 (m, 2 H), 2,45-2,41 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3 H).

Tabla 8: Ejemplos 12-63 a 12-114

Los Ejemplos 12-63 a 12-114 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 12-62 a partir de Ej 2, Ej 3, Ej 4, Ej 5, Ej 6, Ej 7, Ej 8, o Ej 10. Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P, por ejemplo. Los reactivos de ácido carboxílico están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los protocolos de la literatura. Si está presente otro grupo funcional, se requiere una etapa de desprotección adicional tal como la escisión de amina con Boc en condiciones ácidas.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-63	ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3-oxopropanoico	[M+1] ⁺ 462,01 t _R 1,09
Ej 12-64	ácido 1-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 488,13 t _R 1,12
Ej 12-65	3-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo	[M+1] ⁺ 518,21 t _R 1,27
Ej 12-66	ácido 3-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-3-oxopropanoico	[M+1] ⁺ 490,21 t _R 1,15
Ej 12-67	4-(3-((2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 482,42 t _R 1,33
Ej 12-68	ácido 4-(3-((2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 468,38 t _R 1,23
Ej 12-69	4-(3-((6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 474,13 t _R 1,23
Ej 12-70	ácido 4-(3-((6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 460,41 t _R 1,12
Ej 12-71	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 475,97 t _R 1,09
Ej 12-72	4-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 518,05 t _R 1,25
Ej 12-73	ácido 4-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 504,20 t _R 1,15
Ej 12-74	(E)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de etilo	[M+1] ⁺ 501,99 t _R 1,29
Ej 12-75	ácido (E)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico	[M+1] ⁺ 474,13 t _R 1,13
Ej 12-76	(Z)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de etilo	[M+1] ⁺ 502,09 t _R 1,24
Ej 12-77	ácido (Z)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico	[M+1] ⁺ 474,10 t _R 1,17
Ej 12-78	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-metil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 490,05 t _R 1,13
Ej 12-79	ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-metil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 490,00 t _R 1,13
Ej 12-80	ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-metil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 490,08 t _R 1,13
Ej 12-81	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 518,01 t _R 1,30

(continuación)

Los Ejemplos 12-63 a 12-114 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 12-62 a partir de Ej 2, Ej 3, Ej 4, Ej 5, Ej 6, Ej 7, Ej 8, o Ej 10 . Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P, por ejemplo. Los reactivos de ácido carboxílico están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los protocolos de la literatura. Si está presente otro grupo funcional, se requiere una etapa de desprotección adicional tal como la escisión de amina con Boc en condiciones ácidas.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-82	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 504,19 t _R 1,20
Ej 12-83	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)pyrrolidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 518,02 t _R 1,21
Ej 12-84	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 490,14 t _R 1,14
Ej 12-85	4-(3-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 498,15 t _R 1,28
Ej 12-86	ácido 4-(3-((2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 484,03 t _R 1,17
Ej 12-87	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 508,02 t _R 1,19
Ej 12-88	ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 502,32 t _R 1,15
Ej 12-89	ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutan-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 516,00 t _R 1,22
Ej 12-90	ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3-metil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 490,35 t _R 1,13
Ej 12-91	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 504,32 t _R 1,18
Ej 12-92	3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)but-3-enoato de metilo	[M+1] ⁺ 502,07 t _R 1,24
Ej 12-93	ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)but-3-enoico	[M+1] ⁺ 488,11 t _R 1,15
Ej 12-94	(1S,2R)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 502,34 t _R 1,18
Ej 12-95	ácido (1S,2R)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 488,08 t _R 1,10
Ej 12-96	(1R,2S)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 502,17 t _R 1,18
Ej 12-97	ácido (1R,2S)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 488,02 t _R 1,10
Ej 12-98	ácido 3-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)oxetan-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 518,08 t _R 1,09
Ej 12-99	ácido 2-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxetan-3-il)acético	[M+1] ⁺ 518,02 t _R 1,09
Ej 12-100	(S)-3-amino-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoato de etilo	[M+1] ⁺ 505,19 t _R 0,75

(continuación)

Los Ejemplos 12-63 a 12-114 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 12-62 a partir de Ej 2, Ej 3, Ej 4, Ej 5, Ej 6, Ej 7, Ej 8, o Ej 10. Se pueden utilizar reactivos de acoplamiento estándar como EDC/HOBt, TBTU, HATU, T3P, por ejemplo. Los reactivos de ácido carboxílico están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con los protocolos de la literatura. Si está presente otro grupo funcional, se requiere una etapa de desprotección adicional tal como la escisión de amina con Boc en condiciones ácidas.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-101	ácido (S)-3-amino-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 491,06 t _R 1,19
Ej 12-102	ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-5-oxopentanoico	[M+1] ⁺ 490,05 t _R 1,10
Ej 12-103	ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico	[M+1] ⁺ 518,07 t _R 1,18
Ej 12-104	(R)-3-acetoxi-5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-5-oxopentanoato de etilo	[M+1] ⁺ 576,38 t _R 1,26
Ej 12-105	ácido (R)-5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-hidroxi-5-oxopentanoico	[M+1] ⁺ 506,09 t _R 1,05
Ej 12-106	2-(2-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)acetato de bencilo	[M+1] ⁺ 626,09 t _R 1,32
Ej 12-107	ácido 2-(2-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)acético	[M+1] ⁺ 536,00 t _R 1,08
Ej 12-108	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 514,19 t _R 1,13
Ej 12-109	2-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-oxopropoxi)acetato de bencilo	[M+1] ⁺ 596,01 t _R 1,33
Ej 12-110	ácido 2-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-oxopropoxi)acético	[M+1] ⁺ 506,35 t _R 1,11
Ej 12-111	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-difluoro-4-oxobutanoato de etilo	[M+1] ⁺ 539,98 t _R 1,32
Ej 12-112	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-difluoro-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 512,05 t _R 1,30
Ej 12-113	3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)azetidín-3-carboxilato de etilo	[M+1] ⁺ 531,11 t _R 0,81
Ej 12-114	ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)azetidín-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 503,16 t _R 0,83

Ejemplo 12-115: ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3,3-difluoro-4-oxobutanoico

5 El ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3,3-difluoro-4-oxobutanoico **Ej 12-115** se prepara a partir de clorhidrato del **Ej 3** (50 mg, 0,12 mmol) y ácido 2,2-difluorosuccínico (23 mg, 0,15 mmol) siguiendo la metodología de acoplamiento de amidas descrita en el Paso 1 para el **Ej 12-1**: sólido blanco, 31 mg, 50 % de rendimiento. LCMS-1: t_R = 1,21 min, [M+1]⁺ 511,97. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 12,97 (s br, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 72,5 Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,42-7,39 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,11 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 4,72 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 3,32-3,18 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,12 (t, J = 6,4 Hz, 6 H).

Ejemplo 12-116: ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoico

El ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metil-4-

oxobutanoico **Ej 12-116** se prepara a partir de clorhidrato del **Ej 3** (50 mg, 0,12 mmol) y ácido (R)-(-)-citramálico (22 mg, 0,15 mmol) siguiendo la metodología de acoplamiento de amidas descrita en el Paso 1 para el **Ej 12-1**: sólido blanco, 15 mg, 24 % de rendimiento. LCMS-1: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ 506,03$.

Ejemplo 12-117: ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoico

El ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoico **Ej 12-117** se prepara a partir de clorhidrato del **Ej 3** (50 mg, 0,12 mmol) y ácido (S)-(-)-citramálico (22 mg, 0,15 mmol) siguiendo la metodología de acoplamiento de amidas descrita en el Paso 1 para el **Ej 12-1**: aceite incoloro, 18 mg, 29 % de rendimiento. LCMS-1: $t_R = 1,11$ min, $[M+1]^+ 506,38$.

Ejemplo 12-118: ácido (2R,3R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,3-dihidroxi-4-oxobutanoico

A una solución del **Ej 3** (20 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 ml) se le añade anhídrido diacetil-L-tartárico (13 mg, 0,06 mmol) seguido de DIPEA (18 μ l, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 15 min y luego se concentra. El residuo se disuelve en MeCN (1 ml) y se trata con NaOMe. La mezcla de reacción se agita durante 30 min (reacción monitoreada por LCMS) y luego se inactiva con cloruro de amonio, se concentra y se purifica mediante HPLC prep. (Prep-HPLC-1 condiciones) para dar el compuesto del título **Ej 12-118** como un aceite (15 mg, 56 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ 508,11$.

Ejemplo 12-119: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-4-oxobutanoil)azetidín-3-carboxamida

Se prepara N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-(metilsulfonamido)-4-oxobutanoil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-119** del **Ej 12-71** (90 mg, 0,189 mmol) y metansulfonamida (18 mg, 0,189 mmol) siguiendo la metodología de acoplamiento de amida descrita en el Paso 1 para el **Ej 12-1**: 4 mg, 4 % de rendimiento. LCMS-1: $t_R = 1,11$ min, $[M+1]^+ 553,09$.

Ejemplo 12-120: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-hidroxipentanoil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de **Ej 12-11** (10 mg, 0,02 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añade NaBH_4 (10 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h, luego se apaga con agua y se extrae con DCM (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. A continuación, el residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para dar **Ej 12-120** (1,5 mg, 15 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,22$ min, $[M+1]^+ 530,21$.

Ejemplo 12-121: ácido 2-(2-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-oxopropoxi)etoxi)acético

A una solución de **Ej 12-51** (32 mg, 0,06 mmol) en MeCN (5 ml) se le añade secuencialmente una solución amortiguadora de NaH_2PO_4 (0,1 mol/l, 0,5 ml), radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO, 1 mg, 0,006 mmol), solución ac. de clorito de sodio (80 g/l, 0,5 ml) e hipoclorito de sodio (50 μ l). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante la noche. Después, la mezcla se inactiva con sulfito de sodio saturado (2 ml) y se evaporan los volátiles. El residuo se disuelve en 3 ml de DMF/MeCN (1:1) y se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar el compuesto del título **Ej 12-121** como una cera beige (14,7 mg, 45 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,08$ min, $[M+1]^+ 550,09$.

Ejemplo 12-122: ácido 4-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

A una solución de clorhidrato de **Ej 3** (50 mg, 0,121 mmol) en DCM (2 ml), se añade TEA (34 μ l, 0,243 mmol), seguido de 2,8-dioxaspiro[4,5]decano-1,3-diona comercialmente disponible disuelto en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h y luego se evapora. El compuesto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC 2) para dar el compuesto del título **Ex 12-122** como un sólido blanco (41 mg, 62 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+ 546,00$.

Ejemplo 12-123: ácido 3-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-3-carboxílico

ácido 3-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)tetrahidrofuran-3-carboxílico **Ej 12-123** (12 mg, sólido blanco) se prepara a partir del **Ej 3** 2,7-dioxaspiro[4,4]nonano-1,3-diona comercialmente disponible siguiendo la metodología descrita para **Ej 12-122**. LCMS-1: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ 531,97$.

Ejemplo 12-124: ácido 4-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-1-metilpiperidin-4-carboxílico

El ácido 4-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-1-metilpiperidin-4-carboxílico **Ej 12-124** (43 mg, sólido blanco) se prepara a partir del **Ej 3** y clorhidrato de 8-metil-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decano-1,3-diona comercialmente disponible siguiendo la metodología descrita para el **Ej 12-122**. LCMS-1: $t_R = 0,77$ min, $[M+1]^+ 559,10$.

5 Ejemplo 12-125: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(metoxiamino)-3-oxopropanoil)azetidín-3-carboxamida

A una solución de **Ej 12-63** (60 mg, 0,13 mmol) en DCM (4 ml), se añaden O-metilhidroxilamina (16 mg, 0,19 mmol), DIPEA (67 μ l, 0,39 mmol) y T3P en DCM (50 %, 0,16 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 18 h, se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar el compuesto del título **Ej 12-125** (48 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; LCMS-1: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ 491,13$.

Ejemplo 12-126: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2,4-dioxoimidazolidín-1-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Se prepara N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2,4-dioxoimidazolidín-1-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-126** (7 mg, sólido blanco) a partir del **Ej 3** y ácido 2-(2,4-dioxoimidazolidín-1-il)acético siguiendo la metodología descrita para el **Ej 12-61**. LCMS-1: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+ 515,99$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10,92 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J = 72,5$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J_1 = 1,3$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 4,05 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4,02 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,13 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,10 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H).

20 Ejemplo 12-127: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2,5-dioxoimidazolidín-1-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Se prepara N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(2,5-dioxoimidazolidín-1-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-127** (22,5 mg, sólido blanco) a partir del **Ej 3** y ácido (2,5-dioxoimidazolidín-1-il)acético siguiendo la metodología descrita para el **Ej 5** con T3P como reactivo de acoplamiento. LCMS-1: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ 515,96$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,42-7,39 (m, 1 H), 7,34 (dd, $J_1 = 0,9$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J = 72,5$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,46 (s, 1 H), 5,08 (s br, 1 H), 4,70 (s br, 1 H), 4,61 (s br, 2 H), 4,30 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 4,13-4,09 (m, 3 H), 2,42-2,37 (m, 4 H), 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H).

30 Ejemplo 12-128: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(sulfamoilglicil)azetidín-3-carboxamida

Se prepara N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(sulfamoilglicil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-128** (25 mg, sólido blanco) a partir de **Ej 3** y ácido 2-(sulfamoilamino)acético siguiendo la metodología descrita para el **Ej 5** con T3P como reactivo de acoplamiento. LCMS-1: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ 512,30$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,56-7,46 (m, 2 H), 7,41 (td, $J = 2,0$ Hz and $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,33-7,28 (m, 2 H), 7,26 (t, $J = 72,8$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,11-4,99 (s br, 1 H), 4,84-4,67 (s br, 1 H), 4,67-4,46 (s br, 2 H), 3,97 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,38-2,33 (m, 1 H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H).

Ejemplo 12-129: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(1,1-dioxidotietano-3-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Se prepara N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(1,1-dioxidotietano-3-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-129** (21 mg, sólido blanco) a partir del **Ej 3** y ácido 1,1-dióxido de tietano-3-carboxílico siguiendo la metodología descrita para el **Ej 5** con EDC/HOBt como reactivos de acoplamiento. LCMS-1: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ 508,32$.

45 Ejemplo 12-130: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(N-hidroxiacetamido)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de clorhidrato del **Ej 3** (300 mg, 0,73 mmol) y DIPEA (822 μ l, 4,79 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añade gota a gota cloruro de acrilóilo (89 μ l, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min (reacción monitoreada por LCMS), luego se diluye con Et_2O , se lava con $NaHCO_3$ (10 ml), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora para dar el intermediario de acrilamida crudo que se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para obtener un compuesto cristalino incoloro (259 mg, 83 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,38 (m, 1 H), 7,37-7,34 (m, 1 H), 7,28 (t, $J = 72,6$ Hz), 7,25 (s, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,38 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, 1 H), 6,28 (dd, $J_1 = 10,3$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, 1 H), 5,74 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 10,3$ Hz, 1 H), 5,13-5,04 (s br, 1 H), 4,97-4,85 (br s, 1 H), 4,79-4,75 (s br, 1 H), 4,59-4,48 (s br, 1 H), 2,46-2,40 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H).

Paso 2. A una solución de intermediario de acrilamida (250 mg, 0,58 mmol) y N-(benciloxi)carbamato de terc-butilo

(569 mg, 1,16 mmol) en DMF se le añade Cs_2CO_3 (569 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 4 h (reacción monitoreada por LCMS), luego se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con agua (20 ml) seguido de salmuera (20 ml) y se seca sobre MgSO_4 . La solución orgánica se filtra, se evapora y se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar (benciloxi)(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoyl)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo como una cera incolora (289 mg, 76 % de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,49-7,43 (m, 2 H), 7,42-7,36 (m, 3 H), 7,34-7,30 (m, 3 H), 7,28 (s, 1 H), 7,26 (t, $J = 72,6$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,95-4,79 (m, 3 H), 4,71-4,60 (m, 1 H), 4,54-4,30 (m, 2 H), 3,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,47-2,42 (m, 2 H), 2,40-2,34 (m, 4 H), 1,50 (s, 9 H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H).

Paso 3. (Benciloxi)(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoyl)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (285 mg, 0,44 mmol) se somete a las condiciones de desprotección de Boc descritas para el **Ej 4** para dar después de la HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) **Ej 12-130** como un sólido blanco (231 mg, 96 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,30$ min, $[\text{M}+1]^+$ 553,40. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,50-7,45 (m, 2 H), 7,39 (td, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1 H), 7,36-7,28 (m, 6 H), 7,27 (t, $J = 72,9$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,98 (s br, 1 H), 5,03-4,88 (m, 1 H), 4,74-4,61 (m, 3 H), 4,58-4,40 (m, 2 H), 3,31-3,23 (m, 2 H), 2,50-2,41 (m, 2 H), 2,40-2,37 (m, 4 H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H).

