PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/056320	12.10.2017	13.10.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/04 A61K31/16 A61K31/397 A61K31/41 A61K31/4196 A61K31/422 A61K31/427 A61K31/428 A61K31/4427 A61K31/505 A61K31/506 C07D403/04 C07D239/42 C07D417/12 C07D417/14 C07D257/06

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office
Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of this opinion

see form PCT/ISA/210

Authorized Officer

Rufet, Jacques

Telephone No. +49 30 25901-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2017/056320

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☒ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	5, 9, 13, 17
	No:	Claims	1-4, 6-8, 10-12, 14-16, 18-21
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	9, 13, 17
	No:	Claims	1-8, 10-12, 14-16, 18-21
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-21
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Re Item IV

Lack of unity of invention

This Authority considers that the application does not meet the requirements of unity of invention and that there are 2 inventions covered by the claims indicated as follows:

Invention 1 (claims 1 to 21 all partially): A compound of formula (I) wherein X is a carbon atom useful in the treatment of diseases associated with the activity of H-PGDS, like neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases.

Invention 2 (claims 1 to 21 all partially): A compound of formula (I) wherein X is a nitrogen atom useful in the treatment of diseases associated with the activity of H-PGDS, like neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases.

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

According to the description, see especially page 1, paragraph 1 as well as page 3, lines 13-14, the problem underlying the present application should be seen in the provision of H-PGDS inhibitors useful in the treatment of diseases associated with the activity of H-PGDS, like neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases.

The proposed solution is the provision of compounds of formula (I) according to claim 1 having as common structural feature the common skeleton of formula (I) namely a 1,3-di-substituted 4-membered saturated ring. Compounds having this common structural feature and useful in treating neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases have already been disclosed in:

- US2015/0038483, see especially: compounds I-330 and I-365, paragraph [0789] (neurodegenerative diseases like: osteoarthritis, inflammatory Bowel disease, Asthma, dermatitis or neuromuscular related disorders like fibromyalgia, articular cartilage degeneration or myasthenia gravis, etc..) and claims 1-6;

- WO2012/009649, see especially compounds IIIe-2, IIIe-4, IIIe-5, IIIe-6; paragraph [0099] and claims 1, 77, 82, 99 to 101 (asthma, inflammatory Bowel diseases, etc...);

WO2012/142498; see especially compound IIIe-111, paragraph [0097], claims 1, 79-85 and 91 to 94 (asthma, inflammatory Bowel diseases, rheumatoid arthritis and musculoskeletal diseases);

- WO2007/007057, see especially: table of page 43, examples 6-19, 21, 22, 24-30, 32-36, 41, 43, 123, 125, 133-138; page 27, lines 14-16; page 28, lines 23-33 (e.g. Bowel diseases, atherosclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and claims 1-23;

- WO2016/156816, see especially: table 7, example 133; page 47, line 26; page 48, lines 7-11, claims 1, 14 (especially page 190, line 21), 15-19 (neurodegenerative diseases: retinitis, ALS);

- WO2007/106705, see especially: example 46, claims 1 to 3, 4 (entry B74), 5 (entry B74), 8 and 9 (atherosclerosis, angina, etc..).

This common structural feature is therefore not new.

It is pointed out that the mechanism of action of the compounds cannot be regarded as a technical feature since it represents an inherent property of the compounds. It is stressed that the mere explanation of an effect obtained when using a compound in a known composition even if the effect was not known to be due to this compound in the known composition, cannot confer novelty on a known use if the skilled person was already aware of the desired effect (e.g. treatment of asthma, ALS, etc..). In other words, the discovery of the mechanism of action of the compounds does not render the use of those compounds novel.

The problem underlying the present application can be thus redefined as the provision of further H-PGDS inhibitors useful in the treatment of diseases associated with the activity of H-PGDS like neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases.

The inventions 1 and 2 mentioned above are thus two different solutions to this problem, which do not share any novel common feature.

Due to the fact that compounds having the common structural feature useful for treating neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases are already known from the prior art and due to the fact that no other technical features can be regarded as special technical features in the sense of rule 13.2 PCT, the ISA is of the opinion that there is no single inventive concept underlying the two inventions claimed in the present application in the sense of rule 13.1 PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following document(s):

D1 US 2015/038483 A1 (YUKIMASA AKIRA [JP] ET AL) 5 February 2015

D2 WO 2012/009649 A1 (GAWECO ANDERSON [US) 19 January 2012

D3 WO 2012/142498 A2 (INNOVIMMUNE BIOTHER.) 18 October 2012

D4 WO 2011/143366 A1 (AMGEN INC [US]) 17 November 2011

D5 WO 2007/007057 A1 (VERNALIS R & D LTD [GB]) 18 January 2007

D6 WO 2016/156816 A1 (MISSION THERAPEUTICS LTD) 6 October 2016

D7 WO 2007/106705 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM) 20 September 2007

D8 EP 2 857 404 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 8 April 2015

D9 WO 2013/074387 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]) 23 May 2013

D10 WO 2012/035023 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 22 March 2012)

D11 WO 2008/122787 A1 (EVOTEC AG [DE]) 16 October 2008 cited in the application

D12 EP 2 407 466 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 18 January 2012 (2012-01-18); & WO 2010/104024 cited in the application

D13 WO 99/37614 A1 (CEREBRUS LTD [GB]) 29 July 1999

D14 WO 2005/105779 A1 (PFIZER LTD [GB]) 10 November 2005

D15 WO 2006/077496 A1 (PFIZER LTD [GB]) 27 July 2006

D16 US 4 031 221 A (HELSLEY GROVER C ET AL) 21 June 1977

D17 WO 2009/109743 A1 (VERNALIS R & D LTD [GB]) 11 September 2009

D18 WO 2011/143495 A1 (AMGEN INC [US]) 17 November 2011

D19 BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 20, no. 2, 15 January 2010, pages 516-520, XP026812522

D20 EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 9, 4 March 2016, pages 1760-1771, XP002778813, DEWILEY-VCH, WEINHEIM

2 Method for treatment of the human or animal body by therapy

Claims 10 to 13 and 18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can also dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

3 Subject-matter of invention 1 (X is a carbon atom)

3.1 Novelty

D1 to D12 are relevant prior art for the first invention

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 4, 6 to 8, 10 to 12, 14 to 16 and 18-21 according to invention 1 is considered to be not novel over the prior art D1 to D4 as well as D8 to D10 in the sense of Article 33(2) PCT for the following reasons:

3.1.1 D1 to D3 refer to concrete compounds falling under the scope of formulas (I) to (III) as well as overlapping areas comprised by the scope defined by those formulas. The compounds of D1 to D3 are also useful for treating neurological diseases, like osteoarthritis, inflammatory Bowel disease, Asthma, dermatitis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis and musculoskeletal diseases like fibromyalgia, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), articular cartilage degeneration or myasthenia gravis; see the relevant passages cited in the search report respectively.

It is pointed out that the mechanism of action of the compounds cannot be regarded as a technical feature since it represents an inherent property of the compounds. It is stressed that the mere explanation of an effect obtained when using a compound in a

known composition even if the effect was not known to be due to this compound in the known composition, cannot confer novelty on a known use if the skilled person was already aware of the desired effect (e.g. treatment of asthma, ALS, etc..). In other words, the discovery of the mechanism of action of the compounds does not render the use of those compounds novel.

3.1.2 D4 discloses a closer family of compounds also defined by a general formula which encompasses the sub-group of compounds of present formula (I) according to invention 1, when R1(corresponding to present R^a) is F, Cl, Br, I, substituted alkyl or alkoxy and COOR, see especially formula (I) of claims 1 to 6, 15 as well as schemes 7A, 7B, example 28A. It is pointed out that the compounds of D4 are s also useful for treating ALS. The examples specifically described in D4 do not disclose the preparation of any particular compounds according to present formula (I), however, the skilled person would, based on the overall teaching of D1 (see especially scheme 7B and example 28A) have seriously contemplate to also prepare that sub-group of compounds and would have had no difficulty in preparing such compounds using the processes described in scheme 7Bin combination with his common general knowledge, so that the disclosure of D4 has to be regarded as not limited to the particular compounds whose preparation was described in the examples. It is stressed that the teaching of a cited document is not confined to the detailed information given in the examples of how the invention is carried out, but embraces any information in the claims and description enabling a person skilled in the art to carry out the invention.

3.1.3 Documents D5 to D7 have been cited for the purpose of unity, since these documents refer to compounds sharing the common structural concept also useful for treating neurodegenerative diseases like, inflammatory Bowel disease, Asthma, atherosclerosis and musculoskeletal diseases like amyotrophic lateral sclerosis (ALS); see the relevant passages cited in the search report accordingly.

3.1.4 D8 to D10 describe concrete compounds falling under the scope of claims 1 to 4; see the relevant passages cited in the search report accordingly.