Ejemplo 12-131: 1-(3-(N-(benciloxi)acetamido)propanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida y **Ejemplo 12-132:** N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(N-hidroxiacetamido)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(N-hidroxiacetamido)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-130** (225 mg, 0,41 mmol) en DCM (7 ml), se añaden sucesivamente DIPEA (105 μl , 0,61 mmol) y Ac_2O (58 μl , 0,61 mmol). La solución se agita a t.a. durante 1,5 h (reacción monitoreada por LCMS), luego se concentra y se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para producir 1-(3-(N-(benciloxi)acetamido)propanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-131** como un sólido blanco (228 mg, 94 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,29$ min, $[\text{M}+1]^+$ 595,26.

Paso 2. 1-(3-(N-(benciloxi)acetamido)propanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida (220 mg, 0,37 mmol) se somete a las condiciones de hidrogenación descritas para **1-1.A** para dar el compuesto del título **Ej 12-132** como un sólido blanco (114 mg, 60 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,08$ min, $[\text{M}+1]^+$ 505,39; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,52-7,47 (m, 2 H), 7,43-7,39 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,27 (t, $J = 72,5$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,05-4,85 (s br, 1 H), 4,83-4,65 (s br, 1 H), 4,63-4,44 (s br, 2 H), 4,04-3,96 (m, 1 H), 3,94-3,88 (m, 1 H), 2,71-2,64 (m, 1 H), 2,61-2,54 (m, 1 H), 2,42-2,34 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,19 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H).

Ejemplo 12-133: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-(hidroxiamino)propanoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

A una solución agitada de N-(benciloxi)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,20 mmol) en DMF anhidro (5 ml), se le añade NaH (60 % en peso, 9 mg, 0,22 mol) y la mezcla resultante se agita a t.a. durante 30 min. 1-(2-Bromoacetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-azetidín-3-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol), preparado a partir de **Ej 3** y se añade bromuro de 2-bromoacetil de acuerdo con el Paso 1 del **Ej 12-52**, y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante 18 h. Después, la reacción se inactiva con agua (10 ml) y se extrae con hexano (50 ml y 2 x 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar el compuesto del título **Ex 12-133** como un sólido beige (65 mg, 51 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,45$ min, $[\text{M}+1]^+$ 639,05.

Ejemplo 12-134: 1-((benciloxi)glicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

El **Ej 12-133** (60 mg, 0,09 mmol) se somete a las condiciones de desprotección de Boc descritas para el **Ej 4** para dar después de la HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) **Ej 12-134** como un sólido beige (30 mg, 59 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,31$ min, $[\text{M}+1]^+$ 539,49.

Ejemplo 12-135: 1-(N-acetil-N-(benciloxi)glicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida y **Ejemplo 12-136:** 1-(N-acetil-N-hidroxiglicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

Los Ejemplos **Ej 12-135** y **Ej 12-136** se preparan a partir del **Ej 12-134** de acuerdo con la metodología descrita para el **Ej 12-131** y **Ej 12-132**.

Ej 12-135: sólido beige. LCMS-1: $t_R = 1,29$ min, $[\text{M}+1]^+$ 581,58.

Ej 12-136: sólido blanco. LCMS-1: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+$ 491,42; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,44-8,05 (s br, 1 H), 7,50-7,45 (m, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,28 (t, $J = 65,3$ Hz, 1 H), 7,26

(s, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,98 (s br, 1 H), 4,73 (s br, 1 H), 4,58-4,48 (m, 3 H), 4,36 (d, $J = 16,7$ Hz, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H).

Ejemplo 12-137: 1-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

5 Se prepara 1-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-137** (11 mg, aceite incoloro) a partir del **Ej 3** y 1-acetil-4-piperidina acético ácido disponible comercialmente siguiendo la metodología descrita para el **Ej 5** con EDC/HOBt como reactivos de acoplamiento. LCMS-1: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+$ 543,06.

10 **Ejemplo 12-138: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(piperidin-4-il)acetil)azetidín-3-carboxamida**

Se prepara N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(piperidin-4-il)acetil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-138** (36 mg, aceite incoloro) a partir del **Ej 3** y ácido 2-(1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético disponible comercialmente siguiendo la metodología de acoplamiento descrita para el **Ej 5** y una desprotección de Boc con HCl en dioxano. LCMS-1: $t_R = 0,82$ min, $[M+1]^+$ 501,49.

15 **Ejemplo 12-139: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)acetil)azetidín-3-carboxamida**

20 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-139** (16 mg, aceite incoloro) se prepara a partir del **Ej 3** y 2-bromoetil metil éter disponible comercialmente siguiendo la metodología de acoplamiento descrita para el **Ej 11-67**. LCMS-1: $t_R = 0,84$ min, $[M+1]^+$ 559,12.

Ejemplo 12-140: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

25 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-140** (16 mg, aceite incoloro) se prepara a partir del **n3** y 2-bromoetanol comercialmente disponible siguiendo la metodología de acoplamiento descrita para el **Ej 11-67**. LCMS-1: $t_R = 0,81$ min, $[M+1]^+$ 454,29

Ejemplo 12-141: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

30 A una suspensión de N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(piperidin-4-il)acetil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-138** (34 mg, 0,06 mmol), 1-fluoro-2-yodometano (22 mg, 0,13 mmol) y Bu_4NF (4 mg, 0,01 mmol) en acetona (1 ml) se agrega K_2CO_3 (43,7 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se añaden otras dos porciones de 1-fluoro-2-yodometano (22 mg, 0,13 mmol) después de 2 h y 4 h para obtener la conversión completa. La mezcla se evapora y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recoge, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por HPLC-prep (condiciones Prep-HPLC-2) para producir N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 12-141** como aceite incoloro (29 g, 84 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 0,83$ min, $[M+1]^+$ 547,03.

Ejemplo 12-142: N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-N-metilglicina

40 **Ejemplo 12-142** se prepara de acuerdo con la metodología descrita para el **Ej 12-52** usando bromuro de bromoacetilo, un éster aminocarboxílico (éster metílico de sacrosina) y **Ej 3**. Aceite amarillo. LCMS-1: $t_R = 0,93$ min, $[M+1]^+$ 505,30.

Ejemplo 13-1: ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)acético

45 **Paso 1.** A una solución del **Ej 3** (90 mg, 0,239 mmol) y TEA (100 μl , 0,73 mmol, 3 eq.) en DCM (5 ml) se le añade gota a gota éster etílico del ácido clorosulfonil acético (44,6 mg, 0,239 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante la noche y luego se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para dar 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)acetato de etilo (43 mg, 34 % de rendimiento). LCMS-2: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+$ 526,20.

50 **Paso 2.** Una solución de 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)acetato de etilo (43 mg, 0,082 mmol) en EtOH/THF (1:1, 1 ml) se trata con LiOH ac. (85 ml, 170 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 2 h y luego se concentra. El residuo se disuelve en agua. La solución resultante se acidifica a pH 1 con solución de HCl ac. 1 N y luego se extrae con EtOAc (2x 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan para dar el **Ej 13-1** (41 mg, 100 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,19$ min, $[M+1]^+$ 498,16; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,53-7,43 (m, 2 H),

7,42-7,37 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,30-7,23 (m, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,81-4,58 (m, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,38-2,31 (m, 1 H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Tabla 9: Ejemplos 13-2 a 13-27

Los Ejemplos 13-2 a 13-27 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 13-1 a partir de Ej 3 , Ej 4 o Ej 7 . En el caso del éster de bencilo, la hidrogenación se realiza como segundo paso para obtener el ácido carboxílico correspondiente.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 13-2	2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)acetato de metilo	[M+1] ⁺ 539,93 t_R 1,27
Ej 13-3	ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)acético	[M+1] ⁺ 526,10 t_R 1,22
Ej 13-4	3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)propanoato de bencilo	[M+1] ⁺ 602,12 t_R 1,39
Ej 13-5	ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)propanoico	[M+1] ⁺ 512,20 t_R 1,16
Ej 13-6	3-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)propanoato de metilo	[M+1] ⁺ 554,03 t_R 1,30
Ej 13-7	3-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)propanoato de bencilo	[M+1] ⁺ 630,04 t_R 1,43
Ej 13-8	ácido 3-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)propanoico	[M+1] ⁺ 540,13 t_R 1,20
Ej 13-9	3-((3-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)propanoato de bencilo	[M+1] ⁺ 588,02 t_R 1,35
Ej 13-10	ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)propanoico	[M+1] ⁺ 498,23 t_R 1,10
Ej 13-11	3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo	[M+1] ⁺ 554,00 t_R 1,33
Ej 13-12	ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)-2,2-dimetilpropanoico	[M+1] ⁺ 539,98 t_R 1,23
Ej 13-13	2-(1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)ciclopropil)acetato de etilo	[M+1] ⁺ 566,58 t_R 1,38
Ej 13-14	ácido 2-(1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)ciclopropil)acético	[M+1] ⁺ 538,09 t_R 1,21
Ej 13-15	3-(((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)metil)oxetano-3-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 568,07 t_R 1,25
Ej 13-16	ácido 3-(((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)metil)oxetano-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 554,00 t_R 1,16
Ej 13-17	ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)butanoico	[M+1] ⁺ 526,18 t_R 1,16
Ej 13-18	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)pentanoato de metilo	[M+1] ⁺ 554,02 t_R 1,30
Ej 13-19	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)pentanoico	[M+1] ⁺ 540,01 t_R 1,19
Ej 13-20	(E)-3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)acrilato de metilo	[M+1] ⁺ 524,44 t_R 1,32

(continuación)

Los Ejemplos 13-2 a 13-27 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 13-1 a partir de Ej 3, Ej 4 o Ej 7. En el caso del éster de bencilo, la hidrogenación se realiza como segundo paso para obtener el ácido carboxílico correspondiente.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 12-21	ácido (E)-3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)acrilico	[M+1] ⁺ 509,96 t _R 1,25
Ej 13-22	4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 564,16 t _R 1,17
Ej 13-23	ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)-1H-pirazol-5-carboxílico	[M+1] ⁺ 550,22 t _R 1,13
Ej 13-24	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo	[M+1] ⁺ 578,13 t _R 1,22
Ej 13-25	ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)-1H-pirazol-4-carboxílico	[M+1] ⁺ 550,10 t _R 1,07
Ej 13-26	5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)isoxazol-3-carboxilato de metilo	[M+1] ⁺ 565,04 t _R 1,34
Ej 13-27	ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)-3-metoxipropanoico	[M+1] ⁺ 542,00 t _R 1,20

Ejemplo 13-28: 1-((3-((benciloxi)amino)-3-oxopropil)sulfonyl)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida y **Ejemplo 13-29:** N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((3-(hidroxiamino)-3-oxopropil)sulfonyl)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de cloruro de 3-clorosulfonylpropionilo (preparado a partir de 2-dióxido 1,2-oxatolano-5-ona: lit. US6734184, Novartis AG) (28 mg, 0,15 mmol) y TEA (39 µl, 0,67 mmol) en DMF se agrega O-bencilhidroxilamina (18,6 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 5 min y luego se añade clorhidrato del Ej 3 (55 mg, 0,13 mmol) y se continúa agitando durante 18 h. Se agrega agua y la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar el Ej 13-28 como un sólido blanco (12,5 mg, 15 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,28 min, [M+1]⁺ 618,10.

Paso 2. El Ej 13-28 (12 mg, 0,02 mmol) se hidrogena de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ej 11-12 para dar el Ej 13-29 como un aceite amarillo pálido (8 mg, 76 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,08 min, [M+1]⁺ 527,01; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,57 (s, 0,25 H), 7,49-7,46 (m, 3 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,21 (s, 0,25 H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,47 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,45 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,61 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,52-2,44 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 13-30: ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonyl)propano-1-sulfónico

El clorhidrato del Ej 3 (50 mg) se hace reaccionar con fluoruro de 3-(clorosulfonyl)propano-1-sulfonyl (32 mg) siguiendo las mismas condiciones que en el paso 1 del Ej 13-1. El producto de fluorosulfonyl (32 mg, 0,057 mmol) se hidroliza luego con NaOH ac. al 32 % (1 ml) a 50 °C durante 18 h para dar el compuesto del título Ej 13-30 que se aísla de acuerdo con el paso 2 del Ej 13-1 (19 mg, 28 % de rendimiento en 2 pasos, aceite). LCMS-1: t_R = 1,35 min, [M+1]⁺ 562,10; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,51-7,42 (m, 3 H), 7,39 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 14,1 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 72,8 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 3,40-3,34 (m, 2 H), 3,06-2,98 (m, 2 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,31 (m, 2 H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 14-1: ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil fenil)azetidin-1-carbonil)oxi)acético

Paso 1. A una solución de metilglicolato (500 mg, 1,18 mmol) y TEA (2,34 ml, 16,7 mmol) en MeCN (20 ml), se le añade N,N-disuccinimidilcarbonato (1,56 g, 6,11 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche, luego se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar 2-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)acetato de metilo (940 mg, 73 % de rendimiento). Se añade el compuesto anterior a una solución de Ej 3 (50 mg, 0,133 mmol) y DIPEA (57 µl, 0,33 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 18 h, se concentra y purifica mediante HPLC prep (condiciones Prep-HPLC-2) para dar 2-metoxi-2-oxoetil 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato: 48 mg, 73 % de

rendimiento.

Paso 2. Se disuelve 2-metoxi-2-oxoetil 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato (48 mg, 0,098 mmol) en THF (3 ml) y se trata con LiOH 2 M (130 µl). La solución se agita a t.a. durante 2 h (progreso de la reacción monitoreado por LCMS). Después, la mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica a pH 1 con HCl 6 N y se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para dar el **Ej 14-1** como un sólido blanco (24 mg, 51 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,18 min, [M+1]⁺ 478,45.

Tabla 10: Ejemplos 14-2 a 14-14

Los Ejemplos 14-2 a 14-14 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 14-1 a partir de Ej 3 o Ej 4 .		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 14-2	ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-carbonil)oxi)acético	[M+1] ⁺ 520,12 t _R 1,32
Ej 14-3	ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-carbonil)oxi)acético	[M+1] ⁺ 506,07 t _R 1,23
Ej 14-4	ácido (S)-2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)propanoico	[M+1] ⁺ 492,08 t _R 1,22
Ej 14-5	ácido (R)-2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)propanoico	[M+1] ⁺ 492,00 t _R 1,22
Ej 14-6	1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato	[M+1] ⁺ 520,08 t _R 1,42
Ej 14-7	1-(metoxicarbonil)ciclopropil 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato	[M+1] ⁺ 534,26 t _R 1,32
Ej 14-8	ácido 1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 504,06 t _R 1,22
Ej 14-9	3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato	[M+1] ⁺ 534,26 t _R 1,37
Ej 14-10	ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoico	[M+1] ⁺ 520,17 t _R 1,25
Ej 14-11	(1-(metoxicarbonil)ciclopropil)metil 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato	[M+1] ⁺ 532,13 t _R 1,33
Ej 14-12	ácido 1-(((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 518,02 t _R 1,22
Ej 14-13	(3-(metoxicarbonil)oxetan-3-il)metil 3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato	[M+1] ⁺ 548,09 t _R 1,27
Ej 14-14	ácido 3-(((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)metil)oxetan-3-carboxílico	[M+1] ⁺ 534,10 t _R 1,17

Ejemplo 15-1: ((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)glicinato de etilo y **Ejemplo 15-2:** ((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)glicina

Paso 1. Se enfría una solución de isocianato de clorosulfonilo (42 µl, 0,48 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y se añade 2-bromoetanol (35 µl, 0,48 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, luego se añadió 2-aminoacetato de etilo (52 mg, 0,48 mmol) en DCM (1 ml) seguido de TEA (200 µl, 1,43 mmol, 3 eq.). La reacción se agita a 35 °C durante 14 h y luego se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en DMF (1 ml) y se agrega a una solución de **Ej 3** (51 mg, 0,14 mmol) y TEA (285 µl, 2,05 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agita a 95 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) de produciendo el **Ej 15-1** como un sólido blanquecino (32 mg, 43 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,24 min, [M+1]⁺ 541,23; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,35 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,28 (t, J_{HF} = 72,5 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J₁ = 0,9 Hz, J₂ =

7,8 Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 4,67-4,52 (m, 2 H), 4,51-4,36 (m, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 2,44-2,36 (m, 4 H), 1,31 (s, 3 H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

Paso 2. Se trata una solución del **Ej 15-1** (28 mg, 0,052 mmol) en MeOH/THF (1:1, 1 ml) con LiOH 2 N ac. (104 μ l, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 18 h y luego se evaporan los disolventes orgánicos. El residuo se disuelve en agua. La solución resultante se acidifica a pH 1 con una solución ac. de HCl 1 N y luego se extrae con EtOAc (3x 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan para dar el **Ej 15-2** como un aceite amarillo (26 mg, 98 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+$ 513,10; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,48-7,42 (m, 3 H), 7,39-7,35 (m, 1 H), 7,27 (t, $J_{HF} = 72,5$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,63-4,52 (m, 2 H), 4,51-4,40 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 2,45-2,34 (m, 4 H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 15-3: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(N-(2-hidroxietil)sulfamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida

Paso 1. Se enfría una solución de isocianato de clorosulfonilo (12 μ l, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y se añade 2-bromoetanol (10 μ l, 0,13 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 0 °C, luego se añade el **Ej 3** (57 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) seguido de TEA (78 μ l, 0,55 mmol, 4 eq.). La reacción se agita a t.a. durante 1,5 h y luego se concentra a presión reducida para dar N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((2-oxooxazolidin-3-il)sulfonil)azetidin-3-carboxamida cruda. LCMS-2: $t_R = 1,12$ min, $[M+1]^+$ 525,14.

Paso 2. N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((2-oxooxazolidin-3-il)sulfonil)azetidin-3-carboxamida (70 mg, 0,13 mmol) se disuelve en EtOH (1 ml) y se añade NaOH 6 N (0,4 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h, luego se diluye con agua (5 ml) y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) produciendo el **Ej 15-3** como un sólido beige (32 mg, 44 % de rendimiento en 2 etapas). LCMS-1: $t_R = 1,12$ min, $[M+1]^+$ 499,10. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,50-7,43 (m, 2 H), 7,40-7,34 (s, 2 H), 7,26 (t, $J = 71,8$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,84 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,39 (m, 4 H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 15-4: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(N-(2-fluoroetil)sulfamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(N-(2-fluoroetil)sulfamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 15-4** (3,5 mg, sólido amarillo) a partir del **Ej 3** y 2-fluoroetilamina disponible comercialmente siguiendo la metodología descrita para el **Ej 15-3**. LCMS-1: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+$ 501,00.

Ejemplo 15-5: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida

A una solución del **Ej 3** (50 mg, 0,12 mmol) y TEA (51 μ l, 0,36 mmol) en dioxano (2 ml) se le añade sulfamida (12 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 18 h y luego se evapora. El compuesto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Prep HPLC 2) para dar el compuesto del título **Ej 15-5** como un sólido blanco (35 mg, 63 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+$ 455,39; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,41-7,39 (m, 1 H), 7,37-7,34 (m, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,72-4,59 (m, 2 H), 4,53-4,37 (m, 2 H), 2,44-2,33 (m, 4 H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

Tabla 11: Ejemplos 15-6 a 15-18

Los Ejemplos 15-6 a 15-18 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 15-5 partiendo del Ej 1, Ej 2, Ej 3, Ej 6, Ej 7, Ej 8 o Ej 9 que se hacen reaccionar con sulfamida o mono-alquilo sulfamidas.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 15-6	N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 441,13 t_R 1,06
Ej 15-7	N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 434,99 t_R 1,10
Ej 15-8	N-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 449,15 t_R 1,17
Ej 15-9	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-metilsulfamoil)azetidin-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 469,21 t_R 1,21
Ej 15-10	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(N-etilsulfamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	$[M+1]^+$ 483,11 t_R 1,25

(continuación)

Los Ejemplos 15-6 a 15-18 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 15-5 partiendo del Ej 1, Ej 2, Ej 3, Ej 6, Ej 7, Ej 8 o Ej 9 que se hacen reaccionar con sulfamida o mono-alquilo sulfamidas.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 15-11	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-propilsulfamoil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 496,99 t _R 1,30
Ej 15-12	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-isopropilsulfamoil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 497,00 t _R 1,29
Ej 15-13	1-(N-ciclopropilsulfamoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 495,00 t _R 1,26
Ej 15-14	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(sulfamoilamino)etil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 498,29 t _R 0,72
Ej 15-15	N-(2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 459,13 t _R 1,13
Ej 15-16	3-(2-isopropilfenil)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 419,05 t _R 1,13
Ej 15-17	N-(2-etoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 433,34 t _R 1,21
Ej 15-18	N-(2-isopropoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 447,14 t _R 1,28

Ejemplo 16-1: 1-(N-acetilsulfamoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida

- 5 Una mezcla de Ej 15-5 (35 mg, 0,08 mmol) NMM (85 µl, 0,08 mmol) y DMAP (1 mg, 0,008 mmol) en DCM (2 ml) se enfría en hielo y se agrega anhídrido acético (5 gotas). La reacción se agita durante 3 h y se inactiva con MeOH. La mezcla se evapora a sequedad y se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-2) para dar el compuesto del título Ej 16-1 como un sólido blanco (18 mg, 47 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,17 min, [M+1]⁺ 497,01; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (s br, 1 H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 7,43-7,38 (m, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,26 (t, J = 72,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,02-4,84 (m, 2 H), 4,76-4,54 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,35-2,28 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

Tabla 12: Ejemplos 16-2 a 16-5

Los Ejemplos 16-2 a 16-5 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 16-1 a partir de Ej 12-4, Ej 12-5, Ej 12-8 o Ej 15-6.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 16-2	1-(N-acetilsulfamoil)-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 483,00 t _R 1,11
Ej 16-3	1-(2-(N-acetilsulfamoil)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 539,41 t _R 1,12
Ej 16-4	1-(3-(N-acetilsulfamoil)propanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 553,48 t _R 1,12
Ej 16-5	1-(N-(N-acetilsulfamoil)-N-metilglicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 568,03 t _R 1,14

- 15 **Ejemplo 17-1: 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-3-metilbutanoato de metilo y Ejemplo 17-2: ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-3-metilbutanoico**

Método A

Paso 1. A una solución de clorhidrato del **Ej 3** (35 mg, 0,085 mmol) y TEA (24 µl, 0,17 mmol, 2 eq.) en DCM (5 ml) se le añade gota a gota 3-isocianato-3-metilbutanoato de metilo (15 mg, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h (progreso de la reacción monitoreado por LCMS) y luego se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar **Ej 17-1** como un sólido blanco (37,5 mg, 83 % de rendimiento); LCMS-1: $t_R = 1,30$ min, $[M+1]^+$ 533,44; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,48-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 2 H), 7,30 (t, $J_{H-F} = 72,6$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 4,72-4,56 (m, 2 H), 4,48-4,29 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,69 (s, 2 H), 2,42-2,50 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,45 (s, 6 H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

Paso 2. Se trata una solución de **Ej 16-1** (33 mg, 0,063 mmol) en MeOH/THF (1:3, 4 ml) con LiOH ac. 2 N (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 5 h y luego se concentra. El residuo se purifica por HPLC prep (Condiciones Prep-HPLC-2) produciendo el **Ej 17-2** como un sólido blanco (23 mg, 71 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+$ 519,40; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,34-7,31 (m, 3 H), 7,24 (t, $J_{H-F} = 72,6$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,98-5,78 (m, 1 H), 4,74-4,50 (m, 2 H), 4,50-4,27 (m, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 2,39 (qt, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H), 1,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H).

Ejemplo 17-3: **N1-((1H-imidazol-4-il)metil)-N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-carboxamida**

Método B

A una solución de C-(1H-imidazol-4(5)-il)-metilamina. 2HCl (46 mg, 0,34 mmol, 2,5 eq) en MeCN (2 ml), se le añade bis(2,2,2-trifluoroetil) carbonato (52 µl, 0,34 mmol 2,5 eq) y DIPEA (142 µl, 0,82 mmol, 6 eq). La mezcla resultante se calienta a 75 °C durante 2 h y luego se deja enfriar a t.a. Se agrega una solución de **Ej. 4** (55 mg, 0,14 mmol) y DBU (6 µl, 0,04 mmol, 0,3 eq) en MeCN (1 ml) y la mezcla se calienta a 75 °C durante la noche. Luego se agrega DCM (20 ml) y la solución orgánica se lava con agua (10 ml), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante HPLC prep (condiciones Prep-HPLC-3) para dar el **Ej 17-3** como un sólido blanquecino (17,6 mg, 25 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 0,79$ min, $[M+1]^+$ 527,35; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,46-7,39 (m, 3 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,27 (t, $J_{H-F} = 72,5$ Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 5,60-6,32 (s br, 1 H), 5,51 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,73-3,60 (m, 4 H), 3,16-3,10 (m, 1 H), 2,52-2,47 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,20-2,14 (m, 2 H), 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Tabla 13: Ejemplos 17-4 a 17-24

Los Ejemplos 17-4 a 17-24 se sintetizan utilizando el Método A o B descrito para Ej 17-2 y Ej 17-3 respectivamente a partir de Ej 3 o Ej 4 . Para el Método B, el carbonato de bis(2,2,2-trifluoroetil) se puede reemplazar por CDI.			
Ejemplo	Nombre	procedimiento	Análisis LCMS-1
Ej 17-4	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)glicina	A	$[M+1]^+$ 477,00 t_R 1,05
Ej 17-5	ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxamido)propanoico	A	$[M+1]^+$ 491,17 t_R 1,05
Ej 17-6	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)-L-valinato de metilo	B	$[M+1]^+$ 533,02 t_R 1,29
Ej 17-7	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)-L-valina	B	$[M+1]^+$ 519,12 t_R 1,19
Ej 17-8	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)-L-alaninato de metilo	B	$[M+1]^+$ 505,02 t_R 1,18
Ej 17-9	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)-L-alanina	B	$[M+1]^+$ 491,06 t_R 1,10
Ej 17-10	1-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxamido)ciclopropano-1-carboxilato de etilo	B	$[M+1]^+$ 531,10 t_R 1,21
Ej 17-11	ácido 1-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxamido)ciclopropano-1-carboxílico	B	$[M+1]^+$ 503,47 t_R 1,10

(continuación)

Los Ejemplos 17-4 a 17-24 se sintetizan utilizando el Método A o B descrito para Ej 17-2 y Ej 17-3 respectivamente a partir de Ej 3 o Ej 4 . Para el Método B, el carbonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) se puede reemplazar por CDI.			
Ejemplo	Nombre	procedimiento	Análisis LCMS-1
Ej 17-12	2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2-metilpropanoato de etilo	B	[M+1] ⁺ 533,15 t _R 1,27
Ej 17-13	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2-metilpropanoico	B	[M+1] ⁺ 505,48 t _R 1,15
Ej 17-14	1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)metil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	B	[M+1] ⁺ 531,09 t _R 1,23
Ej 17-15	ácido 1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)metil)ciclopropano-1-carboxílico	B	[M+1] ⁺ 517,09 t _R 1,13
Ej 17-16	3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoato de metilo	B	[M+1] ⁺ 533,13 t _R 1,25
Ej 17-17	ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoico	B	[M+1] ⁺ 519,03 t _R 1,14
Ej 17-18	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2,2-dimetilbutanoato de metilo	B	[M+1] ⁺ 547,24 t _R 1,27
Ej 17-19	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2,2-dimetilbutanoico	B	[M+1] ⁺ 533,06 t _R 1,17
Ej 17-20	N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-dicarboxamida	A	[M+1] ⁺ 447,00 t _R 1,10
Ej 17-21	metacrilato de 2-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-carboxamido)etilo	A	[M+1] ⁺ 559,27 t _R 1,29
Ej 17-22	N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-N1-(2-hidroxietil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-dicarboxamida	A	[M+1] ⁺ 491,21 t _R 1,09
Ej 17-23	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)-D-alaninato de metilo	B	[M+1] ⁺ 505,01 t _R 1,18
Ej 17-24	(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)-D-alanina	B	[M+1] ⁺ 491,03 t _R 1,10

Ejemplo 17-25: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(piperazin-1-carbonil)azetidin-3-carboxamida

- 5 Una solución de clorhidrato del **Ej 3** (30 mg, 0,07 mmol) y TEA (30 µl, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) bajo argón se enfría a 0 °C antes de la adición de una solución de 4-(carbonocloridoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (24,8 mg, 0,09 mmol) en 1mL de DMF. La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h (reacción monitoreada por LCMS) y luego se inactiva con agua (0,5 ml). Purificación por HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) proporcionó 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un blanco sólido (42 mg, 98,5 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,37 min, [M+1]⁺ 588,02. 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg) luego se trata con TFA como se describe para el **Ej 4** para producir el compuesto del título **Ej 17-25** como un sólido amarillo (27 mg, 80 %). LCMS-1: t_R = 0,76 min, [M+1]⁺ 488,40.
- 10

Ejemplo 17-26: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)azetidín-3-carboxamida **Ej 17-26** se prepara a partir de cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo de acuerdo con la metodología descrita para **Ej 17-25**. Sólido blanco. LCMS-1: $t_R = 0,77$ min, $[M+1]^+$ 502,18.

Ejemplo 17-27: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(morfolín-4-carbonil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(morfolín-4-carbonil)azetidín-3-carboxamida **Ej 16-27** se prepara a partir de cloruro de 4-morfolíncarbonilo de acuerdo con la metodología descrita para **Ej 16-25**. Sólido blanco. LCMS-1: $t_R = 1,19$ min, $[M+1]^+$ 489,10

Ejemplo 18-1: 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)nicotinato de metilo y Ejemplo 18-2: ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)nicotínico**Método C**

Paso 1. Se suspenden clorhidrato del **Ej 3** (30 mg, 0,073 mmol), 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (28,7 mg, 0,164 mmol, 2,2 eq.) y Cs_2CO_3 (53 mg, 0,164 mmol, 2,2 eq.) en DMA y la mezcla se agita a 90 °C durante 18 h (reacción monitoreada por LCMS). La mezcla se enfría a t.a., se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante HPLC prep (condiciones Prep-HPLC-3) para dar el **Ej 17-1** como un sólido blanco (18 mg, 50 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,36$ min, $[M+1]^+$ 511,31; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,83-8,82 (m, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J_1 = 2,2$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1 H), 7,50-7,45 (m, 2 H), 7,43-7,36 (m, 3 H), 7,28 (t, $J_{\text{H-F}} = 72,5$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,97-4,85 (m, 2 H), 4,67-4,51 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

Paso 2. Se trata una solución de **Ej 18-1** (18 mg, 0,035 mmol) en MeOH/THF (1:1, 1 ml) con LiOH 2 N (0,088 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 18 h y luego se evaporan los disolventes orgánicos. El residuo se disuelve en agua. La solución resultante se acidifica a pH 1 con una solución ac. de HCl 1 N y luego se extrae con EtOAc (3x 10 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan para dar el **Ej 18-2** como un aceite incoloro (14 mg, 80 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,21$ min, $[M+1]^+$ 497,35; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,9$ Hz, 1 H), 7,52-7,38 (m, 4 H), 7,36 (s, 1 H), 7,21 (t, $J_{\text{H-F}} = 72,6$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 5,14-4,93 (s br, 2 H), 4,85-4,57 (m, 2 H), 2,53-2,43 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H).

Ejemplo 18-3: ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)picolínico**Método D**

A una solución de clorhidrato del **Ej 3** (52 mg, 0,126 mmol) en tolueno (2 ml), se le añade 6-bromopicolinato de etilo (43,6 mg, 0,189 mmol, 1,5 eq.), NaOtBu (36 mg, 0,379 mmol, 3 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,6 mg, 0,013 mmol, 0,1 eq.) y BINAP (16,2 mg, 0,025 mmol, 0,2 eq.). La mezcla resultante se desgasifica y se calienta a 110 °C durante la noche. La reacción se inactiva con HCl 2 N ac. (10 ml) y la mezcla se diluye con EtOAc. Las fases se separan. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante TLC prep. (eluyente: DCM/MeOH: 9/1) para dar **Ej 18-3** como un sólido amarillo (10 mg, 17 % de rendimiento). LCMS-1: $t_R = 1,22$ min, $[M+1]^+$ 497,34; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,76-7,66 (m, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 2 H), 7,46-7,33 (m, 3 H), 7,27 (t, $J = 70,5$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 5,03-4,78 (m, 2 H), 4,69-4,40 (m, 2 H), 2,59-2,47 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H).