3.1.5 D11 and D12, cited by Applicant refer to structurally different compounds useful for the inhibition of haematopoietic prostaglandin synthase.

3.2 In case of filing new claims, the Applicant should submit a new set of claims the subject-matter of which is clearly distinguished from the prior art D1 to D4 and D8 to D10 for which the presence of an inventive step within the meaning of Art. 33(1)-(3) may be substantiated.

It should be made clear which features distinguish the subject-matter of these new claims from each cited documents D1-D4 and D8 to D12 and which objective technical problem is solved by these features in an unexpected manner.

However,the breadth of the claims should be such that it could be expected that all the compounds comprised by the subject-matter of these claims according to invention 2 would actually solve the problem underlying the invention.

It is realized that the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what he has described and that alternative variations have to be supported by a certain number of examples. However, it is noted that the definitions of R and variable "a" are considered to be speculative in the sense of Article 33(3) PCT, embracing a great variety of several thousands of structural possibilities not yet explored by the Applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem to be solved. It is stressed that all compounds of the examples have always R being an oxygen atom and variable "a" being zero, i.e. ring R3 is always directly bonded to variable Z. Thus the definition of R and "a" appears not to represent reasonable generalisations over the results put forward. Furthermore it belongs to the common general knowledge of the skilled worker in the field of chemistry that small structural modifications in a compound would have an impact on the activity, thus it cannot reasonably be expected that all the compounds falling under formula I would have the expected activity.

It is stressed that speculative possibilities as claimed offend against the requirements of Article 33 PCT and that the burden of proof of a fact, namely that all compounds are suitable for the inhibition of haematopoietic prostaglandin synthase suitable, remains upon the shoulders of the person alleging it.

4 Subject-matter of invention 2 (X is a nitrogen atom)

D2, D5 to D7 and D13 to D20 are relevant prior art for the subject-matter of invention 2.

4.1 Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 4, 6 to 8, 10 to 12, 14 to 16 and 18-21 according to invention 2 is considered to be not novel over the prior art D2, D5 to D7 as well as D13 to D20 in the sense of Article 33(2) PCT for the following reasons:

4.1.1 D2 refer to families of compounds also defined by a general formula overlapping falling the families of compounds defined by present formulas (I) to (III) of invention 2; see especially claim 83, especially formula IIIf, when Y1 is C(O), Z1 is NR3R4 as well as claims 84, 85 and 88.

The compounds of D2 are also useful for treating inflammatory diseases like Asthma, dermatitis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis and musculoskeletal diseases like fibromyalgia or myasthenia gravis; see the relevant passages cited in the search report respectively.

The examples specifically described in D2 do not disclose the preparation of any particular compounds with said sub-group.

However, the skilled person would based on the overall teaching of D1; see for instance examples 11, compounds XXIV, XXVI, XXVII, XXXIV to XXXVI have seriously contemplate to also prepare that sub-group of compounds and would have had no difficulty in preparing such compounds with in sub-group of claim 1 using the process described in D2 in combination with his common general knowledge, so that the disclosure of D2 has to be regarded as not limited to the particular compounds whose preparation was described in the examples.

It is pointed out that the mechanism of action of the compounds cannot be regarded as a technical feature since it represents an inherent property of the compounds. It is stressed that the mere explanation of an effect obtained when using a compound in a known composition even if the effect was not known to be due to this compound in the known composition, cannot confer novelty on a known use if the skilled person was already aware of the desired effect (e.g. treatment of asthma, etc..). In other words, the discovery of the mechanism of action of the compounds does not render the use of those compounds novel.

4.1.2 D5 describes concrete compounds falling under the scope of formulas (I) to (III) of invention 2 as well as a family of compounds overlapping the subject-matter defined by present formulas (I) to (III) of invention 2; see claim 1, formula (I)). The compounds of D5 are also useful for treating Bowel inflammatory diseases, atherosclerosis as well as ALS; see the relevant passages cited in the search report.

4.1.3 D6 describes a concrete compound (example 133) falling under the scope of formulas (I) to (III) of invention 2 as well as a family of compounds overlapping the subject-matter defined by present formulas (I) to (III) of invention 2; see e.g. the claims as well as page 47 (rhinitis) and page 48 (ALS) of the description.

4.1.4 D7 describes a concrete compound (example 46; claim 7, page 191, column 1, third compound from the top) falling under the scope of formulas (I) to (III) of invention 2 as well as a family of compounds overlapping the subject-matter defined by present formulas (I) to (III) of invention 2; see e.g. formula (I) of claim 1.
The compounds of D7 are also useful for treating angina or atherosclerosis (claims 8).

4.1.5 D13 describes concrete compounds falling under the scope of formulas (I) to (III) of invention 2 as well as a family of compounds overlapping the subject-matter defined by present formulas (I) to (III) of invention 2; see claim 1, formula (I)). The compounds of D13 are also useful for treating neurodegenerative diseases; see the relevant passages cited in the search report.

4.1.6 D14 to D20 refer to intermediate compounds falling under the scope of present formulas (I) to (III) and are thus novelty destroying for the subject-matter of present claims 1 to 4 only.

4.2 In case of filing new claims for invention 2, the Applicant should submit a new set of claims the subject-matter of which is clearly distinguished from the prior art D2, D5, D6 and D13 to D20 for which the presence of an inventive step within the meaning of Art. 33(1)-(3) may be substantiated.

It should be made clear which features distinguish the subject-matter of these new claims from each cited documents D2, D5 to D7 and D13 and which objective technical problem is solved by these features in an unexpected manner.

However,the breadth of the claims should be such that it could be expected that all the compounds comprised by the subject-matter of these claims according to invention 2 would actually solve the problem underlying the invention.

It is realized that the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what he has described and that alternative variations have to be supported by a certain number of examples. However, it is noted that the definitions of R and variable "a" are considered to be speculative in the sense of Article 33(3) PCT, embracing a great variety of several thousands of structural possibilities not yet explored by the Applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem to be solved. It is stressed that all compounds of the examples have always R being an oxygen atom and variable "a" being zero, i.e. ring R3 is always directly bonded to variable Z. Thus the definition of R and "a" appears not to represent reasonable generalisations over the results put forward. Furthermore it belongs to the common general knowledge of the skilled worker in the field of chemistry that small structural

modifications in a compound would have an impact on the activity, thus it cannot reasonably be expected that all the compounds falling under formula I would have the expected activity.

It is stressed that speculative possibilities as claimed offend against the requirements of Article 33 PCT and that the burden of proof of a fact, namely that all compounds are suitable for the inhibition of haematopoietic prostaglandin synthase suitable, remains upon the shoulders of the person alleging it.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 April 2018 (19.04.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/069863 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01)	*A61K 31/4427* (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)	*A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	*A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)	*C07D 403/04* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)	*C07D 239/42* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)	*C07D 417/12* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)	

(21) International Application Number:
PCT/IB2017/056320

(22) International Filing Date:
12 October 2017 (12.10.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/407,634 13 October 2016 (13.10.2016) US

(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED** [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS (GB).

(72) Inventors: **DEATON, David Norman**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **GUO, Yu**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **HANCOCK, Ashley Paul**; Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **SCHULTE, Christie**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **SHEARER, Barry George**; 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406 (US). **SMITH, Emilie Despagnet**; 709 Straywhite Avenue, Apex, North Carolina 27539 (US). **STEWART, Eugene L.**; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **THOMSON, Stephen Andrew**; 12938 Caminito Del Pasaje, Del Mar, California 92014 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

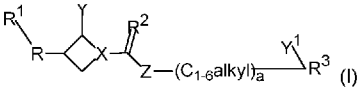
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

WO 2018/069863 A1

(54) Title: 1,3 DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTANE OR AZETIDINE DERIVATIVES AS HEMATOPOIETIC PROSTAGLANDIN D SYNTHASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I), wherein R, R^1, R^2, R^3, Y, Y^1, a, X, and Z are as defined herein. The compounds of the present invention are inhibitors of hematopoietic prostaglandin D synthase (H-PGDS) and can be useful in the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting H-PGDS activity and treatment of disorders associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PU66200		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2017/056320	12 October 2017 (12-10-2017)	13 October 2016 (13-10-2016)
Applicant		
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 11 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   1,3 DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTANE OR AZETIDINE DERIVATIVES AS HEMATOPOIETIC PROSTAGLANDIN D SYNTHASE INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/056320

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/056320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 A61K31/16 A61K31/397 A61K31/41 A61K31/4196
A61K31/422 A61K31/427 A61K31/428 A61K31/4427 A61K31/505
A61K31/506 C07D403/04 C07D239/42 C07D417/12 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/038483 A1 (YUKIMASA AKIRA [JP] ET AL) 5 February 2015 (2015-02-05) paragraph [0789]; claims 1-6; tables 38, 42; compounds I-330, I-365 -----	1-8, 10-12, 14-16,20
X	WO 2012/009649 A1 (GAWECO ANDERSON [US]; WALKER JOHN [US]; MONAHAN JOSEPH B [US]; CUBBAGE) 19 January 2012 (2012-01-19) paragraph [0099]; claims 1,77,82,99-101; compounds IIIe-2, IIIe-4, IIIe-5, IIIe-6 ----- -/--	1-4,6-8, 10-12, 14-16, 18-21