Tabla 14: Ejemplos 18-4 a 18-33

Los Ejemplos 18-4 a 18-33 se sintetizan de acuerdo con el Método C o el Método D descritos para el Ej 18-2 y Ej 18-3 respectivamente, partiendo de Ej 3 o Ej 7 .			
Ejemplo	Nombre	Método	Análisis LCMS-1
Ej 18-4	2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo	C	$[M+1]^+$ 512,18 t_R 1,36
Ej 18-5	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)pirimidin-5-carboxílico	C	$[M+1]^+$ 498,09 t_R 1,24
Ej 18-6	6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)piridazin-3-carboxilato de metilo	C	$[M+1]^+$ 512,38 t_R 1,22

(continuación)

Los Ejemplos 18-4 a 18-33 se sintetizan de acuerdo con el Método C o el Método D descritos para el Ej 18-2 y Ej 18-3 respectivamente, partiendo de Ej 3 o Ej 7.			
Ejemplo	Nombre	Método	Análisis LCMS-1
Ej 18-7	ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)piridazin-3-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 498,35 t _R 1,14
Ej 18-8	5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo	C	[M+1] ⁺ 512,21 t _R 1,29
Ej 18-9	ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirazin-2-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 498,48 t _R 1,20
Ej 18-10	4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-2-carboxilato de etilo	C	[M+1] ⁺ 526,28 t _R 1,23
Ej 18-11	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-2-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 498,08 t _R 0,95
Ej 18-12	6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo	C	[M+1] ⁺ 512,37 t _R 1,21
Ej 18-13	ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 498,35 t _R 1,00
Ej 18-14	2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de etilo	C	[M+1] ⁺ 526,38 t _R 1,38
Ej 18-15	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-4-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 498,34 t _R 1,25
Ej 18-16	1-(5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	D	[M+1] ⁺ 552,23 t _R 1,31
Ej 18-17	ácido 1-(5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico	D	[M+1] ⁺ 538,31 t _R 1,32
Ej 18-18	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(4-fluoropiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 471,40 t _R 1,34
Ej 18-19	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 471,01 t _R 0,84
Ej 18-20	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 472,40 t _R 1,25
Ej 18-21	N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 457,98 t _R 1,19
Ej 18-22	1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 478,38 t _R 1,35
Ej 18-23	1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 464,30 t _R 1,29
Ej 18-24	1-(5-cianopirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 479,16 t _R 1,33
Ej 17-25	1-(5-cianopirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 465,00 t _R 1,27
Ej 18-26	1-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 502,00 t _R 1,39

(continuación)

Los Ejemplos 18-4 a 18-33 se sintetizan de acuerdo con el Método C o el Método D descritos para el Ej 18-2 y Ej 18-3 respectivamente, partiendo de Ej 3 o Ej 7.			
Ejemplo	Nombre	Método	Análisis LCMS-1
Ej 18-27	2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo	C	[M+1] ⁺ 515,46 t _R 1,36
Ej 18-28	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 487,08 t _R 1,21
Ej 18-29	2-(3-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de etilo	C	[M+1] ⁺ 500,98 t _R 1,29
Ej 18-30	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)piridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 473,21 t _R 1,13
Ej 18-31	2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-5-carboxilato de etilo	C	[M+1] ⁺ 515,13 t _R 1,36
Ej 18-32	ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-5-carboxílico	C	[M+1] ⁺ 487,01 t _R 1,20
Ej 18-33	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida	C	[M+1] ⁺ 471,99 t _R 1,40

Ejemplo 18-34: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-carboxamida

El Ej 18-26 (65 mg, 0,129 mmol) se somete a las condiciones de hidrogenación descritas para I-1.A para dar N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-carboxamida Ej 18-34 como un sólido blanco (53 mg, 83 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 0,84 min, [M+1]⁺ 468,38; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 2 H), 7,43-7,39 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,26 (t, J_{HF} = 73,5 Hz 1 H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,15 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-4,76 (m, 2 H), 4,64-4,45 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 18-35: 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo y Ejemplo 18-36: ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

Paso 1. A una mezcla del clorhidrato del Ej 3 (100 mg, 0,243 mol), éster metílico del ácido 2-bromo-3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (56 mg, 0,243 mmol), DIPEA (83 µl, 0,486 mmol), 18-corona-6 (1,29 g, 4,86 mmol) y CsF (38 mg, 0,243 mmol) se calienta a 120 °C durante la noche. Luego, la mezcla se evapora y el residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) para dar 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo Ej 18-35 (20 mg, 16 %) como un aceite amarillo. LCMS-1: t_R = 1,16 min, [M+1]⁺ 514,19.

Paso 2. El Ej 18-35 (20 mg, 0,039 mmol) se saponifica de acuerdo con la metodología descrita para el Ej 12-62 para dar el Ej 18-36 (13 mg, 68 %) como un sólido blanco. LCMS-1: t_R = 0,98 min, [M+1]⁺ 500,00.

Ejemplo 19: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-hidroxi-oxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida]

A una solución del Ej 3 (80 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml), se le añade isocianato de cloroacetilo (19 µl, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a t.a. (El progreso de la reacción se monitorea mediante LCMS). La mezcla se vierte en agua y se extrae DCM (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se disuelve en THF (4 ml) y se agrega DBU (72 µl, 0,48 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 1 h, luego se vierte en HCl ac. 1 N y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. A continuación, el producto crudo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para dar Ej 19 como un aceite incoloro (72 mg, 65 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,11 min, [M+1]⁺ 459,21; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,57-7,48 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,10-4,89 (m, 2 H), 4,86-4,72 (m, 1 H), 4,67-4,53 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,34 (m, 1 H), 1,17 (dd, J₁ = 6,7 Hz, J₂ = 11,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 20: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(1H-tetrazol-5-il)azetidin-3-

carboxamida

A una solución de **Ej 11-6** (32 mg, 0,08 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añade cloruro de amonio (6,4 mg, 0,12 mmol) y azida de sodio (7,8 mg, 0,12 mmol) a t.a. Luego, la mezcla se calienta a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inyecta en HPLC prep. HPLC (Prep-HPLC-1 condiciones) para producir el compuesto del título **Ej 20** como un sólido blanco (24 mg, 68 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,12 min, $[M+1]^+$ 444,42; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,40-7,27 (m, 4 H), 7,21-7,11 (m, 3 H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,91-4,65 (m, 2 H), 4,58-4,35 (m, 2 H), 2,35-2,27 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 6 H).

Ejemplo 21: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidín-3-carboxamida]

A una solución etanólica (1 mL) de **Ej 11-6** (41 mg, 0,102 mmol) se le añade clorhidrato de hidroxilamina (11 mg, 0,158 mmol) y TEA (36 μ l, 0,258 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 2 h. Luego se enfría, se concentra al vacío, se disuelve en EtOAc, se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra nuevamente al vacío. El material crudo se redissuelve en MeCN (2 ml) y se añade CDI (21 mg, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 2 h y luego se enfría y se concentra. Purificación por HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-3) proporcionó el compuesto del título **Ej 21** como un sólido blanco (37 mg, 79 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 1,16 min, $[M+1]^+$ 460,04; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12,19 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,53 (d, J_{H-F} = 72,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39-7,44 (m, 1 H), 7,34-7,38 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,40 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,62-2,54 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

Ejemplo 22: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida [forma tautomérica: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)azetidín-3-carboxamida]

El compuesto del título **Ej 22** se prepara a partir del **Ej 10-48** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 21**. Sólido amarillo. LCMS-1: t_R = 1,11 min, $[M+1]^+$ 474,34. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 72,6 Hz, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,34-4,23 (m, 2 H), 3,87-3,70 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,52-2,44 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

Ejemplo 23: 3-(2-ciclopropilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida

La 3-(2-ciclopropilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 23** se prepara a partir de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida y éster de pinacol de ácido ciclopropilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 1**. Aceite incoloro. LCMS-1: t_R = 0,71 min, $[M+1]^+$ 374,23. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,62 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,37 (t, J = 72,9 Hz, 1 H), 7,31-7,29 (m, 2 H), 7,18 (dd, J_1 = 3,5 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J_1 = 3,5 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,29 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 0,89-0,86 (m, 2 H), 0,73-0,68 (m, 2 H).

Ejemplo 24: 3-(2-ciclobutilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida

Paso 1. A una solución de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida (200 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml) desgasificado con argón se añade (dppp)NiCl₂ (5,6 mg, 0,01 mmol). A continuación, se añade gota a gota bromuro de ciclobutilzinc 0,5 M en THF (2,7 ml, 1,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 80 °C y se agita durante la noche. Después, la mezcla se inactiva con agua y se añade NaHCO₃. La solución acuosa se extrae con EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) proporcionó 1-benzhidril-3-(2-ciclobutilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida como un aceite incoloro (115 mg, 60 % de rendimiento). LCMS-2: t_R = 1,09 min, $[M+1]^+$ 554,36.

Paso 2. La 3-(2-ciclobutilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 24** se prepara a partir de 1-benzhidril-3-(2-ciclobutilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida de acuerdo con las condiciones de hidrogenación descritas para el **Ej 1**. Sólido beige (10 mg, 73 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 0,74 min, $[M+1]^+$ 388,31.

Ejemplo 25: 3-(2-ciclopentilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida

1-Benzhidril-3-(2-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 25** se prepara a partir de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida y ácido ciclopenten-1-il borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 1**, aceite incoloro. LCMS-1: t_R = 0,78 min, $[M+1]^+$ 402,37.

Ejemplo 26: 3-(2-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida

1-benzhidril-3-(2-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida (50 mg, 0,09 mmol), preparado de acuerdo con la ruta sintética descrita para el **Ej 1**, se disuelve en 1,2-dicloroetano (2 ml). Se agrega cloroformiato de 1-cloroetil (14 µl, 0,133 mmol) y la mezcla de reacción se agita en un microondas (175 Watt) a 80 °C durante 8 h (formación de 1-cloroetil 3-(2-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-carboxilato intermediario monitoreado por LCMS). Luego se agrega MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agita a 45 °C durante 30 min y luego se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC prep. (Condiciones Prep-HPLC-1) para producir el **Ej 26** como un aceite amarillo pálido (36 mg, 100 % de rendimiento). LCMS-1: t_R = 0,76 min, $[M+1]^+$ 400,35.

Ejemplo 27: 3-(2-(ciclohexilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida

3-(2-(ciclohexilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 27** se prepara a partir de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida y ácido ciclohexenil-1-il borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 1**. Aceite incoloro. LCMS-1: t_R = 0,82 min, $[M+1]^+$ 416,27. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,59 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,34 (t, J = 72,8 Hz, 1 H), 7,41-7,35 (m, 2 H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,32 (br s, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,78-1,71 (m, 2 H), 1,65-1,61 (m, 2 H), 1,47-1,38 (m, 2 H), 1,25-1,29 (m, 4 H).

Ejemplo 28: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 28** se puede preparar a partir de 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidín-3-carboxamida y éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 1**. LCMS-1: t_R = 0,62 min, $[M+1]^+$ 418,22.

Ejemplo 29: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-propilfenil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-propilfenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 29** se prepara a partir de la hidrogenación del **Ej 23** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 1**. LCMS-1: t_R = 0,72 min, $[M+1]^+$ 376,10.

Ejemplo 30: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-sulfamoil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-sulfamoil-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)azetidín-3-carboxamida **Ej 30** se prepara a partir del **Ej 28** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 15-5**. LCMS-1: t_R = 1,00 min, $[M+1]^+$ 497,13.

Tabla 15: Ejemplos 31-1 a 31-7

Los Ejemplos 31-1 a 31-7 se sintetizan utilizando la metodología descrita para el Ej 12-61 y Ej 12-62 a partir de Ej 23 , Ej 24 , Ej 25 , Ej 27 , Ej 28 , o Ej-29 .		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 31-1	ácido 4-(3-(2-(ciclopropilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 502,04 t_R 1,16
Ej 31-2	ácido 4-(3-(2-(ciclobutilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 516,00 t_R 1,23
Ej 31-3	ácido 4-(3-(2-(ciclopentilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 530,03 t_R 1,28
Ej 31-4	ácido 4-(3-(2-(ciclopent-1-en-1-il)fenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 528,00 t_R 1,25
Ej 31-5	ácido 4-(3-(2-(ciclohexilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 544,39 t_R 1,32
Ej 31-6	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 546,12 t_R 1,06
Ej 31-7	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-propilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 504,13 t_R 1,21

Ejemplo 32: ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)azetidín-1-il)oxazol-4-carboxílico

2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxílico **Ej 32** se prepara a partir del **Ej 28** siguiendo la metodología descrita para los **Ej 18-28** (sólido beige). LCMS-1: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+$ 528,98.

Ejemplo 33: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-6-metilfenil)azetidin-3-carboxamida

- 5 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-6-metilfenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 33** se prepara a partir del 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** y el intermediario **I-7** siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** (aceite incoloro). LCMS-1: $t_R = 0,73$ min, $[M+1]^+$ 390,35.

Ejemplo 34: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-5-metilfenil)azetidin-3-carboxamida

- 10 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-5-metilfenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 34** se prepara a partir del 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** y el intermediario **I-8** siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** (aceite incoloro). LCMS-1: $t_R = 0,77$ min, $[M+1]^+$ 390,02; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,33 (t, $J = 72,8$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,34 (m, 4 H), 2,45-2,33 (m, 7 H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 35: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-4-metilfenil)azetidin-3-carboxamida

- 15 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-4-metilfenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 35** se prepara a partir del 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** y el intermediario **I-9** siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** (aceite incoloro). LCMS-1: $t_R = 0,77$ min, $[M+1]^+$ 389,97.

Ejemplo 36: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida

- 20 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 36** se prepara a partir del 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** y el intermediario **I-10** siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1** (sólido blanco). LCMS-1: $t_R = 0,71$ min, $[M+1]^+$ 394,14.

Ejemplo 37: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(5-fluoro-2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida

- 25 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(5-fluoro-2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 37** se prepara a partir del 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** y el intermediario **I-11** siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1**. LCMS-1: $t_R = 0,73$ min, $[M+1]^+$ 394,32.

Ejemplo 38: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-5-metoxifenil)azetidin-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropil-5-metoxifenil)azetidin-3-carboxamida **Ej 38** se prepara a partir del 2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-amina **I-1.C** y el intermediario **I-12** siguiendo la metodología descrita para el **Ej 1**. LCMS-1: $t_R = 0,74$ min, $[M+1]^+$ 406,35.

Tabla 16: Ejemplos 39-1 a 39-6

Ejemplos 39-1 a 39-6 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 12-61 y Ej 12-62 a partir de Ej 33, Ej 34, Ej 35, Ej 36, Ej 37, o Ej 38 .		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 39-1	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil-6-metilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 518,05 t_R 1,26
Ej 39-2	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil-5-metilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 518,06 t_R 1,26
Ej 39-3	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil-4-metilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 518,23 t_R 1,23
Ej 39-4	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 522,18 t_R 1,20
Ej 39-5	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(5-fluoro-2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 522,00 t_R 1,20
Ej 39-6	ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil-5-metoxifenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	$[M+1]^+$ 534,01 t_R 1,21

Ejemplo 40: ácido 2-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-

il)etoxi)-2-metilpropanoico

5 El ácido 2-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)etoxi)-2-metilpropanoico **Ej 40** se prepara a partir del **Ej 3** y 2-metil-2-(2-oxoetoxi)propanoato de metilo (preparación en WO2017177004), de acuerdo con una aminación reductora como se describe para **Ej 11-17**. A continuación, se hidroliza el grupo éster metílico en condiciones básicas con LiOH 2 N. LCMS-1: $t_R = 0,84$ min, $[M+1]^+$ 516,12.

Ejemplo 41: ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

10 El ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)metil)-ciclohexano-1-carboxílico **Ej 41** se prepara a partir del **Ej 3** y éster etílico del ácido 4-formil-ciclohexanocarboxílico, disponible comercialmente, de acuerdo con una aminación reductora como se describe para **Ej 11-17**. A continuación, el grupo éster etílico se hidroliza en condiciones básicas con LiOH 2 N. LCMS-1: $t_R = 0,82$ min, $[M+1]^+$ 516,30.

Los **Ejemplos 42 a 48** se sintetizan utilizando la metodología descrita para el **Ej 12-142**.

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 42	N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)-N-propilglicina	$[M+1]^+$ 533,33 t_R 0,99
Ej 43	N-ciclopropil-N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)glicina	$[M+1]^+$ 531,31 t_R 1,15
Ej 44	ácido 3-((2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)amino)propanoico	$[M+1]^+$ 505,31 t_R 0,80
Ej 45	ácido 3-((2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)amino)-2,2-dimetilpropanoico	$[M+1]^+$ 533,07 t_R 0,88
Ej 46	ácido 1-(((2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)amino)metil)ciclopropano-1-carboxílico	$[M+1]^+$ 530,96 t_R 0,83
Ej 47	ácido 3-((2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)amino)-3-metilbutanoico	$[M+1]^+$ 533,33 t_R 0,89
Ej 48	ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxílico	$[M+1]^+$ 545,32 t_R 0,80

Ejemplo 49: ácido (R)-2-amino-5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-5-oxopentanoico

15 ácido (R)-2-amino-5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-5-oxopentanoico **Ej 49** (51 mg, sólido beige) se prepara a partir del **Ej 3** y Boc-D-Glu-OtBu comercialmente disponible siguiendo la metodología descrita para los **Ej 12-63 a 12-114**. LCMS-1: $t_R = 0,89$ min, $[M+1]^+$ 487,08.