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 March 2018	14/03/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, Jacques

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/142498 A2 (INNOVIMMUNE BIOTHERAPEUTICS INC [US]; GAWECO ANDERSON [US]; WALKER JOH) 18 October 2012 (2012-10-18) paragraph [0097]; claims 1,79-85,91-94; examples IIIe-11	1-3,6-8, 10-12, 14-16,20
X	WO 2011/143366 A1 (AMGEN INC [US]; ALLEN JENNIFER [US]; FROHN MICHAEL [US]; HARRINGTON PA) 17 November 2011 (2011-11-17) paragraph [00137]; claims 1-9; example 28A	1-3,6-8, 10-12, 14-16,20
X	WO 2007/007057 A1 (VERNALIS R & D LTD [GB]; HAMLYN RICHARD [GB]; CALLIS DAVID [GB]; EARNS) 18 January 2007 (2007-01-18) examples 6-19,21,22,24-30,32-36,41-43, 123,125,133-138	1-4,6-8, 10-12, 14-16, 18-21
X	WO 2016/156816 A1 (MISSION THERAPEUTICS LTD [GB]) 6 October 2016 (2016-10-06) page 48, line 10 - line 12; claims 1-14,15; example 133	1-4,6-8, 10-12, 14-16, 18-21
X	WO 2007/106705 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; DELOM) 20 September 2007 (2007-09-20) page 146; claims 1-9; example 46	1-4,6-8, 10-12, 14-16, 18-21
X	EP 2 857 404 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 8 April 2015 (2015-04-08) page 38, line 25 - line 32, paragraph 0227	1-3
X	WO 2013/074387 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; LIU JIAN [US]; BALKOVEC JAMES M [US]; KRIKOR) 23 May 2013 (2013-05-23) intermediate 7; pages 32,53	1-4
X	WO 2012/035023 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BARKER OLIVER [GB]; BENTLEY JONATHAN [GB]; BOCK MARK) 22 March 2012 (2012-03-22) page 92, line 11 - line 18; example 261	1-3
A	WO 2008/122787 A1 (EVOTEC AG [DE]; AICHER BABETTE [DE]; KELTER ARNDT-RENE [DE]; COULTER T) 16 October 2008 (2008-10-16) cited in the application claims 1-61	1-21

-/--

2

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 407 466 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 18 January 2012 (2012-01-18) claims 1-12 & WO 2010/104024 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]; URADE YOSHIHIRO [JP]; KITADE MAKOTO) 16 September 2010 (2010-09-16) cited in the application	1-21
X	WO 99/37614 A1 (CEREBRUS LTD [GB]; ADAMS DAVID REGINALD [GB]; CLIFFE IAN ANTHONY [GB];) 29 July 1999 (1999-07-29) claims 1-32; examples 17,18,22,53	1-4,6,7, 10,12, 14,15,20
X	WO 2005/105779 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRYANS JUSTIN STEPHEN [GB]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [] 10 November 2005 (2005-11-10) page 48, line 1 - line 11	1-4
X	WO 2006/077496 A1 (PFIZER LTD [GB]; BROWN ALAN DANIEL [GB]; CALABRESE ANDREW ANTONY [GB];) 27 July 2006 (2006-07-27) page 58, lines 1-5; page 63, lines 16-25	1-4
X	US 4 031 221 A (HELSLEY GROVER C ET AL) 21 June 1977 (1977-06-21) example 15; compound 15b	1-4
X	WO 2009/109743 A1 (VERNALIS R & D LTD [GB]; ROUGHLEY STEPHEN [GB]; WALLS STEVEN [GB]; HAR) 11 September 2009 (2009-09-11) page 25, second paragraph; page 29, first paragraph; page 31, first paragraph	1-4
X	WO 2011/143495 A1 (AMGEN INC [US]; ALLEN JENNIFER [US]; HORNE DANIEL B [US]; HU ESSA [US]) 17 November 2011 (2011-11-17) paragraph [00217]	1-4
X	BROWN A ET AL: "Triazole oxytocin antagonists: Identification of an aryloxyazetidine replacement for a biaryl substituent", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 2, 15 January 2010 (2010-01-15), pages 516-520, XP026812522, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-11-23] scheme 1; compound 30	1-4

-/--

2

International application No
PCT/IB2017/056320

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JEVGENIJA LUGININA ET AL.: "Ring-opening of carbamate-protected aziridines and azetidines in liquid sulfur dioxide", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 9, 4 March 2016 (2016-03-04), pages 1760-1771, XP002778813, DEWILEY-VCH, WEINHEIM. ISSN: 1434-193X Scheme 6; compound 17 -----	1-4

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/056320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015038483 A1	05-02-2015	EP 2832731 A1	04-02-2015
		JP WO2013146754 A1	14-12-2015
		US 2015038483 A1	05-02-2015
		US 2017066759 A1	09-03-2017
		WO 2013146754 A1	03-10-2013
WO 2012009649 A1	19-01-2012	EP 2592933 A1	22-05-2013
		PT 2592933 T	23-05-2017
		US 2012035150 A1	09-02-2012
		WO 2012009649 A1	19-01-2012
WO 2012142498 A2	18-10-2012	EP 2696682 A2	19-02-2014
		US 2015065480 A1	05-03-2015
		WO 2012142498 A2	18-10-2012
WO 2011143366 A1	17-11-2011	AU 2011253058 A1	06-12-2012
		CA 2799020 A1	17-11-2011
		EP 2569306 A1	20-03-2013
		JP 2013526537 A	24-06-2013
		US 2011306591 A1	15-12-2011
		US 2016280703 A1	29-09-2016
		WO 2011143366 A1	17-11-2011
WO 2007007057 A1	18-01-2007	EP 1933830 A1	25-06-2008
		US 2010105651 A1	29-04-2010
		WO 2007007057 A1	18-01-2007
WO 2016156816 A1	06-10-2016	AU 2016240033 A1	09-11-2017
		CA 2976741 A1	06-10-2016
		CN 107484415 A	15-12-2017
		EP 3277677 A1	07-02-2018
		KR 20170131654 A	29-11-2017
		SG 11201706542T A	30-10-2017
		WO 2016156816 A1	06-10-2016
WO 2007106705 A1	20-09-2007	CA 2643859 A1	20-09-2007
		EP 1996545 A1	03-12-2008
		JP 2009529577 A	20-08-2009
		US 2009111791 A1	30-04-2009
		WO 2007106705 A1	20-09-2007
EP 2857404 A1	08-04-2015	AU 2013272701 A1	15-01-2015
		CA 2874819 A1	12-12-2013
		CN 104520300 A	15-04-2015
		CO 7160119 A2	15-01-2015
		DK 2857404 T3	04-12-2017
		EP 2857404 A1	08-04-2015
		ES 2648228 T3	29-12-2017
		HK 1207374 A1	29-01-2016
		HR P20171724 T1	12-01-2018
		JP 5814467 B2	17-11-2015
		JP WO2013183578 A1	28-01-2016
		KR 20150014942 A	09-02-2015
		LT 2857404 T	10-11-2017
		NZ 702574 A	29-07-2016
		PH 12014502721 A1	02-02-2015
		PT 2857404 T	23-11-2017
		RU 2014153627 A	10-08-2016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 11201408052W A	29-01-2015
		SI 2857404 T1	30-11-2017
		TW 201400486 A	01-01-2014
		US 2015051190 A1	19-02-2015
		US 2016046639 A1	18-02-2016
		WO 2013183578 A1	12-12-2013
		ZA 201408843 B	27-01-2016
WO 2013074387 A1	23-05-2013	NONE	
WO 2012035023 A1	22-03-2012	AU 2011303978 A1	21-03-2013
		CA 2812081 A1	22-03-2012
		CL 2013000685 A1	04-10-2013
		CN 103221408 A	24-07-2013
		CO 6690768 A2	17-06-2013
		CR 20130111 A	29-05-2013
		CU 20130036 A7	31-05-2013
		DK 2616465 T3	01-02-2016
		EA 201390381 A1	30-08-2013
		EP 2616465 A1	24-07-2013
		ES 2559449 T3	12-02-2016
		HR P20160094 T1	26-02-2016
		HU E027256 T2	29-08-2016
		JP 2013537180 A	30-09-2013
		KR 20130105657 A	25-09-2013
		NZ 608116 A	30-05-2014
		PE 13772013 A1	30-11-2013
		PT 2616465 E	09-03-2016
		SG 188438 A1	31-05-2013
		SI 2616465 T1	29-02-2016
		US 2014051676 A1	20-02-2014
		US 2015025057 A1	22-01-2015
		WO 2012035023 A1	22-03-2012
WO 2008122787 A1	16-10-2008	EP 2150532 A1	10-02-2010
		US 2010234377 A1	16-09-2010
		WO 2008122787 A1	16-10-2008
EP 2407466 A1	18-01-2012	AU 2010222122 A1	22-09-2011
		BR PI1009212 A2	15-03-2016
		CA 2754613 A1	16-09-2010
		CN 102341385 A	01-02-2012
		DK 2407466 T3	07-03-2016
		EP 2407466 A1	18-01-2012
		ES 2564454 T3	22-03-2016
		HK 1165419 A1	30-05-2014
		HU E027702 T2	28-11-2016
		JP 5111657 B2	09-01-2013
		JP WO2010104024 A1	13-09-2012
		KR 20110133040 A	09-12-2011
		MY 159870 A	15-02-2017
		RU 2011140869 A	20-04-2013
		SG 173865 A1	29-09-2011
		TW 201100400 A	01-01-2011
		US 2011319413 A1	29-12-2011
		US 2014128394 A1	08-05-2014
		WO 2010104024 A1	16-09-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/056320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9937614 A1	29-07-1999	AT 264840 T	15-05-2004
		AU 2178199 A	09-08-1999
		DE 69916577 D1	27-05-2004
		EP 1049671 A1	08-11-2000
		JP 2002501047 A	15-01-2002
		US 6514961 B1	04-02-2003
		WO 9937614 A1	29-07-1999
WO 2005105779 A1	10-11-2005	BR PI0510340 A	30-10-2007
		CA 2563963 A1	10-11-2005
		EP 1742932 A1	17-01-2007
		JP 2007534740 A	29-11-2007
		US 2007225333 A1	27-09-2007
		WO 2005105779 A1	10-11-2005
WO 2006077496 A1	27-07-2006	AR 055303 A1	15-08-2007
		AT 449091 T	15-12-2009
		AU 2006207300 A1	27-07-2006
		BR PI0606463 A2	30-06-2009
		CA 2595569 A1	27-07-2006
		CN 101107243 A	16-01-2008
		CR 9219 A	24-07-2007
		DK 1841758 T3	18-01-2010
		DO P2006000014 A	31-07-2006
		EA 200701328 A1	28-12-2007
		EP 1841758 A1	10-10-2007
		ES 2334517 T3	11-03-2010
		GT 200600024 A	23-08-2006
		HK 1113927 A1	29-04-2011
		IL 184148 A	27-06-2013
		JP 4124805 B1	23-07-2008
		JP 2008528476 A	31-07-2008
		KR 20070091023 A	06-09-2007
		MA 29160 B1	02-01-2008
		NL 1030961 C2	12-01-2007
		NO 338420 B1	15-08-2016
		PA 8660401 A1	08-09-2006
		PE 08752006 A1	04-09-2006
		TN SN07275 A1	31-12-2008
		TW 200637847 A	01-11-2006
		US 2006160786 A1	20-07-2006
		US 2009253674 A1	08-10-2009
		US 2013137671 A1	30-05-2013
		US 2015322042 A1	12-11-2015
		US 2017114040 A1	27-04-2017
		UY 29339 A1	31-08-2006
		WO 2006077496 A1	27-07-2006
		ZA 200705718 B	27-08-2008
US 4031221 A	21-06-1977	NONE	
WO 2009109743 A1	11-09-2009	AU 2009220974 A1	11-09-2009
		BR PI0909782 A2	04-08-2015
		CA 2717750 A1	11-09-2009
		CN 102015635 A	13-04-2011
		DK 2265578 T3	12-10-2015
		EA 201001414 A1	29-04-2011
		EP 2265578 A1	29-12-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/056320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ES 2550367 T3	06-11-2015
		HU E025411 T2	29-02-2016
		IL 207768 A	31-07-2014
		JP 5624894 B2	12-11-2014
		JP 5986163 B2	06-09-2016
		JP 2011513374 A	28-04-2011
		JP 2015038105 A	26-02-2015
		NZ 587532 A	27-07-2012
		PT 2265578 E	21-10-2015
		US 2012028953 A1	02-02-2012
		US 2013331371 A1	12-12-2013
		US 2015183769 A1	02-07-2015
		US 2017196864 A1	13-07-2017
		WO 2009109743 A1	11-09-2009
		ZA 201006270 B	25-05-2011
WO 2011143495 A1	17-11-2011	AU 2011253003 B2	01-05-2014
		CA 2798325 A1	17-11-2011
		EP 2569302 A1	20-03-2013
		JP 2013526546 A	24-06-2013
		US 2011306588 A1	15-12-2011
		US 2013253186 A1	26-09-2013
		WO 2011143495 A1	17-11-2011

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21(partially)

A compound of formula (I) wherein X is a carbon atom useful in the treatment of diseases associated with the activity of H-PGDS, like neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases.

---

2. claims: 1-21(partially)

A compound of formula (I) wherein X is a nitrogen atom useful in the treatment of diseases associated with the activity of H-PGDS, like neurodegenerative diseases and musculoskeletal diseases.

COMPUESTOS DERIVADOS DE CICLOBUTANO O AZETIDINA 1,3 DISUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA PROSTAGLANDINA D SINTASA HEMATOPOYÉTICA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, al uso de los compuestos como inhibidores de la prostaglandina D sintasa hematopoyética (H-PGDS), a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos en terapia, en especial en el tratamiento de afecciones para las que está indicado un inhibidor de la H-PGDS, tal como enfermedades neurodegenerativas y enfermedades musculoesqueléticas que incluyen la distrofia muscular de Duchenne, donde la PGD_2 se considera que tiene una función patológica, para el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones en las que está indicado un inhibidor de la H-PGDS, y un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos en los que esté indicada la inhibición de la H-PGDS, en un ser humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La prostaglandina D_2 (PGD_2) es un producto del metabolismo del ácido araquidónico, y es el principal mediador prostanoide sintetizado por mastocitos en respuesta a la estimulación por múltiples mecanismos y rutas de activación celular, que incluyen entrecruzamiento medido por alérgenos de receptores de IgE de alta afinidad (Lewis et al. (1982) “Prostaglandin D_2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE”. *J. Immunol.,* **129,** 1627-1631). Otras células tal como las células dendríticas, células T_h2, y células epiteliales también producen PGD_2, pero con niveles menores que los mastocitos. La PGD_2 media sus efectos por activación de los receptores acoplados a proteína G específicos DP_1 (Boie et al. (1995) “Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor”. (*J. Biol. Chem.,* **270**, 18910-18916)) y DP_2 (CRTH2) (Abe et al. (1999), “Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH2 gene, a putative member of the leukocyte chemo-attractant receptor family”. (*Gene,* **227**, 71–77)) y también actúa a través del receptor para el tromboxano A_2 (TXA_2), el receptor TP, en células diana.

La prostaglandina D sintasa (PGDS) es la enzima responsable de la conversión catalítica de isomerasa de la prostaglandina endoperóxido PGH_2 a PGD_2. La PGD_2 es generada por acción bien de la enzima H-PGDS (tipo hematopoyético o tipo H) o L-PGDS o (tipo lipocalina o tipo L) (Urade et al., (2000) “Prostaglandin D synthase structure and function”. *Vitamins and hormones*, 58, 89-120). La actividad de la H-PGDS depende del glutatión y tiene una función importante en la generación de la PGD_2 por células inmunitarias e inflamatorias, que incluyen mastocitos, células presentadoras de antígeno (p. ej., células dendríticas), macrófagos y células T_h2, que son todas células clave en la

patología de la enfermedad alérgica. En cambio, la tipo L es independiente del glutatión y se localiza principalmente en el sistema nervioso central, órganos genitales y corazón. Estas dos isoformas de la PGDS parece que tienen distintas propiedades catalíticas, estructura terciaria y distribución celular y tisular.

También se ha insinuado que el uso del inhibidor HQL-79, H-PGDS también tiene una función no solo en la enfermedad alérgica, sino también en otras enfermedades tales como la distrofia muscular de Duchenne (Nakagawa et al. (2013) "A prostaglandin D_2 metabolite is elevated in the urine of Duchenne muscular dystrophy patients and increases further from 8 years old", *Clinica Chimica Acta* **423**, 10-14) and (Mohri et al. (2009), "Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis", *Am. J. Pathol.* **174**, 1735-1744) y (Okinaga et al. (2002), "Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinated necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis", *Acta Neuropathologica* **104**, 377-84), lesión por contusión de la médula espinal (Redensek et al. (2011) "Expression and detrimental role of hematopoietic prostaglandin D synthase in spinal cord contusion injury", *Glia* **59**, 603-614), neuroinflamación (Mohri et al. (2006) "Prostaglandin D_2-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher". *J. Neurosci.* **26,** 4383-4393), y enfermedad neurodegenerativa (Ikuko et al. (2007) "Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP_1 receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease". *J. Neuropath. Exp. Neur.* **66**, 469-480). También se ha dicho que la H-PGDS tiene una función en enfermedades metabólicas tales como la diabetes y la obesidad, puesto que la PGD_2 se convierte en 15-desoxi-$\Delta^{12,14}PGJ_2$, un potente ligando para el PPARγ que puede dirigir la adipogénesis (Tanaka et al (2011) "Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxi-delta-12, 14-prostaglandin J_2". *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **301**, C1360-C1367). Se ha dicho que la PGD_2 tiene una función en el enrojecimiento de la piel inducido por niacina (Papaliodis et al (2008) "Niacin-induced "flush" involves release of prostaglandin D_2 from mast cells and serotonin from platelets: Evidence from human cells in vitro and an animal model". *JPET* **327**:665–672).