Ejemplos 50 a 52:

20 Los **Ejemplos 50-52** se sintetizan utilizando la metodología descrita para **Ej 12-62** a partir de **Ej 3**.

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 50	ácido (1s,4s)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico	$[M+1]^+$ 530,11 t_R 1,22
Ej 51	ácido (1S,3R)-3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico	$[M+1]^+$ 529,97 t_R 1,19
Ej 52	ácido 4-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxílico	$[M+1]^+$ 543,97 t_R 1,20

Ejemplo 53: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3,3-dimetil-4-(metilsulfonamido)-4-oxobutil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida

N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3,3-dimetil-4-(metilsulfonamido)-4-oxobutil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-

carboxamida **Ej 53** se prepara haciendo reaccionar el **Ej 11-31** (20 mg, 0,038 mmol) con DCC (10 mg, 0,049 mmol) y metanosulfonamida (14 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml), en presencia de DMAP (6,5 mg, 0,053 mmol). Sólido blanco (10 mg, rendimiento del 45 %). LCMS-1: $t_R = 0,84$ min, $[M+1]^+$ 567,08.

Tabla 17: Ejemplos 54 a 58

Los **Ejemplos 54 a 58** se preparan de acuerdo con la metodología descrita para el **Ej 12-142** usando bromuro de bromoacetilo, un éster aminocarboxílico y Ej 3. Alternativamente, este tipo de derivados se pueden preparar a partir de ácido [(t-butoxicarbonil)amino]acético y **Ej 3**, seguido de desprotección con Boc y sustitución nucleofílica en bromoacetato de metilo. La cadena lateral completa también se puede ensamblar antes del acoplamiento con **Ej 3**. Por ejemplo, N-etil-N-(2-metoxi-2-oxoetil)glicina se prepara a partir de N-(terc-butoxicarbonil)-N-etilglicina disponible comercialmente que se hace reaccionar con bromuro de bencilo, seguido de sustitución nucleofílica en bromoacetato de metilo e hidrogenación: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,43-9,02 (s br, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 2,95 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 54	N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-(2-metoxietil)glicinato de metilo	$[\text{M}+1]^+$ 563,43 t_R 1,14
Ej 55	(N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-(2-metoxietil)glicina	$[\text{M}+1]^+$ 549,37 t_R 0,97
Ej 56	(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)glicinato de metilo	$[\text{M}+1]^+$ 505,34 t_R 0,82
Ej 57	(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)glicina	$[\text{M}+1]^+$ 491,33 t_R 0,89
Ej 58	N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-etilglicina	$[\text{M}+1]^+$ 519,38 t_R 0,94

5

Ejemplo 59: 3-(2-isopropilfenil)-N-(6-metil-2-propoxipiridin-3-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida

1) 3-(2-isopropilfenil)-N-(6-metil-2-propoxipiridin-3-il)azetidin-3-carboxamida se prepara a partir de 6-metil-2-propoxipiridin-3-amina comercialmente disponible **I-1.D** (73 mg) e I-6 (70 mg) usando la metodología $POCl_3$ descrita para el **Ej 4** (36 mg, aceite amarillo). LCMS-1: $t_R = 1,29$ min, $[M+1]^+$ 447,33. 6-metil-2-propoxipiridin-3-amina **I-1.D** se sintetiza utilizando la metodología descrita para **I-1.A** 2-fluoro-6-metil-3-nitropiridina disponible comercialmente y n-propanol. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,06 (s, 3 H).

10

2) 3-(2-isopropilfenil)-N-(6-metil-2-propoxipiridin-3-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida **Ej 59** se prepara a partir de 3-(2-isopropilfenil)-N-(6-metil-2-propoxipiridin-3-il)azetidin-3-carboxamida de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ej 15-5**. LCMS-1: $t_R = 1,29$ min, $[M+1]^+$ 447,33.

15

Intermediario I-19: 5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-amina

Se disuelve 3-(difluorometoxi)piridin-2-amina (500 mg, 2,97 mmol) en DMF (8 ml). Se añade N-clorosuccinimida (485 mg, 3,56 mmol) y la mezcla se agita a 80 °C durante 2 h (reacción monitoreada por LCMS). Se agrega agua y el compuesto se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante Prep-HPLC-2. Las fracciones de HPLC se extraen con DCM (3 x 50 ml) y las fases orgánicas recogidas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan para dar el compuesto del título **I-19** como un sólido marrón (424 mg, 73 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 7,85 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,17 (t, $J = 73,4$ Hz, 1 H), 6,34 (s br, 2 H).

20

Intermediario I-20: ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(2-ciclopentilfenil)azetidin-3-carboxílico

El ácido 1-Boc-3-(2-ciclopentilfenil)azetidin-3-carboxílico **I-20** se prepara de forma análoga a **I-6** a partir del 1-benzhidril-3-(2-bromofenil)azetidin-3-carbonitrilo y ácido ciclopenten-1-ilborónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 13,15-12,90 (s br, 1 H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 4,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 4,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 2,63-2,53 (m, 1 H), 1,98-1,89 (m, 2 H), 1,83-1,74 (m, 2 H), 1,65-1,59 (m, 2 H), 1,52-1,45 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

25

Intermediario I-21: ácido 3-(3-bromopiridin-2-il)-1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico

ácido 3-(3-bromopiridin-2-il)-1-Boc-azetidin-3-carboxílico **I-21** se prepara de forma análoga al procedimiento descrito para **I-6** a partir de etil 1-Boc-3-cianoazetidina y 3-bromo-2-fluoropiridina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8,45 (dd,

30

$J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 4,7$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J_1 = 4,7$ Hz, $J_2 = 7,9$ Hz, 1 H), 4,31-4,16 (m, 4 H), 1,37 (s, 9 H).

Intermediario I-22: ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(6-fluoro-3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-3-carboxílico

5 ácido 1-Boc-3-(6-fluoro-3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-3-carboxílico **I-22** se prepara de forma análoga a **I-6** a partir de etil 1-Boc-azetidin-3-carboxilato y 3-bromo-2,6-difluoropiridina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8,02 (t, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 4,42-4,27 (m, 4 H), 2,48-2,42 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Intermediario I-23: ácido 3-(3-bromopiridin-2-il)-1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico

10 ácido 3-(3-bromopiridin-2-il)-1-Boc-azetidin-3-carboxílico **I-23** se prepara de forma análoga al procedimiento descrito para **I-6** a partir de etil 1-Boc-3-cianoazetidina y 3-cloro-4-cianopiridina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8,42 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 4,44-4,19 (m, 4 H), 1,37 (s, 9 H).

Intermediario I-24: ácido 1-bencil-4-(2-bromopiridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

ácido 1-bencil-4-(2-bromopiridin-3-il)piperidin-4-carboxílico **I-24** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermediario **I-4**. LCMS-2: $t_R = 0,55$ min, $[\text{M}+1]^+$ 374,99 y 377,06.

15 **Intermediario I-25: ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-cloropiridin-3-il)piperidin-4-carboxílico**

ácido 1-Boc-4-(4-cloropiridin-3-il)piperidin-4-carboxílico **I-25** se prepara según el procedimiento descrito en el documento WO2009051715 a partir de bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo y 2-(4-cloropiridin-3-il)acetoniitrilo (Synthesis 1992, 6, 528-30).

Intermediario I-26: ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-cloropirazin-2-il)azetidin-3-carboxílico

20 ácido 1-Boc-3-(3-cloropirazin-2-il)azetidin-3-carboxílico **I-26** se prepara de forma análoga al procedimiento descrito para **I-6** a partir de etil 1-Boc-3-cianoazetidina y 2,3-dicloropirazina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ : 8,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 4,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,41-4,25 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Intermediario I-27: ácido 4-(5-bromopirimidin-4-il)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico

25 ácido 4-(5-bromopirimidin-4-il)-1-Boc-piperidin-4-carboxílico **I-27** se prepara de forma análoga al procedimiento descrito en el documento WO2009051715 a partir de bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo y 2-(5-cloropirimidin-4-il)acetoniitrilo.

Intermediario I-28: ácido 4-(4-bromopirimidin-5-il)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico

30 ácido 4-(4-bromopirimidin-5-il)-1-Boc-piperidin-4-carboxílico **I-28** se prepara de forma análoga al procedimiento descrito en el documento WO2009051715 a partir de bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butilo y 2-(4-bromopirimidin-5-il)acetoniitrilo. 2-(4-Bromopirimidin-5-il)acetoniitrilo se sintetiza por sustitución nucleofílica de cianuro de sodio en 4-bromo-5-(bromometil)pirimidina.

Ejemplo 60: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-3-carboxamida

35 N-(2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-3-carboxamida **Ej 60** se prepara a partir de **I-1.C** y **I-21** en condiciones de $\text{POCl}_3/\text{Pyr}/\text{DMF}$ seguido de acoplamiento de Suzuki de ácido pinacoléster isopropenil borónico, hidrogenación y finalmente desprotección de Boc con TFA. LCMS-1: $t_R = 0,67$ min, $[\text{M}+1]^+$ 377,27.

Ejemplo 61: ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico

40 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico **Ej 61** se prepara a partir de **Ej 60** de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ej 12-62**. LCMS-1: $t_R = 1,02$ min, $[\text{M}+1]^+$ 477,34.

Ejemplo 62: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida

N-(2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida **Ej 62** se prepara a partir de **Ej 60** de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ej 15-5**. LCMS-1: $t_R = 1,08$ min, $[\text{M}+1]^+$ 456,28.

45 **Ejemplo 63: N1-ciclopropil-N3-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-1,3-dicarboxamida**

N1-ciclopropil-N3-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidin-1,3-dicarboxamida **Ej 63** se prepara a partir del **Ej 60** de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ej 17-2**. LCMS-1: $t_R = 1,09$ min, $[\text{M}+1]^+$

460,36.

Tabla 18: Ejemplos 64 y 65

Los Ejemplos 64 y 65 se preparan a partir de Ej 60 y 4-cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina o 2-cloro-3-fluoro-6-picolina de acuerdo con la metodología C descrita para Ej 18-2 .		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 64	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 487,33 t _R 1,00
Ej 65	N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 486,32 t _R 1,42

Ejemplo 66: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)azetidín-3-carboxamida

- 5 N-(2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 66** se prepara a partir de **I-1.C** e **I-24** en condiciones de POCl₃/Pyr/DMF seguido de acoplamiento de Suzuki de pinacoléster de ácido isopropenil borónico, hidrogenación y finalmente desprotección de Boc con TFA. LCMS-1: t_R = 0,50 min, [M+1]⁺ 377,28.

10 **Ejemplo 67: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida**

N-(2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida **Ej 67** se prepara a partir de **Ej 66** de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ej 15-5**. LCMS-1: t_R = 0,73 min, [M+1]⁺ 456,27.

Ejemplo 68: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida

- 15 N-(2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida **Ej 68** se prepara a partir de **I-1.C** e **I-26** en condiciones de POCl₃/Pyr/DMF seguido de acoplamiento de Suzuki de pinacoléster de ácido isopropenil borónico, hidrogenación y finalmente desprotección de Boc con TFA. LCMS-1: t_R = 0,60 min, [M+1]⁺ 378,29.

Ejemplo 69: N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida

- 20 N-(2-(Difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida **Ej 69** se prepara a partir de **Ej 68** de acuerdo con el procedimiento descrito para **Ej 15-5**. LCMS-1: t_R = 1,00 min, [M+1]⁺ 457,27.

Tabla 19: Ejemplos 70 a 77:

Los Ejemplos 70 a 77 se preparan a partir de 3-alcoxi-piridin-2-aminas comercialmente disponibles o sintetizadas e intermediarios I-6 , I-20 o I-21 utilizando la metodología POCl ₃ descrita para Ej 4 . En caso de que se utilice I-21 , se realiza la secuencia Suzuki/Hidrogenación para introducir la unidad /Pr después del acoplamiento de amida.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 70	N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 361,23 t _R 0,63
Ej 71	N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 404,25 y 406,23 t _R 0,65
Ej 72	N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 396,25 t _R 0,68
Ej 73	N-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 440,21 y 442,21 t _R 0,69
Ej 74	N-(3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 376,29 t _R 0,64
Ej 75	N-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 356,27 t _R 0,64
Ej 76	N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-ciclopentilfenil)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 422,27 t _R 0,76

(continuación)

Los Ejemplos 70 a 77 se preparan a partir de 3-alcoxi-piridin-2-aminas comercialmente disponibles o sintetizadas e intermediarios I-6 , I-20 o I-21 utilizando la metodología POCl ₃ descrita para Ej 4 . En caso de que se utilice I-21 , se realiza la secuencia Suzuki/Hidrogenación para introducir la unidad /Pr después del acoplamiento de amida.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 77	N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 397,23 t _R 0,62

Tabla 20: Ejemplos 78-1 a 78-3:

Los Ejemplos 78-1 a 78-3 se sintetizan por aminación reductiva como se describe en el ejemplo Ej 11-17 partir de Ej 72 o Ej 73 . Los grupos funcionales, como el ácido o el alcohol, pueden protegerse con un grupo protector apropiado. Por ejemplo, los ésteres se saponifican con LiOH 2 N después del paso de aminación reductiva.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 78-1	4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 524,32 t _R 0,82
Ej 78-2	ácido 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico	[M+1] ⁺ 510,30 t _R 0,76
Ej 78-3	ácido 4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico	[M+1] ⁺ 554,28 y 556,28 t _R 0,78

Tabla 21: Ejemplos 79-1 a 79-7

Los Ejemplos 79-1 a 79-7 se sintetizan mediante acoplamiento de amidas del Ej 70 , Ej 71 , Ej 72 , Ej 73 o Ej 74 y un cloruro de acilo o un ácido carboxílico en presencia de EDC/HOBt, o T3P y una base orgánica (DIPEA, piridina, por ejemplo). Los grupos funcionales, como el ácido o el alcohol, pueden protegerse con un grupo protector apropiado. Por ejemplo, los ésteres se saponifican con LiOH 2 N después del paso de aminación reductiva.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 79-1	4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo	[M+1] ⁺ 582,28 y 584,28 t _R 1,24
Ej 79-2	ácido 4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 568,24 y 570,24 t _R 1,14
Ej 79-3	ácido 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 524,28 t _R 1,12
Ej 79-4	ácido 4-(3-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 488,30 t _R 1,06
Ej 79-5	ácido 4-(3-((5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 532,26 y 534,26 t _R 1,08
Ej 79-6	ácido 4-(3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	[M+1] ⁺ 504,30 t _R 1,06
Ej 79-7	ácido 1-(2-(3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)ciclobutano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 516,40 t _R 1,08

Tabla 22: Ejemplos 80-1 y 80-2

Los Ejemplos 80-1 y 80-2 se sintetizan utilizando la metodología descrita para Ej 13-1 a 13-27 a partir de Ej 74.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 80-1	3-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)propanoato de bencilo	[M+1] ⁺ 602,36 t _R 1,30
Ej 80-2	ácido 3-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)propanoico	[M+1] ⁺ 512,27 t _R 1,05

Tabla 23: Ejemplos 81-1 a 81-5:

Los Ejemplos 81-1 a 81-5 se sintetizan de acuerdo con la metodología descrita para el Ej 15-5 a partir del Ej 70, Ej 71, Ej 72, Ej 73, Ej 75, Ej 76 o Ej 77.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 81-1	N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 439,27 t _R 0,99
Ej 81-2	N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 483,10 y 485,10 t _R 1,00
Ej 81-3	N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 475,22 t _R 1,06
Ej 81-4	N-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 521,20 t _R 1,2
Ej 81-5	N-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 435,31 t _R 0,90
Ej 81-6	N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-ciclopentilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 501,23 t _R 1,15
Ej 81-7	N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida	[M+1] ⁺ 476,14 t _R 0,98

Tabla 24: Ejemplos 82-1 y 82-2

Los Ejemplos 82-1 y 82-2 se sintetizan a partir de isocianatociclopropano y Ej 72 o Ej 73 usando el Método A descrito para Ej 17-2.			
Ejemplo	Nombre	Método	Análisis LCMS-1
Ej 82-1	N3-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-N1-ciclopropil-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1,3-dicarboxamida	A	[M+1] ⁺ 479,29 t _R 1,09
Ej 82-2	N3-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-N1-ciclopropil-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1,3-dicarboxamida	A	[M+1] ⁺ 523,24 y 525,24 t _R 1,10

Tabla 25: Ejemplos 83-1 a 83-3

Los Ejemplos 83-1 a 83-3 se sintetizan a partir de Ej 74 usando la metodología descrita para Ej 14-1.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 83-1	2-metoxi-2-oxoetil 3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato	[M+1] ⁺ 492,30 t _R 1,13
Ej 83-2	ácido 2-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)acético	[M+1] ⁺ 478,30 t _R 1,04

(continuación)

Los Ejemplos 83-1 a 83-3 se sintetizan a partir de Ej 74 usando la metodología descrita para Ej 14-1.		
Ejemplo	Nombre	Análisis LCMS-1
Ej 83-3	ácido 1-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)ciclopropano-1-carboxílico	[M+1] ⁺ 518,32 t _R 1,09

Ejemplo 84: N-(3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida

5 N-(3-(Difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida Ej 84 se sintetiza a partir de Ej 74 usando la metodología descrita para Ej 19. LCMS-1: t_R = 0,97 min, [M+1]⁺ 459,31.

Referencia Ejemplo 85: N-(2-metoxipiridin-3-il)-3-fenilazetidin-3-carboxamida

10 1) Una solución del intermediario I-2 (678 mg, 1,61 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (60 ml) se desgasifica con argón. Luego se agrega hidróxido de paladio (210 mg) y la reacción se hidrogena a presión atmosférica durante 2 h. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celita. La almohadilla se enjuaga con THF/MeOH (1:1) y la solución orgánica se concentra al vacío para producir ácido 3-fenilazetidin-3-carboxílico (271 mg, 95 %). Este último (271 mg, 1,53 mmol) se disuelve en THF/agua (60/10 ml) y se añade DIPEA (1,05 ml) seguido de Boc₂O (334 mg, 1,53 mmol). Después de 2 h, los volátiles se evaporan y la solución acuosa restante se extrae con DCM (20 ml, luego 3x10 ml). Los extractos orgánicos se combinan y evaporan. El residuo se purifica mediante HPLC-prep (condiciones Prep-HPLC-1) para dar ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilazetidin-3-carboxílico ácido como un sólido blanco (340 mg, 80 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,36-7,30 (m, 3 H), 4,63 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,34 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

15 2) El ácido 1-Boc-3-fenilazetidin-3-carboxílico se acopla a 2-metoxi-piridin-3-amina disponible comercialmente en condiciones de POCl₃/Pyr/DMF seguido de desprotección de Boc con TFA para dar el compuesto del título Ej 85 como un sólido blanco. LCMS-1: t_R = 0,49 min, [M+1]⁺ 284,18.

Referencia Ejemplo 86: 1-(N-(2-metoxietil)sulfamoil)-N-(2-metoxipiridin-3-il)-3-fenilazetidin-3-carboxamida

25 1-(N-(2-Metoxietil)sulfamoil)-N-(2-metoxipiridin-3-il)-3-fenilazetidin-3-carboxamida Ej 86 se prepara a partir del Ej 85 en analogía al Ej 15-1. LCMS-1: 0,97 min, [M+1]⁺ 421,30. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55-7,47 (m, 2 H), 7,47-7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J₁ = 5,1 Hz, J₂ = 7,7 Hz, 1 H), 4,67 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 4,37 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,53 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,40-3,31 (m, 5 H).

Ensayos biológicos

Ensayo de reclutamiento de beta-arrestina para determinar los valores de IC₅₀ para LPA₁ humano

30 Las células TangoTM EDG2-*bla* U2OS se obtienen de Invitrogen. Estas células contienen el ADNc del receptor LPA₁ humano unido a un sitio de proteasa TEV y un factor de transcripción Gal4-VP16 integrado en la línea celular parental TangoTM GPCR-*bla* U2OS. Esta línea celular parental expresa de manera estable una proteína de fusión beta-arrestina / proteasa TEV y el gen reportero de beta-lactamasa (*bla*) bajo el control de un elemento de respuesta UAS. Tras la unión de LPA (agonista), el receptor LPA₁ se activa, lo que lleva al reclutamiento de arrestina-proteasa y la liberación proteolítica del factor de transcripción: A continuación, el factor de transcripción regula la transcripción de un constructo reportero de beta-lactamasa, que se mide tras la adición del sustrato de células vivas.

35 Se siembran 10'000 células TangoTM EDG2-*bla* U2OS en una placa negra de 384 pocillos con fondo transparente en 30 µl de medio de expresión Freestyle 293 (Invitrogen) y se incubó durante 20 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Para los ensayos de antagonistas, se añaden 5 µl de compuesto de prueba (serie de diluciones en DMSO / medio de expresión Freestyle 293 / BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (Sigma)) o solución amortiguadora de control por pocillo y se incuban durante 30 min a 37 °C, 5 % de CO₂. Se añaden 5 µl de LPA 18:1 (500 nM final)

40 (solución en medio de expresión Freestyle 293 / BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (Sigma)) por pocillo y la placa se incuba durante 16 h a 37 °C, 5 % de CO₂. A continuación, las células se cargan con sustrato LiveBLazer-FRETTM B/G (Invitrogen) durante 2 h en la oscuridad y se mide la emisión de fluorescencia a 460 nm y 530 nm usando el lector SynergyMx (BioTek). Después de la sustracción de fondo de ambos canales, se calcula la proporción de emisión de 460/530 nm para cada pocillo, luego se traza y se ajusta a una función logística de 4 parámetros para obtener los valores de IC₅₀. IC₅₀ es la concentración de antagonista que inhibe el 50 % de la respuesta máxima.

45 Se han medido las actividades antagonistas (valores IC₅₀) de los compuestos ejemplificados y las actividades antagonistas se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26: IC₅₀

Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
1	421	12-36	21	14-6	143
2	320	12-37	22	14-7	79
3	10	12-38	25	14-8	14
4	8	12-39	481	14-9	42
4-1	19	12-40	60	14-10	4
5	594	12-41	69	14-11	127
6	84	12-42	71	14-12	5
6-1	605	12-43	106	14-13	29
7	413	12-44	79	14-14	30
8	338	12-45	61	15-1	5
9	163	12-46	556	15-2	7
10	7	12-47	59	15-3	11
11-1	6	12-48	9	15-4	15
11-2	5	12-49	30	15-5	1,3
11-3	32	12-50	9	15-6	10
11-4	5	12-51	360	15-7	4
11-5	29	12-52	9	15-8	4
11-6	11	12-53	17	15-9	10
11-7	13	12-54	10	15-10	10
11-8	55	12-55	3	15-11	6
11-9	14	12-56	7	15-12	25
11-10	12	12-57	17	15-13	11
11-11	5	12-58	10	15-14	2
11-12	22	12-59	10	15-15	10
11-13	16	12-60	58	15-16	50
11-14	14	12-61	276	15-17	31
11-15	22	12-62	65	15-18	7
11-16	4	12-63	10	16-1	69
11-17	48	12-64	19	16-2	158
11-18	8	12-65	3	16-3	83
11-19	14	12-66	12	16-4	120
11-20	6	12-67	75	16-5	47
11-21	60	12-68	33	17-1	18

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
11-22	108	12-69	230	17-2	12
11-23	775	12-70	60	17-3	8
11-24	280	12-71	10	17-4	34
11-25	20	12-72	4	17-5	41
11-26	400	12-73	7	17-6	9
11-27	38	12-74	97	17-7	26
11-28	12	12-75	50	17-8	4
11-29	11	12-76	7	17-9	48
11-30	98	12-77	31	17-10	13
11-31	7	12-78	27	17-11	46
11-32	805	12-79	15	17-12	11
11-33	8	12-80	18	17-13	25
11-34	79	12-81	34	17-14	7
11-35	43	12-82	6	17-15	16
11-36	9	12-83	24	17-16	9
11-37	6	12-84	51	17-17	12
11-38	270	12-85	140	17-18	6
11-39	10	12-86	27	17-19	7
11-40	270	12-87	41	17-20	11
11-41	67	12-88	5	17-21	5
11-42	43	12-89	2	17-22	9
11-43	310	12-90	14	17-23	5
11-44	5	12-91	5	17-24	86
11-45	64	12-92	110	17-25	270
11-46	17	12-93	7	17-26	240
11-47	41	12-94	51	17-27	210
11-48	304	12-95	14	18-1	16
11-49	547	12-96	34	18-2	6
11-50	47	12-97	13	18-3	7
11-51	41	12-98	26	18-4	31
11-52	79	12-99	16	18-5	11
11-53	115	12-100	23	18-6	10

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
11-54	95	12-101	83	18-7	12
11-55	142	12-102	12	18-8	10
11-56	64	12-103	19	18-9	11
11-57	12	12-104	41	18-10	120
11-58	68	12-105	54	18-11	34
11-59	38	12-106	59	18-12	11
11-60	47	12-107	150	18-13	17
11-61	39	12-108	28	18-14	560
11-62	48	12-109	20	18-15	47
11-63	92	12-110	66	18-16	2
11-64	63	12-111	18	18-17	8
11-65	315	12-112	39	18-18	1
11-66	14	12-113	53	18-19	2
11-67	326	12-114	2675	18-20	2
11-68	23	12-115	7	18-21	10
11-69	15	12-116	63	18-22	1
11-70	69	12-117	7	18-23	4
11-71	7	12-118	30	18-24	2
11-72	52	12-119	35	18-25	5
11-73	46	12-120	11	18-26	48
11-74	28	12-121	310	18-27	10
11-75	29	12-122	15	18-28	6
11-76	18	12-123	41	18-29	71
11-77	4,6	12-124	56	18-30	41
11-78	191	12-125	35	18-31	20
11-79	19	12-126	46	18-32	34
11-80	297	12-127	43	18-33	3
11-81	88	12-128	10	18-34	3
11-82	193	12-129	58	18-35	30
11-83	20	12-130	48	18-36	16
11-84	45	12-131	640	19	4
11-85	191	12-132	35	20	37
11-86	10	12-133	140	21	12

ES 2 940 695 T3

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
11-87	26	12-134	6	22	21
11-88	6	12-135	8	23	664
11-89	73	12-136	9	24	31
11-90	45	12-137	225	25	8,6
11-91	46	12-138	43	26	235
11-92	44	12-139	165	27	13
11-93	65	12-140	122	28	23
11-94	64	12-141	204	29	420
11-95	15	12-142	18	30	33
12-1	15	13-1	7	31-1	19
12-2	10	13-2	7	31-2	6
12-3	16	13-3	14	31-3	5
12-4	20	13-4	10	31-4	89
12-5	14	13-5	4	31-5	14
12-6	13	13-6	26	31-6	185
12-7	13	13-7	17	31-7	8
12-8	10	13-8	7	32	447
12-9	27	13-9	37	33	33
12-10	155	13-10	20	34	142
12-11	7	13-11	366	35	75
12-12	7	13-12	4	36	8
12-13	17	13-13	1755	37	112
12-14	7	13-14	10	38	287
12-15	36	13-15	280	39-1	51
12-16	9	13-16	16	39-2	15
12-17	25	13-17	7,0	39-3	40
12-18	25	13-18	72	39-4	5
12-19	17	13-19	55	39-5	10
12-20	2	13-20	18	39-6	56
12-21	5,6	13-21	14	40	29
12-22	7	13-22	270	41	96
12-23	21	13-23	100	42	7
12-24	19	13-24	750	43	14

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ LPAR ₁ [nM]
12-25	15	13-25	400	44	155
12-26	7	13-26	25	45	63
12-27	4	13-27	28	46	100
12-28	222	13-28	110	47	95
12-29	32	13-29	10	48	103
12-30	25	13-30	49	49	44
12-31	337	14-1	12	50	68
12-32	1715	14-2	4,3	51	80
12-33	10	14-3	6	52	51
12-34	33	14-4	16	53	17
12-35	41	14-5	9		
54	69	71	564	80-1	55
55	44	72	15	80-2	110
56	8	73	10	81-1	15
57	54	74	486	81-2	13
58	48	75	4380	81-3	2
59	270	76	19	81-4	2
60	333	77	1030	81-5	63
61	70	78-1	457	81-6	22
62	3	78-2	17	81-7	5
63	8	78-3	13	82-1	3
64	15	79-1	65	82-2	3
65	37	79-2	11	83-1	74
66	1660	79-3	17	83-2	88
67	82	79-4	123	83-3	76
68	7620	79-5	104	84	310
69	27	79-6	200		
70	866	79-7	61		
Ref. ejemplo 85	>10 000	Ref. ejemplo 86	>10 000		

Evaluación de la potencia *in vivo*

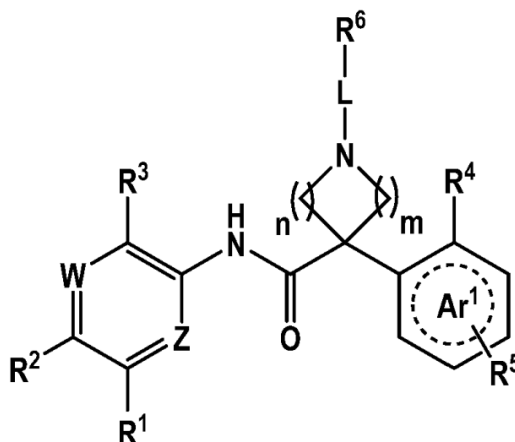
La potencia *in vivo* de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) se puede determinar usando un modelo de ratón de fuga vascular cutánea inducida por LPA. Se tratan ratones Balb/c hembra con vehículo o compuesto de prueba (p.o.) durante al menos 1 h antes de la administración del marcador de albúmina azul de Evans (50 mg/kg, i.v., NaCl al 0,9

%) y la exposición posterior con LPA (5 µg , i.d.). Después de 30 minutos, los ratones se sacrifican mediante inhalación de CO₂. Se retiran los discos de piel de los lugares de inyección, se digieren en formamida (500 µl, 37 °C, 24 h) y se cuantifica el contenido de azul de Evans mediante ensayo colorimétrico. Los resultados se expresan como azul de Evans extravasado por disco de piel (µg/disco).

- 5 Como ejemplo, el compuesto del **Ej 12-21** es capaz de reducir eficazmente la fuga vascular inducida por LPA después de la administración oral de 100 mg/kg a ratones en comparación con un grupo de animales tratados solo con vehículo. La reducción de la fuga vascular en comparación con el grupo de vehículo fue del ≥ 60 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I),



Fórmula (I)

en el que

- **W** representa **N** y **Z** representa CH; o
- **Z** representa **N**, y **W** representa CH;

R¹ es hidrógeno o flúor;

R² es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo;

R³ es alcoxilo de C₁₋₃ o fluoroalcoxilo de C₁₋₃;

Ar¹ representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho grupo **Ar¹** está sustituido con **R⁴** y **R⁵**, en el que

- **R⁴** es n-propilo, isopropilo, cicloalquilo de C₃₋₆ que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo o ciclopent-1-en-1-ilo; y

- **R⁵** representa un sustituyente seleccionado independientemente entre hidrógeno, flúor, metilo o metoxilo;

m y **n** representan independientemente el número entero 1 o 2; y
el grupo **-L-R⁶** representa

- hidrógeno;
- alquilo de -C₁₋₄-;
- -alquileo de C₀₋₆-cicloalquilo de C₃₋₆; en el que el cicloalquilo de C₃₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con halógeno;
- -CO-H;
- **-L¹-CO-R^{C11}** en el que **R^{C11}** representa independientemente hidroxilo; -O-bencilo; -O-alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; o **-NR^{N11}R^{N12}**, en el que independientemente **R^{N11}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N12}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₆, o -O-R^{O11}, en el que **R^{O11}** representa independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo; y

-L¹- representa independientemente

- alquileo de C₁₋₆, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;
- -alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquileo de C₁₋₆ independientemente está mono-sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₃, -O-CO-alquilo de C₁₋₄, o **-NR^{N13}R^{N14}**, en el que independientemente **R^{N13}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N14}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₂₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquileo de C₂₋₆ está independientemente di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo y **-NR^{N15}R^{N16}**, en el que independientemente **R^{N15}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N16}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-NH-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-O-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-;