También tienen interés Weber et al. (2010), "Identification and characterisation of new inhibitors for the human hematopoietic prostaglandin D_2 synthase". *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 447-454, Carron et al. (2010), "Discovery of an Oral Potent Selective Inhibitor of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase (HPGDS)". *ACS Med. Chem. Lett.* **1**, 59-63; Christ et al. (2010), "Development and Characterization of New Inhibitors of the Human and Mouse Hematopoietic Prostaglandin D_2 Synthases", *J. Med. Chem.*, **53**, 5536-5548; y Hohwy et al. (2008), "Novel Prostaglandin D Synthase Inhibitors Generated by Fragment-

Based Drug Design". *J. Med. Chem.,* **51,** 2178-2186.

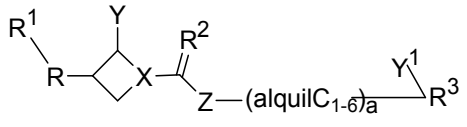
Basándose en esta evidencia, los inhibidores químicos de H-PGDS que inhiben la formación de PGD_2, inhiben simultáneamente las acciones biológicas de PGD_2 y sus metabolitos en múltiples receptores y ofrecen el potencial del beneficio terapéutico en el tratamiento de una variedad de enfermedades donde se considera que la PGD_2 tiene una función patológica.

Las solicitudes de patente internacional WO2005/094805, WO2007/007778, WO2007/041634, 2008/121670, WO2008/122787, WO2009/153720, WO2009/153721, WO2010/033977, WO2010/104024, WO2011/043359, WO2011044307, WO2011/090062, solicitud de patente japonesa 2007-51121 y solicitud de patente de EE.UU. 2008/0146569 describen algunos inhibidores de H-PGDS y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la H-PGDS.

Un objeto de la invención es proporcionar más inhibidores de H-PGDS, adecuados para el tratamiento de la distrofia muscular.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se dirige a compuestos según la fórmula I:



(I)

en donde R, R^1, R^2, R^3, Y, Y^1, a, X, y Z son como se definen más adelante.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad de H-PGDS y se cree que son útiles para el tratamiento o profilaxis de algunos trastornos.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con un primer aspecto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para el tratamiento o profilaxis de un trastorno en el que la inhibición de la H-PGDS es beneficiosa.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el primer aspecto de la invención para usar en terapia.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una afección para la que está indicado un inhibidor de H-PGDS.

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la miotonía congénita, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de lesión muscular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de laceraciones musculares, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de tensiones musculares crónicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la distrofia miotónica de tipo I, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la distrofia miotónica de tipo II, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento del asma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la osteoartritis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un

compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la psoriasis, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno degenerativo muscular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de la distrofia muscular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de H-PGDS de fórmula (I).

También están incluidos en la presente invención métodos de coadministración de los compuestos inhibidores de H-PGDS de la presente invención con principios activos adicionales.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la miotonía congénita.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de lesión muscular.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de laceraciones musculares.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de tensiones musculares crónicas.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la distrofia miotónica de tipo I.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la distrofia miotónica de tipo II.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento del asma.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la osteoartritis.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la psoriasis.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de un trastorno degenerativo muscular.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la distrofia muscular.

La invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones en las que está indicado un inhibidor de la H-PGDS.

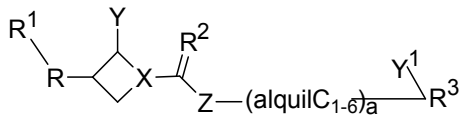
La invención proporciona además un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos en los que está indicada la inhibición de la H-PGDS, en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Figura 1. La figura 1 representa la protección y aceleración de las curvas de reparación funcional-respuesta a la dosis de la inhibición de la H-PGDS usando el compuesto del ejemplo 141 después de lesión muscular de extremidades en ratones normales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde:

X se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^1 está ausente o CH_3;

Z es NH u O;

a es 0 o 1;

R se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^1 se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^a,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^a,

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^a;

R^2 se selecciona de: O y S;

R^3 se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b;

cada R^a se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

-OH,

C_{1-6} alquilo,

alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, alquilo C_{1-4}, oxo, -COOH, $-NO_2$, $-NH_2$ y –CN,

ciano,

-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, C_{1-4}alquiloxi, -OH, alquilo C_{1-4}, oxo, -COOH, $-NO_2$, $-NH_2$ y –CN,

-C(O)O-alquiloC_{1-6}, y

-C(O)O-alquiloC_{1-6} sustituido de 1 a 5 veces con fluoro;

cada R^b se selecciona independientemente de:

ciano,

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-6},

R^e,

-O-alquilo C_{1-6},

$-OR^e$,

oxo,

hidroxilo,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^f,

amino,

$-NHR^x$,

donde R^x se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, y -OH, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -OC_{1-6}alquilo, -COOH, $-NH_2$, -NHcicloalquilo, y -CN,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^f,

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con R^f,

$-SO_2H$, y

-SO_2-alquilo C_{1-6};

cada R^f se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-6},

R^e,

oxo,

-OH,

amino,

-NHR^{x1},

donde R^{x1} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -COOH, -NH_2, y –CN,

-$NR^{x2}R^{x3}$,

donde R^{x2} y R^{x3} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, -NH_2, y –CN,

nitro, y

ciano, y

cada R^e se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes
independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, –CN, y fenilo
oxo,
=N,
hidroxilo,
amino,
$-NHR^{xx}$, o $=NR^{xx}$,
donde R^{xx} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, -O-alquilo C_{1-5}, -O-alquilo C_{1-5} sustituido de 1 a 6 veces con fluoro,
$-NR^{xx1}R^{xx2}$,
donde R^{xx1} y R^{xx2} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,
arilo,
arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx3},
donde R^{xx3} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, -O-alquilo C_{1-5}, y -O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y -CN,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx4},
donde R^{xx4} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}sustituido con 1 a 6 sustituyentes

independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, -O-alquilo C_{1-5}, y -O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN

nitro, y

ciano;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), X se selecciona de: carbono y nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), X es nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), X es carbono.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Y se selecciona independientemente de: hidrógeno y CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Y^1 está ausente o es CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Y es hidrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Y^1 está ausente.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Z es NH u O. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Z es NH. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), Z es O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), a es 0 o 1. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), a es 0. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), a es 1.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), R se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), R^1 se selecciona de:

fenilo

fenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,

benzotiazolilo,

benzotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,

quinolinilo,

quinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,

tienopiridinilo,

tienopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,

benzofuranilo,

benzofuranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,

quinazolinilo,

quinazolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,
benzoimidazolilo,
benzoimidazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,
imidazopiridinilo,
imidazopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a,
benzoisotiazolilo, y
benzoisotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^a;

donde cada R^a se selecciona independientemente de:

fluoro,
cloro,
bromo,
$-CH_3$,
$-CH_2CH_3$,
$-OCH_3$,
$-OCF_3$, y
$-OCHF_2$.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), R^2 se selecciona de: O y S, adecuadamente O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (I), R^3 se selecciona de:

ciclohexilo,
ciclohexilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
azetidinilo,
azetidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
ciclobutanilo,
ciclobutanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
tiazolilo,
tiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
piperidinilo,
piperidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
tetrahidroquinolinilo,
tetrahidroquinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
piridinilo,
piridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
tetrahidropiranilo,
tetrahidropiranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
pirrolidinilo,
pirrolidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
espiroheptanilo,
espiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
morfolinilo,
morfolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
azaespiroheptanilo,
azaespiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
oxazolilo,
oxazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
tiadiazolilo,
tiadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
triazolilo,
triazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
dihidroindenilo,
dihidroindenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
2-azaespiro[3.3]heptano,
2-azaespiro[3.3]heptano sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
piridazinilo,
piridazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,
pirazinilo,
pirazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,

tiofenilo

tiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,

tetrahidrotiofenilo

tetrahidrotiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b,

furanilo, y

furanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^b;

donde cada R^b se selecciona independientemente de:

$-C(OH)(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_3$,

-OH

ciano,

$-OCH_2CH(OH)$ciclopropilo,

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$ciclopropilo,

$-CH_2OH$,

$-NH_2$,

$-CH_2CHF_2$,

$-C(CH_3)_3$,

$-NHCH(CF_3)CH_2OH$,

$-CH(CH_3)CHF_2$,

$-NHCH(CH_3)CHF_2$,

oxo,

$-CH(CH_3)OH$,

-CH(OH)ciclopropilo,

$-C(CH_3)(CF_3)OH$,

$-C(O)OCH_2CH_3$,

-C(O)ciclopropilo,

$-OCH_2C(OH)(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_3$,

$-OCH_2CH_2OCH_3$,

$-C(NHCH_3)$Nciano,

$-NHC(O)OC(CH_{3)3}$,

-NHC(O)NHciclohexilo,

NHpirimidinilo,

-$CH(CH_3)CF_3$,

-$C(O)OCH_2$fenilo

-C(O)NHtetrahidropirano,

-CH_2CF_3,

-$C(O)OCH_3$,

-$C(O)OC(CH_3)_3$,

-$S(O)_2CH_3$,

ciclopropilo,

-OCH_3,

-CH_2(cloro-metoxifenilo),

-$C(O)N(CH_3)_2$,

-$NHCH(CF_3)CH_3$,

-$NHC(CH_3)(OH)CHF_2$,

-$C(O)NH_2$,

-C(O)OH,

-$C(O)NH(CH_3)$,

-$CH(CH_3)_2$,

-CF_3,

-$C(CH_2)CH_3$,

-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$,

-$C(O)CH_2CH_3$,

fluoro,

-$CH_2C(O)CH_2CH_3$,

-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$,

tiazolilo,

tiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,

pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,

piridinilo,

piridinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,

azetidinilo,

azetidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,

oxazolilo,
oxazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
isotiazolidinilo,
isotiazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
imidazolidinilo,
imidazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
oxooxazolidinilo,
oxooxazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
morfolinilo,
morfolinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
pirazinilo,
pirazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
piridazinilo,
piridazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
pirazolilo,
pirazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^f,
tiofenilo y
tiofenilo sustituido 1 o 2 veces con R^f; y

cada R^f se selecciona independientemente de:

ciano,
$-C(NH)OCH_3$,
$-C(O)NH_2$,
fluoro,
cloro,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHCH_3$,
$-CH_3$,
$-C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH_3$,

-C(O)OCH_2CH_3,

-C(OH)$(CH_3)_2$,

-$NHCH(CH_3)_2$,

-$NHCH_2CH_2OCH_3$,

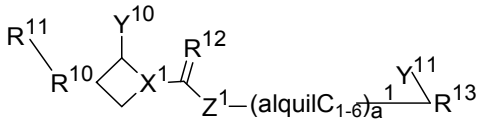
-$N(CH_3)_2$,

oxo,

-OCH_3, y

-$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Están incluidos en los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, compuestos de fórmula (II):



(II)

en donde:

X^1 se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y^{10} se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^{11} está ausente o es CH_3;

Z^1 es NH u O;

a^1 es 0 o 1;

R^{10} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^{11} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1};

R^{12} se selecciona de: O y S;

R^{13} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1};

cada R^{a1} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-4},

alquilo C_{1-4} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, oxo, y -COOH,

-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, oxo, y -COOH, y

-C(O)O-alquiloC_{1-3};

cada R^{b1} se selecciona independientemente de:

ciano,

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-6},

R^{e1},

-O-alquilo C_{1-6},

$-OR^{e1}$,

oxo,

hidroxilo,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con R^{f1},

amino,

$-NHR^{x10}$,

donde R^{x10} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6} sustituido

con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro, oxo, and -OH, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro, oxo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -COOH, $-NH_2$, -NHcicloalquilo, y –CN,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{f1},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con R^{f1},

$-SO_2H$, y

$-SO_2$-alquilo C_{1-6};

cada R^{f1} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-6},

R^{e1},

oxo,

-OH,

amino,

$-NHR^{x11}$,

donde R^{x11} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

$-NR^{x12}R^{x13}$,

donde R^{x12} y R^{x13} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, y -COOH,

nitro, y

ciano; y

cada R^{e1} se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y fenilo

oxo,

=N,

hidroxilo,

amino,

$-NHR^{xx10}$, o $=NR^{xx10}$,

donde R^{xx10} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilo C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, -O-alquilo C_{1-5}, -O-alquilo C_{1-5} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro,

$-NR^{xx11}R^{xx12}$,

donde R^{xx11} y R^{xx12} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, y -OH,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx13},

donde R^{xx13} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, -O-alquilo C_{1-3}, y -O-alquilo C_{1-6}

sustituido de 1 a 6 veces con fluoro,

cicloalquilo, y

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx14},

donde R^{xx14} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, -O-alquilo C_{1-5};

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), X^1 se selecciona de: carbono y nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), X^1 es nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), X^1 es carbono.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Y^{10} se selecciona independientemente de: hidrógeno y CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Y^{11} está ausente o es CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Y^{10} es hidrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Y^{11} está ausente.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Z^1 es NH u O. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Z^1 es NH. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), Z^1 es O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), a^1 es 0 o 1. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), a^1 es 0. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), a^1 es 1.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), R^{10} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), R^{11} se selecciona de:

fenilo

fenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

benzotiazolilo,

benzotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

quinolinilo,

quinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

tienopiridinilo,

tienopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

benzofuranilo,

benzofuranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

quinazolinilo,
quinazolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},
benzoimidazolilo,
benzoimidazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},
imidazopiridinilo,
imidazopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},
benzoisotiazolilo, y
benzoisotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1};

donde cada R^{a1} se selecciona independientemente de:

fluoro,
cloro,
bromo,
$-CH_3$,
$-CH_2CH_3$,
$-OCH_3$,
$-OCF_3$, y
$-OCHF_2$.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), R^{12} se selecciona de: O y S, adecuadamente O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (II), R^{13} se selecciona de:

ciclohexilo,
ciclohexilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
azetidinilo,
azetidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
ciclobutanilo,
ciclobutanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
tiazolilo,
tiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
piperidinilo,
piperidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

pirimidinilo,
pirimidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
tetrahidroquinolinilo,
tetrahidroquinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
piridinilo,
piridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
tetrahidropiranilo,
tetrahidropiranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
pirrolidinilo,
pirrolidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
espiroheptanilo,
espiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
azaespiroheptanilo,
azaespiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
oxazolilo,
oxazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
tiadiazolilo,
tiadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
triazolilo,
triazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
dihidroindenilo,
dihidroindenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
2-azaespiro[3.3]heptano,
2-azaespiro[3.3]heptano sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},
pirazinilo,

pirazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

tiofenilo

tiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

tetrahidrotiofenilo

tetrahidrotiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

furanilo, y

furanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1};

donde cada R^{b1} se selecciona independientemente de:

$-C(OH)(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_3$,

-OH

ciano,

$-OCH_2CH(OH)$ciclopropilo,

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$ciclopropilo,

$-CH_2OH$,

$-NH_2$,

$-CH_2CHF_2$,

$-C(CH_3)_3$,

$-NHCH(CF_3)CH_2OH$,

$-CH(CH_3)CHF_2$,

$-NHCH(CH_3)CHF_2$,

oxo,

$-CH(CH_3)OH$,

-CH(OH)ciclopropilo,

$-C(CH_3)(CF_3)OH$,

$-C(O)OCH_2CH_3$,

-C(O)ciclopropilo,

$-OCH_2C(OH)(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_3$,

$-OCH_2CH_2OCH_3$,

$-C(NHCH_3)$Nciano,

$-NHC(O)OC(CH_{3)3}$,

-NHC(O)NHciclohexilo,
NHpirimidinilo,
-$CH(CH_3)CF_3$,
-$C(O)OCH_2$fenilo
-C(O)NHtetrahidropirano,
-CH_2CF_3,
-$C(O)OCH_3$,
-$C(O)OC(CH_3)_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
ciclopropilo,
-OCH_3,
-CH_2(cloro-metoxifenilo),
-$C(O)N(CH_3)_2$,
-$NHCH(CF_3)CH_3$,
-$NHC(CH_3)(OH)CHF_2$,
-$C(O)NH_2$,
-C(O)OH,
-$C(O)NH(CH_3)$,
-$CH(CH_3)_2$,
-CF_3,
-$C(CH_2)CH_3$,
-$CH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$C(O)CH_2CH_3$,
fluoro,
-$CH_2C(O)CH_2CH_3$,
-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$,
tiazolilo,
tiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
pirimidinilo,
pirimidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
piridinilo,
piridinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
azetidinilo,

azetidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
oxazolilo,
oxazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
isotiazolidinilo,
isotiazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
imidazolidinilo,
imidazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
oxooxazolidinilo,
oxooxazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
pirazolilo,
pirazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1},
tiofenilo y
tiofenilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f1}; y

cada R^{f1} se selecciona independientemente de:

ciano,
$-C(NH)OCH_3$,
$-C(O)NH_2$,
fluoro,
cloro,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHCH_3$,
$-CH_3$,
$-C(O)OCH_3$,