- 5 ➤ -alquilenos de C₀₋₄-**Cy**¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-O-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**¹-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**¹-alquilenos de C₀₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**¹-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**¹-alquilenos de C₀₋₄-, en el que **Cy**¹ independientemente representa un heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, o un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, independientemente está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- 10 ➤ -alquilenos de C₂₋₄-O-alquilenos de C₂₋₄-O-alquilenos de C₁₋₄-, o -CO-alquilenos de C₁₋₄-O-alquilenos de C₂₋₄-O-alquilenos de C₁₋₄;
- -alquilenos de C₂₋₄-**X**¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₄-**X**¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₄-**X**¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₄-**X**¹¹-alquilenos de C₁₋₄-, en el que **X**¹¹ representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- 15 ➤ -CO-alquilenos de C₁₋₄-**X**¹²-alquilenos de C₁₋₄-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₄-**X**¹²-alquilenos de C₁₋₄-, o -CO-alquilenos de C₁₋₄-**X**¹²-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, en el que **X**¹² representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, -CO-O-alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄;
- 20 ➤ -alquilenos de C₂₋₄-**X**¹³-alquilenos de C₁₋₄-, en el que **X**¹³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- -alquilenos de C₁₋₄-**X**¹⁴-alquilenos de C₁₋₄-, en el que **X**¹⁴ representa -CO-NH-;
- -CO-alquilenos de C₂₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₂₋₆-; o
- -CO-fluoroalquilenos de C₂₋₆-;
- 25 • -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa
- -CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-; en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₁₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N21}R^{N22} en el que independientemente R^{N21} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N22} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- 30 ➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-, en el que en los grupos anteriores dicho alquilenos de C₂₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N23}R^{N24} en el que independientemente R^{N23} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N24} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- 35 ➤ -alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-alquilenos de C₀₋₄;
- -alquilenos de C₀₋₄-**Cy**²-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**²-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-**Cy**²-alquilenos de C₀₋₄-, en el que **Cy**² representa independientemente un grupo heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- 40 ➤ -alquilenos de C₂₋₄-(O-alquilenos de C₂₋₄)_p- o -CO-alquilenos de C₁₋₄-(O-alquilenos de C₂₋₄)_p-, en el que **p** representa independientemente el número entero 1 o 2;
- 45 ➤ -alquilenos de C₂₋₄-**X**²¹-alquilenos de C₂₋₄-, en el que **X**²¹ representa un átomo de nitrógeno que no está sustituido o está monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- -CO-alquilenos de C₁₋₄-**X**²²-alquilenos de C₂₋₄-, -CO-alquilenos de C₁₋₄-**X**²²-alquilenos de C₁₋₄-cicloalquilenos de C₃₋₆-, o -SO₂-alquilenos de C₁₋₄-**X**²²-alquilenos de C₂₋₄-, en el que **X**²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;
- 50 ➤ -alquilenos de C₂₋₄-**X**²³-alquilenos de C₁₋₄-, en el que **X**²³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;
- 55 ➤ -alquilenos de C₁₋₄-**X**²⁴-alquilenos de C₂₋₄-, en el que **X**²⁴ representa -CO-NH-, y en el que dicho alquilenos de C₂₋₄ independientemente, está no sustituido o monosustituido con hidroxilo;
- o
- 3,4-dioxociclobut-1-eno-1,2-diilo;
- -L³-O-R⁰³¹ en el que R⁰³¹ es -alquilo de C₁₋₄-, -CO-alquilo de C₁₋₄ o -CO-alquilenos de C₂₋₄;
- 60 • -L³- representa independientemente
- -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-;

• **-L⁴-NR^{N1}R^{N2}** en el que independientemente **R^{N1}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y **R^{N2}** es hidrógeno; alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; cicloalquilo de C₃₋₆; alcoxilo de C₁₋₃-alquilenos de C₂₋₄; -CO-alquilo de C₁₋₄; -SO₂-alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-fluoroalquilo de C₁; y

-L⁴- representa independientemente

5 ➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-; o

➤ -alquilenos de C₀₋₄-**Cy⁴**-alquilenos de C₀₋₄-, -CO-alquilenos de C₀₋₄-**Cy⁴**-alquilenos de C₀₋₄-, o -SO₂-alquilenos de C₀₋₄-**Cy⁴**-alquilenos de C₀₋₄-; en el que **Cy⁴** representa independientemente un grupo heterocicloalquilenos de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;

10 • **-L⁵-NR^{N3}R^{N4}** en el que **R^{N3}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquilenos de C₂₋₄; y **R^{N4}** es -CO-O-alquilo de C₁₋₄; -CO-NR^{N51}R^{N52} en el que **R^{N51}** y **R^{N52}** se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-NR^{N53}R^{N54} en el que independientemente **R^{N53}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N54}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o -CO-alquilo de C₁₋₄;

y -L⁵- representa independientemente

15 ➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆- o -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-;

• **-L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61}** en el que **R^{N61}** es hidrógeno, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; y **R^{O61}** independientemente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo;

y -L⁶- representa independientemente

20 ➤ -alquilenos de C₂₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₂₋₆-;

• **-L⁷-NR^{N5}R^{N6}** en el que **R^{N5}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; **R^{N6}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆; y

-L⁷- representa independientemente

25 ➤ -CO-, o -SO₂-;

• **-L⁸-SO₂-R^{S81}** en el que **R^{S81}** representa independientemente -alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; hidroxilo; -NR^{N81}R^{N82} en el que independientemente **R^{N81}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N82}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₆; y

-L⁸- representa independientemente

30 ➤ -alquilenos de C₁₋₆-, -CO-alquilenos de C₁₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₂₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

35 • **-L⁹-HET¹**, en el que **HET¹** representa heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho **HET¹** está independientemente no sustituido o mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄; halógeno ciano; hidroxilo; hidroximetilo; -alquilenos de C₀₋₂-**Cy⁹¹**-COOR^{O91}, en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que **Cy⁹¹** representa un grupo cicloalquilenos de C₃₋₆; o -alquilenos de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

-L⁹- representa independientemente

➤ -alquilenos de C₀₋₆-, -CO-alquilenos de C₀₋₆-, -SO₂-alquilenos de C₀₋₆-, -CO-O-alquilenos de C₁₋₆-, -CO-NH-alquilenos de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquilenos de C₁₋₆-;

40 • **-L¹⁰-heterociclilo** de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

45 ➤ uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo; y/o
 ➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de oxígeno del anillo; y/o
 ➤ dos sustituyentes oxo en un átomo de azufre del anillo; y / o
 ➤ alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄, fluoroalquilo de C₂₋₃, o -CO-alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y

- **-L¹⁰-** representa independientemente
- **-alquileo** de C₀₋₆-, **-CO-alquileo** de C₀₋₆-, **-SO₂-alquileo** de C₀₋₆-, **-CO-O-alquileo** de C₁₋₆-, **-CO-NH-alquileo** de C₁₋₆-, o **-SO₂-NH-alquileo** de C₁₋₆-;

5

- **-L¹¹-ciano**; en el que **-L¹¹-** representa **-CO-alquileo** de C₁₋₆-, **-SO₂-alquileo** de C₁₋₆-, o **alquileo** de C₀₋₆-;
- **-L¹²-NO₂**; en el que **-L¹²-** representa **-alquileo** de C₂₋₆-;
- **-L¹³-alquilo** de C₁₋₄-; en el que **-L¹³-** representa **-CO-**, **-CO-O-**, o **-SO₂-**;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

10

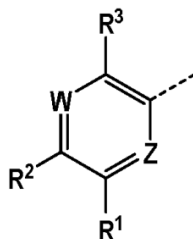
- **W** representa N, **Z** representa CH; y **R²** es hidrógeno, metilo, metoxilo o etoxilo; o
- **Z** representa N, **W** representa CH; y **R²** es cloro, bromo, metilo, o metoxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que **R³** representa metoxilo o difluorometoxilo;

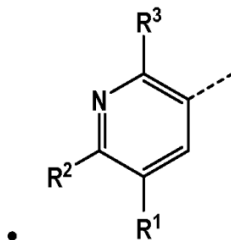
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fragmento:

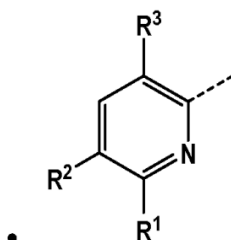


15

representa:



en el que **R¹** es hidrógeno o flúor; **R²** es hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo; y **R³** es alcoxilo de C₁₋₃ o fluoroalcoxilo de C₁₋₃; o

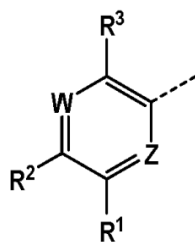


20

en el que **R¹** es hidrógeno; **R²** es halógeno, metilo o metoxilo; y **R³** es alcoxilo de C₁₋₃ o fluoroalcoxilo de C₁₋₃;

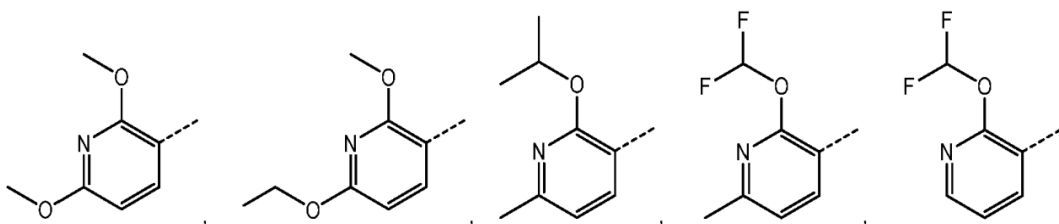
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fragmento:

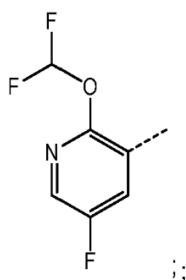


representa un anillo seleccionado independientemente de los siguientes grupos A) o B):

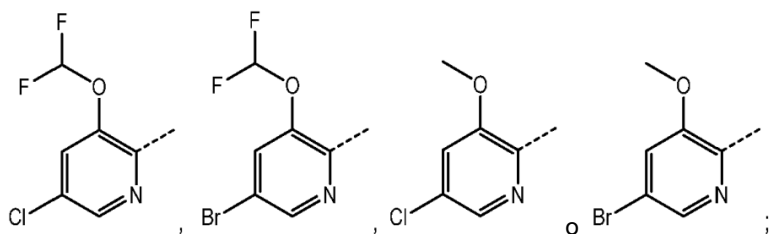
A)



5 o



B)



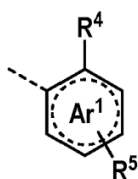
o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

10 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **Ar¹** representa fenilo; en el que dicho grupo fenilo está sustituido con **R⁴** y **R⁵**, en el que

R⁴ representa n-propilo, isopropilo o cicloalquilo de C₃₋₆ monocíclico; y
R⁵ representa hidrógeno, flúor o metilo;

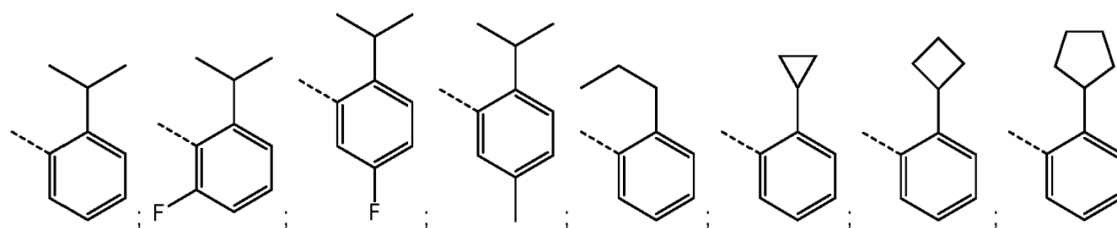
o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el fragmento:

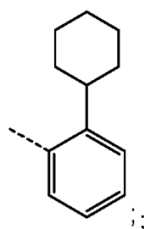


representa un anillo seleccionado independientemente de los siguientes grupos A) o B):

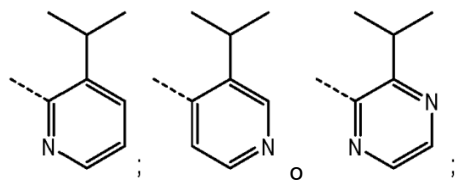
A)



o



B)



5

o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m y n ambos son 1;

o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo **-L-R⁶** representa

- 10
- hidrógeno;
 - **-L¹-CO-R^{C11}** en el que **R^{C11}** representa independientemente hidroxilo; -O-bencilo; -O-alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; o **-NR^{N11}R^{N12}**; en el que independientemente **R^{N11}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N12}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -SO₂-alquilo de C₁₋₆, o -O-R^{O11}, en el que **R^{O11}** representa independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo; y

- 15
- L¹**- representa independientemente
 - alquileno de C₁₋₆, -CO-alquileno de C₁₋₆, -SO₂-alquileno de C₁₋₆, -CO-O-alquileno de C₁₋₆, -CO-NH-alquileno de C₁₋₆, o -SO₂-NH-alquileno de C₁₋₆;

- 20
- alquileno de C₁₋₆, -CO-alquileno de C₁₋₆, o -SO₂-alquileno de C₁₋₆; en el que en los grupos anteriores dicho alquileno de C₁₋₆ independientemente está mono-sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C₁₋₃, -O-CO-alquilo de C₁₋₄, o **-NR^{N13}R^{N14}**; en el que independientemente **R^{N13}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N14}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

- 25
- alquileno de C₂₋₆, -CO-alquileno de C₂₋₆, o -SO₂-alquileno de C₂₋₆; en el que en los grupos anteriores dicho alquileno de C₂₋₆ está independientemente di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de hidroxilo y **-NR^{N15}R^{N16}**; en el que independientemente **R^{N15}** es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y **R^{N16}** es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

- 30
- alquileno de C₀₋₄-cicloalquileno de C₃₋₈-alquileno de C₀₋₄, -CO-alquileno de C₀₋₄-cicloalquileno de C₃₋₈-alquileno de C₀₋₄, -SO₂-alquileno de C₀₋₄-cicloalquileno de C₃₋₈-alquileno de C₀₋₄, -CO-NH-alquileno de C₀₋₄-cicloalquileno de C₃₋₈-alquileno de C₀₋₄, o -CO-O-alquileno de C₀₋₄-cicloalquileno de C₃₋₈-alquileno de C₀₋₄;

- 35
- alquileno de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileno de C₀₋₄, -CO-alquileno de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileno de C₀₋₄, -CO-O-alquileno de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileno de C₀₋₄, -CO-NH-alquileno de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileno de C₀₋₄, -SO₂-alquileno de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileno de C₀₋₄, o -SO₂-NH-alquileno de C₀₋₄-**Cy¹**-alquileno de C₀₋₄; en el que **Cy¹** independientemente representa un heterocicloalquileno de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo, o un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, independientemente está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

- 35
- -CO-alquileno de C₁₋₄-**X¹²**-alquileno de C₁₋₄, -SO₂-alquileno de C₁₋₄-**X¹²**-alquileno de C₁₋₄, o -CO-alquileno de C₁₋₄-**X¹²**-alquileno de C₀₋₄-cicloalquileno de C₃₋₈-alquileno de C₀₋₄; en el que **X¹²** representa independientemente oxígeno, o un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido, o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, -CO-O-alquilo de C₁₋₄, o alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂.

4;

➤ -alquileo de C₂₋₄-X¹³-alquileo de C₁₋₄; en el que X¹³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquileo de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;

➤ -CO-alquileo de C₂₋₆- o -SO₂-alquileo de C₂₋₆; o

➤ -CO-fluoroalquileo de C₂₋₆;

• -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa

➤ -CO-alquileo de C₁₋₆- o -SO₂-alquileo de C₁₋₆; en el que en los grupos anteriores dicho alquileo de C₁₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N21}R^{N22} en el que independientemente R^{N21} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N22} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -alquileo de C₂₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆-, en el que en los grupos anteriores dicho alquileo de C₂₋₆ independientemente está no sustituido o monosustituido con hidroxilo, fluoroalquilo de C₁, o -NR^{N23}R^{N24} en el que independientemente R^{N23} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N24} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-alquileo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-alquileo de C₀₋₄;

➤ -alquileo de C₀₋₄-Cy²-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-Cy²-alquileo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquileo de C₀₋₄-Cy²-alquileo de C₀₋₄; en el que Cy² representa independientemente un grupo heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que dicho nitrógeno en el anillo, en caso de que tenga una valencia libre, está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o -CO-O-alquilo de C₁₋₄;

➤ -CO-alquileo de C₁₋₄-X²²-alquileo de C₂₋₄-, -CO-alquileo de C₁₋₄-X²²-alquileo de C₁₋₄-cicloalquileo de C₃₋₆-, o -SO₂-alquileo de C₁₋₄-X²²-alquileo de C₂₋₄; en el que X²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; o

➤ -alquileo de C₂₋₄-X²³-alquileo de C₁₋₄; en el que X²³ representa -NH-CO-, y en el que dicho alquileo de C₂₋₄ independientemente está no sustituido o mono-sustituido con hidroxilo;

-L⁴-NR^{N1}R^{N2} en el que independientemente R^{N1} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y R^{N2} es hidrógeno; alquilo de C₁₋₄; fluoroalquilo de C₁₋₃; cicloalquilo de C₃₋₆; alcoilo de C₁₋₃-alquileo de C₂₋₄; -CO-alquilo de C₁₋₄; -SO₂-alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-fluoroalquilo de C₁; y

-L⁴- representa independientemente

➤ -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆; o

➤ -alquileo de C₀₋₄-Cy⁴-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-Cy⁴-alquileo de C₀₋₄-, o -SO₂-alquileo de C₀₋₄-Cy⁴-alquileo de C₀₋₄; en el que Cy⁴ representa independientemente un grupo heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;

• -L⁵-NR^{N3}R^{N4} en el que R^{N3} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o alcoilo de C₁₋₃-alquileo de C₂₋₄; y R^{N4} es -CO-O-alquilo de C₁₋₄; -CO-NR^{N51}R^{N52} en el que R^{N51} y R^{N52} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; o -SO₂-NR^{N53}R^{N54} en el que independientemente R^{N53} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N54} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o -CO-alquilo de C₁₋₄;

y -L⁵- representa independientemente

➤ -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆;

• -L⁶-N(R^{N61})-O-R^{O61} en el que R^{N61} es hidrógeno, -CO-alquilo de C₁₋₄, o -CO-O-alquilo de C₁₋₄; y R^{O61} independientemente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo;

y -L⁶- representa independientemente

➤ -alquileo de C₂₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₂₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₂₋₆;

• -L⁷-NR^{N5}R^{N6} en el que R^{N5} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; R^{N6} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₄, fluoroalquilo de C₁₋₃, o cicloalquilo de C₃₋₆; y

-L⁷- representa independientemente

➤ -CO-, o -SO₂;

• -L⁸-SO₂-R^{S81} en el que R^{S81} representa independientemente -alquilo de C₁₋₆; fluoroalquilo de C₁; hidroxilo; -NR^{N81}R^{N82} en el que independientemente R^{N81} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y R^{N82} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, -CO-alquilo de C₁₋₆; y

-L⁸- representa independientemente

➤ -alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₂₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

• -L⁹-HET¹, en el que HET¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros,

5 en el que dicho HET¹ está independientemente no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo de C₁₋₄; halógeno ciano; hidroxilo; hidroximetilo; -alquileo de C₀₋₂-Cy⁹¹-COOR⁰⁹¹ en el que R⁰⁹¹ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que Cy⁹¹ representa un grupo cicloalquileo de C₃₋₆; o -alquileo de C₀₋₂-COOR⁰⁹² en el que R⁰⁹² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

10 -L⁹- representa independientemente

➤ -alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-, -SO₂-alquileo de C₀₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

15 • -L¹⁰-heterociclilo de C₄₋₆, en el que el heterociclilo de C₄₋₆ contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos anteriores dicho heterociclilo de C₄₋₆ está independientemente no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de:

➤ uno o dos sustituyentes oxo cada uno unido a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo; y/o

20 ➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono del anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de oxígeno del anillo; y/o

➤ dos sustituyentes oxo en un átomo de azufre del anillo; y/o

➤ alquilo de C₁₋₄, alcoxilo de C₁₋₃-alquilo de C₂₋₄, fluoroalquilo de C₂₋₃, o -CO-alquilo de C₁₋₄ unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y

25 ➤ -L¹⁰- representa independientemente

➤ -alquileo de C₀₋₆-, o -CO-alquileo de C₀₋₆-;

• -L¹¹-ciano; en el que -L¹¹- representa -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆, o -alquileo de -C₀₋₆-; o

• -L¹³-alquilo de C₁₋₄; en el que -L¹³- representa -CO-, -CO-O, o -SO₂;

o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo -L-R⁶ representa

30 • -L¹-COOH; en el que

-L¹- representa

➤ alquileo de C₁₋₆-, -CO-alquileo de C₁₋₆-, -SO₂-alquileo de C₁₋₆-, -CO-O-alquileo de C₁₋₆-, -CO-NH-alquileo de C₁₋₆-, o -SO₂-NH-alquileo de C₁₋₆-;

35 ➤ -CO-alquileo de C₁₋₆-; en el que dicho alquileo de C₁₋₆ está mono-sustituido con hidroxilo;

➤ -alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -CO-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, -SO₂-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-, o -CO-O-alquileo de C₀₋₄-cicloalquileo de C₃₋₈-alquileo de C₀₋₄-;

➤ -CO-alquileo de C₀₋₄-Cy¹-alquileo de C₀₋₄-; en el que Cy¹ representa independientemente un heterocicloalquileo de C₃₋₆ que contiene un átomo de oxígeno en el anillo;

40 ➤ -CO-alquileo de C₁₋₄-X¹²-alquileo de C₁₋₄-; en el que X¹² representa independientemente un átomo de nitrógeno que está no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄;

➤ -CO-alquileo de C₂₋₆- o -SO₂-alquileo de C₂₋₆-; o

➤ -CO-fluoroalquileo de C₂₋₆-;

• -L²-hidroxilo; en el que -L²- representa

45 ➤ -alquileo de C₂₋₆-, en el que el alquileo de C₂₋₆ está no sustituido o monosustituido con hidroxilo; o

➤ -CO-alquileo de C₁₋₄-X²²-alquileo de C₂₋₄-; en el que X²² representa un átomo de nitrógeno que está independientemente no sustituido o monosustituido con alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₆;

• -L⁷-NR^{N5}R^{N6} en el que R^{N5} es hidrógeno; R^{N6} es hidrógeno, o cicloalquilo de C₃₋₆; y

50 -L⁷- representa independientemente

➤ -CO-, o -SO₂-;

• -L⁹-HET¹, en el que HET¹ representa heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de pirrolilo, pirazolilo,

imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; en el que dicho **HET**¹ independientemente está no sustituido o mono o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₄; halógeno; ciano; hidroxilo; hidroximetilo; -alquileo de C₀₋₂-**Cy**⁹¹-COOR^{O91} en el que R^{O91} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, y en el que **Cy**⁹¹ representa un grupo cicloalquileo de C₃₋₆; o -alquileo de C₀₋₂-COOR^{O92} en el que R^{O92} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; y

-L⁹- representa independientemente
➤-alquileo de C₀₋₆-, -CO-alquileo de C₀₋₆-;

o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo **-L-R⁶** representa

- $-L^1\text{-COOH}$; γ

-L¹- representa

$\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--CO--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--CO--CH(CH}_3\text{)--CH}_2\text{--}$, $\text{--CO--CH}_2\text{--C(OH)(CH}_3\text{)--}$, $\text{--CO--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--CO--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--CO--C(CH}_3)_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--SO}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--SO}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--SO}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--SO}_2\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--CO--O--CH}_2\text{--}$, $\text{--CO--O--CH(CH}_3\text{)--}$, $\text{--CO--O--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--CO--NH--C(CH}_3)_2\text{--CH}_2\text{--}$, $\text{--CO--NH--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--CO--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--C(CH}_3)_2\text{--}$, $\text{--SO}_2\text{--NH--CH}_2\text{--}$, $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--ciclopropano-1,1-diil-}$, $\text{--CO--ciclopropano-1,2-il-}$, $\text{--CO--CH}_2\text{--ciclopropano-1,1-diil-}$, $\text{--CO--CH}_2\text{--ciclobutano-1,1-diil-}$, $\text{--SO}_2\text{--ciclopropano-1,1-diil--CH}_2\text{--}$, $\text{--CO--O--ciclopropano-1,1-diil-}$;

➤*-CO-CH₂-(tetrahidro-2H-piran-4,4-diil)-;

➤ $^*\text{-CO-CH}_2\text{-N(n-butyl)-CH}_2\text{-}$;

➤ $^*\text{-SO}_2\text{-CH=CH-}$, $^*\text{-CO-C(CH}_2\text{)-CH}_2\text{-}$; o

 $\text{>}^*-\text{CO}-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$

- $-L^2$ -hidroxilo; en el que $-L^2$ - representa

$$\text{CH}_3^*-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-; \text{O}$$

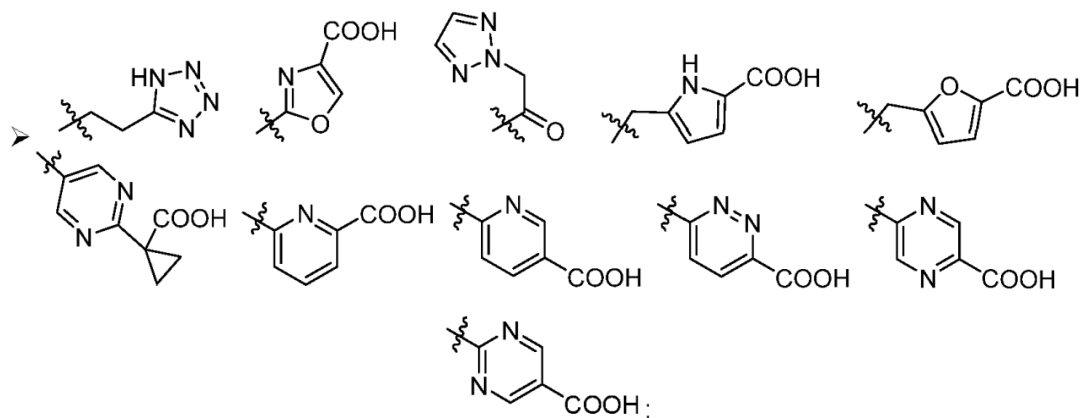
➤ $^*\text{-CO-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $^*\text{-CO-CH}_2\text{-NH-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $^*\text{-CO-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$;

- $-L^7-NH_2$; en el que

-L⁷- representa

 $\text{>SO}_2\text{<}$

- **-L⁹-HET¹**, en el que **-L⁹-HET¹** representa



O

- -L⁷-NH-ciclopropilo; en el que

-L⁷- representa

➤ -CO- :

en el que, en los grupos anteriores, los asteriscos indican el enlace que está conectado al resto de la molécula;

o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)pirrolidin-3-carboxamida;
 5 1-(2-aminoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxiopropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-ciano-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 10 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxiciclopropil)etil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-(2-aminopropil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)propanoico;
 1-(2-cianoetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 15 (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(oxetan-3-il)azetidina-3-carboxamida;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)butanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)-2,2-dimetilbutanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)-3,3-dimetilbutanoico;
 20 ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)metil)-1H-pirrol-2-carboxílico;
 ácido 5-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)metil)furan-2-carboxílico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(4-hidroxi-4-metilpentil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 25 ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)-2,2-dimetilpentanoico;
 ácido 1-(3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-1-il)propil)ciclopropano-1-carboxílico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(metilsulfonamido)etil)azetidina-3-carboxamida;
 30 (S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-hidroxi-3-(2-hidroxiacetamido)propil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-(cianometil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-(4-cianobutanoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-acetil-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 35 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-sulfamoilpropanoil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(N-metilsulfamoil)acetil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((metilsulfonil)glicil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-metil-N-sulfamoilglicil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoil)azetidina-3-carboxamida;
 40 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoil)piperidin-4-carboxamida
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-oxetan-3-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 45 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-hidroxiisoxazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 1-(2-(1H-tetrazol-1-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 50 1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 55 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetil)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 60 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-hidroxi-1H-pirazol-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)acetil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 65 1-(L-alanil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidina-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)-1-((2-metoxietil)glicil)piperidin-4-carboxamida;

- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((2-hidroxietyl)glicil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-4-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((2-hidroxietyl)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-((2-metoxietyl)glicil)azetidin-3-carboxamida;
 5 (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(2-hidroxiopropil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 (S)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((S)-(2-hidroxiopropil)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 (R)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(1-hidroxiopropan-2-il)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 (S)-N (2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((R)-(1-hidroxiopropan-2-il)glicil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 10 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3-oxopropanoico;
 ácido 3-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-3-oxopropanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)-4-oxobutanoico;
 15 ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-metil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)ciclopropano-1-carboxílico;
 20 ácido 1-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)ciclobutano-1-carboxílico;
 ácido (R)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3-metil-4-oxobutanoico;
 25 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)but-3-enoico;
 ácido (1S,2R)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico;
 30 ácido (1R,2S)-2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico;
 ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-5-oxopentanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-3,3-difluoro-4-oxobutanoico;
 35 ácido (S)-4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5,5,5-trifluoro-4-hidroxipentanoil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 4-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;
 40 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(sulfamoilglicil)azetidin-3-carboxamida;
 1-(N-acetil-N-hidroxiylglicil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)acético;
 ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)acético;
 45 ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)propanoico;
 ácido 3-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-il)sulfonil)propanoico;
 ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)-2,2-dimetilpropanoico;
 ácido 2-(1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)ciclopropil)acético;
 50 ácido 4-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)butanoico;
 ácido (E)-3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)acrílico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-((3-(hidroxiamino)-3-oxopropil)sulfonil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 55 ácido 2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)acético;
 ácido 2-((4-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1-carbonil)oxi)acético;
 ácido (R)-2-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)propanoico;
 ácido 1-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)ciclopropano-1-carboxílico;
 60 ácido 3-((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 ácido 1-(((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carbonil)oxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico;
 65 ((3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)sulfonil)glicina;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;

- N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 N-(6-etoxi-2-metoxipiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 5 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(N-metilsulfamoil)azetidin-3-carboxamida;
 1-(N-ciclopilsulfamoil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-(sulfamoilamino)etil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-5-fluoropiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;
 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-3-metilbutanoico;
 10 N1-((1H-imidazol-4-il)metil)-N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-carboxamida;
 ácido 3-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2,2-dimetilpropanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-carboxamido)-2,2-dimetilbutanoico;
 15 N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-dicarboxamida;
 N4-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-N1-(2-hidroxietil)-4-(2-isopropilfenil)piperidin-1,4-dicarboxamida;
 ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)nicotínico;
 ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)picolínico;
 20 ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico;
 ácido 6-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)piridazin-3-carboxílico;
 ácido 5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirazin-2-carboxílico;
 ácido 1-(5-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico;
 25 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(4-fluoropiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 30 1-(5-cianopirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 1-(5-cianopirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxílico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 35 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-hidroxi-oxazol-2-il)azetidin-3-carboxamida];
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 40 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)azetidin-3-carboxamida];
 3-(2-ciclopentilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidin-3-carboxamida;
 3-(2-ciclohexilfenil)-N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 4-(3-(2-ciclobutilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 45 ácido 4-(3-(2-ciclopentilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-(2-ciclohexilfenil)-3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-propilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 50 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidin-3-carboxamida;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropil-5-metilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-fluoro-6-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 55 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(5-fluoro-2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-propilglicina;
 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-(2-metoxietil)glicinato de metilo;
 60 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-(2-metoxietil)glicina;
 (2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)glicinato de metilo;
 (2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)glicina;
 65 N-(2-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidin-1-il)-2-oxoetil)-N-etilglicina;
 3-(2-isopropilfenil)-N-(6-metil-2-propoxipiridin-3-il)-1-sulfamoilazetidin-3-carboxamida;

- N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-1-il)-4-oxobutanoico;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N1-ciclopropil-N3-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-1,3-dicarboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-1-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)azetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpiridin-4-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 N-(2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)-3-(3-isopropilpirazin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-ciclopentilfenil)azetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)azetidín-3-carboxamida;
 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoato de metilo;
 ácido 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico;
 ácido 4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico;
 4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo;
 4-(3-((5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo;
 ácido 4-(3-((5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-(3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 1-(2-(3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2-oxoetil)ciclobutan-1-carboxílico;
 3-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)propanoato de bencilo;
 ácido 3-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)sulfonil)propanoico;
 N-(5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(3,5-dimetoxipiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(2-ciclopentilfenil)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-3-(3-isopropilpiridin-2-il)-1-sulfamoilazetidín-3-carboxamida;
 N³-(5-cloro-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-N¹-ciclopropil-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1,3-dicarboxamida;
 N³-(5-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)-N¹-ciclopropil-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1,3-dicarboxamida;
 3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carboxilato de 2-metoxi-2-oxoetilo;
 ácido 2-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)acético;
 ácido 1-((3-((3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-carbonil)oxi)ciclopropano-1-carboxílico; o
 N-(3-(difluorometoxi)-5-metilpiridin-2-il)-3-(2-isopropilfenil)-1-(4-oxo-4,5-dihidrooxazol-2-il)azetidín-3-carboxamida;

o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho compuesto es:

ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetilbutanoico o
 ácido 4-(3-((2-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-(2-isopropilfenil)azetidín-1-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como medicamento.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en la prevención o el tratamiento de fibrosis, trastornos dermatológicos, dolor, enfermedades proliferativas malignas, benignas, enfermedades respiratorias, trastornos del sistema nervioso, enfermedades cardiovasculares, trastornos inflamatorios, obesidad o resistencia a la insulina.
- 10 17. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de fibrosis, trastornos dermatológicos, dolor, enfermedades proliferativas benignas, malignas, enfermedades respiratorias, trastornos del sistema nervioso, enfermedades cardiovasculares, trastornos inflamatorios, obesidad o resistencia a la insulina.