-$C(O)CH_3$,

-$C(O)OCH_2CH_3$,

-$C(OH)(CH_3)_2$,

-$NHCH(CH_3)_2$,

-$NHCH_2CH_2OCH_3$,

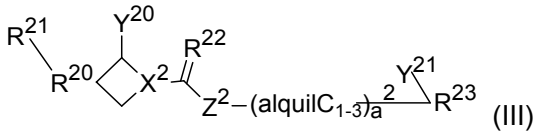
-$N(CH_3)_2$,

oxo,

-OCH_3, y

-$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Están incluidos en compuestos de la presente invención de fórmula (I) los compuestos de fórmula (III):



(III)

en donde:

X^2 se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y^{20} se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^{21} está ausente o es CH_3;

Z^2 es NH u O;

a^2 es 0 o 1;

R^{20} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^{21} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2};

R^{22} se selecciona de: O y S;

R^{23} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

bicicloheteroarilo, and

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2};

cada R^{a2} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-3},

alquilo C_{1-3} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro,

-O-alquilo C_{1-4}, and

--O-alquilo C_{1-4} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro;

cada R^{b2} se selecciona independientemente de:

ciano,

alquilo C_{1-6},

R^{e2},

-O-alquilo C_{1-4},

$-OR^{e2}$,

oxo,

hidroxilo,

cicloalquilo,

amino,

$-NHR^{x20}$,

donde R^{x20} se selecciona de heteroarilo,

-O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}sustituido de 1 a 4 veces con fluoro, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con

de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro, oxo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, $-NH_2$, y -NHcicloalquilo,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{f2},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 3 veces con R^{f2},

-SO_2H, y

-SO_2-alquilo C_{1-6};

cada R^{f2} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-4},

R^{e2},

oxo,

amino,

-NHR^{x21},

donde R^{x21} se selecciona de alquilo C_{1-4}, y alquilo C_{1-4} sustituido con -O-alquilo C_{1-6},

-$NR^{x22}R^{x23}$,

donde R^{x22} y R^{x23} se selecciona cada uno independientemente de: alquilo C_{1-4}, y alquilo C_{1-6} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro, y ciano; y

cada R^{e2} se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-4} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro,

-O-alquilo C_{1-4},

-O-alquilo C_{1-4} sustituido con fenilo

oxo,

=N,

hidroxilo,

amino,

-NHR^{xx20}, o =NR^{xx20},

donde R^{xx20} se selecciona de ciano, alquilo C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} con -O-alquilo C_{1-5},

-$NR^{xx21}R^{xx22}$,

donde R^{xx21} y R^{xx22} se selecciona cada uno independientemente de: C_{1-4} alquilo,

arilo,

arilo sustituido con -O-alquilo C_{1-3}, y

cicloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), X^2 se selecciona de: carbono y nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), X^2 es nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), X^2 es carbono.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Y^{20} se selecciona independientemente de: hidrógeno y CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Y^{21} está ausente o CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Y^{20} es hidrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Y^{21} está ausente.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Z^2 es NH u O. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Z^2 es NH. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), Z^2 es O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), a^2 es 0 o 1. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), a^2 es 0. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), a^2 es 1.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), R^{00} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), R^{21} se selecciona de:

fenilo

fenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

benzotiazolilo,

benzotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

quinolinilo,

quinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

tienopiridinilo,

tienopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

benzofuranilo,

benzofuranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

quinazolinilo,

quinazolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

benzoimidazolilo,

benzoimidazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

imidazopiridinilo,

imidazopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},
benzoisotiazolilo, y
benzoisotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2};

donde cada R^{a2} se selecciona independientemente de:

fluoro,
cloro,
bromo,
$-CH_3$,
$-CH_2CH_3$,
$-OCH_3$,
$-OCF_3$, y
$-OCHF_2$.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), R^{22} se selecciona de: O y S, adecuadamente O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (III), R^{23} se selecciona de:

ciclohexilo,
ciclohexilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
azetidinilo,
azetidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
ciclobutanilo,
ciclobutanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tiazolilo,
tiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
piperidinilo,
piperidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
pirimidinilo,
pirimidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tetrahidroquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
piridinilo,
piridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tetrahidropiranilo,
tetrahidropiranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
pirrolidinilo,
pirrolidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
espiroheptanilo,
espiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
azaespiroheptanilo,
azaespiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
oxazolilo,
oxazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tiadiazolilo,
tiadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
triazolilo,
triazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
dihidroindenilo,
dihidroindenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
2-azaespiro[3.3]heptano,
2-azaespiro[3.3]heptano sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tiofenilo
tiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},
tetrahidrotiofenilo
tetrahidrotiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

furanilo, y

furanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2};

donde cada R^{b2} se selecciona independientemente de:

$-C(OH)(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_3$,

$-CH_3$,

-OH

ciano,

$-OCH_2CH(OH)$ciclopropilo,

$-OCH_2C(CH_3)(OH)$ciclopropilo,

$-CH_2OH$,

$-NH_2$,

$-CH_2CHF_2$,

$-C(CH_3)_3$,

$-NHCH(CF_3)CH_2OH$,

$-CH(CH_3)CHF_2$,

$-NHCH(CH_3)CHF_2$,

oxo,

$-CH(CH_3)OH$,

-CH(OH)ciclopropilo,

$-C(CH_3)(CF_3)OH$,

$-C(O)OCH_2CH_3$,

-C(O)ciclopropilo,

$-OCH_2C(OH)(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_3$,

$-OCH_2CH_2OCH_3$,

$-C(NHCH_3)$Nciano,

$-NHC(O)OC(CH_{3)3}$,

-NHC(O)NHciclohexilo,

NHpirimidinilo,

$-CH(CH_3)CF_3$,

$-C(O)OCH_2$fenilo

-C(O)NHtetrahidropirano,

$-CH_2CF_3$,

$-C(O)OCH_3$,

$-C(O)OC(CH_3)_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

ciclopropilo,

$-OCH_3$,

$-CH_2$(cloro-metoxifenilo),

$-C(O)N(CH_3)_2$,

$-NHCH(CF_3)CH_3$,

$-NHC(CH_3)(OH)CHF_2$,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)OH$,

$-C(O)NH(CH_3)$,

$-CH(CH_3)_2$,

$-CF_3$,

$-C(CH_2)CH_3$,

$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_2CH_3$,

fluoro,

$-CH_2C(O)CH_2CH_3$,

$-CH_2C(O)OCH_2CH_3$,

tiazolilo,

tiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},

pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},

piridinilo,

piridinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},

azetidinilo,

azetidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},

oxazolilo,

oxazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},

oxadiazolilo,

oxadiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},

isotiazolidinilo,
isotiazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
imidazolidinilo,
imidazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
oxooxazolidinilo,
oxooxazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
pirazolilo,
pirazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2},
tiofenilo and
tiofenilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f2}; y

cada R^{f2} se selecciona independientemente de:

ciano,
$-C(NH)OCH_3$,
$-C(O)NH_2$,
fluoro,
cloro,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHCH_3$,
$-CH_3$,
$-C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-C(O)OCH_2CH_3$,
$-C(OH)(CH_3)_2$,
$-NHCH(CH_3)_2$,
$-NHCH_2CH_2OCH_3$,

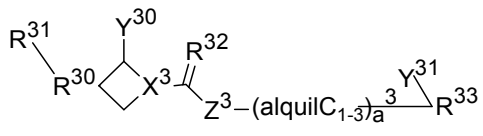
-$N(CH_3)_2$,

oxo,

-OCH_3, y

-$C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Están incluidos en los compuestos de la presente invención de fórmula (I) los compuestos de fórmula (IV):



(IV)

en donde:

X^3 se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y^{30} se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^{31} está ausente o CH_3;

Z^3 es NH u O;

a^3 es 0 o 1;

R^{30} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^{31} se selecciona de:

fenilo

fenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzotiazolilo,

benzotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

quinolinilo,

quinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

tienopiridinilo,

tienopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzofuranilo,

benzofuranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

quinazolinilo,

quinazolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzoimidazolilo,

benzoimidazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

imidazopiridinilo,

imidazopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzoisotiazolilo, y

benzoisotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3};

R^{32} se selecciona de: O y S;

R^{33} se selecciona de:

ciclohexilo,

ciclohexilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

tetrazolilo,

tetrazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

azetidinilo,

azetidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

ciclobutanilo,

ciclobutanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

tiazolilo,

tiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

oxadiazolilo,

oxadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

piperidinilo,

piperidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

indolinilo,

indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

tetrahidroquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

piridinilo,

piridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

tetrahidropiranilo,

tetrahidropiranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

pirrolidinilo,

pirrolidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

espiroheptanilo,

espiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

morfolinilo,

morfolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
azaespiroheptanilo,
azaespiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
oxazolilo,
oxazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiadiazolilo,
tiadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
triazolilo,
triazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
dihidroindenilo,
dihidroindenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
2-azaespiro[3.3]heptano,
2-azaespiro[3.3]heptano sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiofenilo
tiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidrotiofenilo
tetrahidrotiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
furanilo, y
furanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3};

cada R^{a3} se selecciona independientemente de:

fluoro,
cloro,
bromo,
$-CH_3$,
$-CH_2CH_3$,
$-OCH_3$,
$-OCF_3$, y
$-OCHF_2$;

cada R^{b3} se selecciona independientemente de:

-$C(OH)(CH_3)_2$,

-$CH_2CH_2CH_2CH_3$,

-CH_3,

-OH

ciano,

-$OCH_2CH(OH)$ciclopropilo,

-$OCH_2C(CH_3)(OH)$ciclopropilo,

-CH_2OH,

-NH_2,

-CH_2CHF_2,

-$C(CH_3)_3$,

-$NHCH(CF_3)CH_2OH$,

-$CH(CH_3)CHF_2$,

-$NHCH(CH_3)CHF_2$,

oxo,

-$CH(CH_3)OH$,

-CH(OH)ciclopropilo,

-$C(CH_3)(CF_3)OH$,

-$C(O)OCH_2CH_3$,

-C(O)ciclopropilo,

-$OCH_2C(OH)(CH_3)_2$,

-$C(O)CH_3$,

-$OCH_2CH_2OCH_3$,

-$C(NHCH_3)$Nciano,

-$NHC(O)OC(CH_{3)3}$,

-NHC(O)NHciclohexilo,

NHpirimidinilo,

-$CH(CH_3)CF_3$,

-$C(O)OCH_2$fenilo

-C(O)NHtetrahidropirano,

-CH_2CF_3,

-$C(O)OCH_3$,

-C(O)OC(CH$_3$)$_3$,

-S(O)$_2$CH$_3$,

ciclopropilo,

-OCH$_3$,

-CH$_2$(cloro-metoxifenilo),

-C(O)N(CH$_3$)$_2$,

-NHCH(CF$_3$)CH$_3$,

-NHC(CH$_3$)(OH)CHF$_2$,

-C(O)NH$_2$,

-C(O)OH,

-C(O)NH(CH$_3$),

-CH(CH$_3$)$_2$,

-CF$_3$,

-C(CH$_2$)CH$_3$,

-CH$_2$C(OH)(CH$_3$)$_2$,

-C(O)CH$_2$CH$_3$,

fluoro,

-CH$_2$C(O)CH$_2$CH$_3$,

-CH$_2$C(O)OCH$_2$CH$_3$,

tiazolilo,

tiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

piridinilo,

piridinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

azetidinilo,

azetidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxazolilo,

oxazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxadiazolilo,

oxadiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

isotiazolidinilo,

isotiazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

imidazolidinilo,

imidazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxooxazolidinilo,

oxooxazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

morfolinilo,

morfolinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

tetrazolilo,

tetrazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

pirazinilo,

pirazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

piridazinilo,

piridazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

pirazolilo,

pirazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

tiofenilo y

tiofenilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3}; y

cada R^{f3} se selecciona independientemente de:

ciano,

$-C(NH)OCH_3$,

$-C(O)NH_2$,

fluoro,

cloro,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)NHCH_3$,

$-CH_3$,

$-C(O)OCH_3$,

$-C(O)CH_3$,

$-C(O)OCH_2CH_3$,

$-C(OH)(CH_3)_2$,

$-NHCH(CH_3)_2$,

$-NHCH_2CH_2OCH_3$,

$-N(CH_3)_2$,

oxo,

$-OCH_3$, y

$-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), X^3 se selecciona de: carbono y nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), X^3 es nitrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), X^3 es carbono.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Y^{30} se selecciona independientemente de: hidrógeno y CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Y^{31} está ausente o es CH_3. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Y^{30} es hidrógeno. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Y^{31} está ausente.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Z^3 es NH u O. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Z^3 es NH. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), Z^3 es O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), a^3 es 0 o 1. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), a^3 es 0. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), a^3 es 1.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), R^{30} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), R^{31} se selecciona de:

fenilo

fenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzotiazolilo,

benzotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

quinolinilo,

quinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

tienopiridinilo,

tienopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzofuranilo,

benzofuranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

quinazolinilo,

quinazolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzoimidazolilo,

benzoimidazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

imidazopiridinilo,

imidazopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},
benzoisotiazolilo, y
benzoisotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3};

donde cada R^{a3} se selecciona independientemente de:

fluoro,
cloro,
bromo,
$-CH_3$,
$-CH_2CH_3$,
$-OCH_3$,
$-OCF_3$, y
$-OCHF_2$.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), R^{32} se selecciona de: O y S, adecuadamente O.

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (IV), R^{33} se selecciona de:

ciclohexilo,
ciclohexilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
azetidinilo,
azetidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
ciclobutanilo,
ciclobutanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiazolilo,
tiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piperidinilo,
piperidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirimidinilo,
pirimidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidroquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piridinilo,
piridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidropiranilo,
tetrahidropiranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirrolidinilo,
pirrolidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
espiroheptanilo,
espiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
azaespiroheptanilo,
azaespiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
oxazolilo,
oxazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiadiazolilo,
tiadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
triazolilo,
triazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
dihidroindenilo,
dihidroindenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
2-azaespiro[3.3]heptano,
2-azaespiro[3.3]heptano sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiofenilo
tiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidrotiofenilo
tetrahidrotiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

furanilo, y

furanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3};

donde cada R^{b3} se selecciona independientemente de:

-$C(OH)(CH_3)_2$,

-$CH_2CH_2CH_2CH_3$,

-CH_3,

-OH

ciano,

-$OCH_2CH(OH)$ciclopropilo,

-$OCH_2C(CH_3)(OH)$ciclopropilo,

-CH_2OH,

-NH_2,

-CH_2CHF_2,

-$C(CH_3)_3$,

-$NHCH(CF_3)CH_2OH$,

-$CH(CH_3)CHF_2$,

-$NHCH(CH_3)CHF_2$,

oxo,

-$CH(CH_3)OH$,

-CH(OH)ciclopropilo,

-$C(CH_3)(CF_3)OH$,

-$C(O)OCH_2CH_3$,

-C(O)ciclopropilo,

-$OCH_2C(OH)(CH_3)_2$,

-$C(O)CH_3$,

-$OCH_2CH_2OCH_3$,

-$C(NHCH_3)$Nciano,

-$NHC(O)OC(CH_{3)3}$,

-NHC(O)NHciclohexilo,

NHpirimidinilo,

-$CH(CH_3)CF_3$,

-$C(O)OCH_2$fenilo

-C(O)NHtetrahidropirano,

$-CH_2CF_3$,

$-C(O)OCH_3$,

$-C(O)OC(CH_3)_3$,

$-S(O)_2CH_3$,

ciclopropilo,

$-OCH_3$,

$-CH_2$(cloro-metoxifenilo),

$-C(O)N(CH_3)_2$,

$-NHCH(CF_3)CH_3$,

$-NHC(CH_3)(OH)CHF_2$,

$-C(O)NH_2$,

$-C(O)OH$,

$-C(O)NH(CH_3)$,

$-CH(CH_3)_2$,

$-CF_3$,

$-C(CH_2)CH_3$,

$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_2CH_3$,

fluoro,

$-CH_2C(O)CH_2CH_3$,

$-CH_2C(O)OCH_2CH_3$,

tiazolilo,

tiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

piridinilo,

piridinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

azetidinilo,

azetidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxazolilo,

oxazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxadiazolilo,

oxadiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

isotiazolidinilo,
isotiazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
imidazolidinilo,
imidazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
oxooxazolidinilo,
oxooxazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
tetrazolilo,
tetrazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
pirazolilo,
pirazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
tiofenilo and
tiofenilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3}; y

cada R^{f3} se selecciona independientemente de:

ciano,
$-C(NH)OCH_3$,
$-C(O)NH_2$,
fluoro,
cloro,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHCH_3$,
$-CH_3$,
$-C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-C(O)OCH_2CH_3$,
$-C(OH)(CH_3)_2$,
$-NHCH(CH_3)_2$,
$-NHCH_2CH_2OCH_3$,

$-N(CH_3)_2$,

oxo,

$-OCH_3$, y

$-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Están incluidos en los compuestos de la presente invención de fórmula (I):

3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo;

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-(2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-il)metil3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato;

(*trans*)-(2-Aminotiazol-4-il)metil3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(2,2-Difluoroetil)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(*terc*-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(pirimidin-5-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(2-oxoindolin-1-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(*trans*)-4-(1-hidroxietil)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(Ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo;

(*trans*)-*N*-(4-(Ciclopropanecarbonil)tiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

6-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)nicotinamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

6-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)-*N*-metilnicotinamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-7-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-7-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-

il)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de metilo;

Racémico (*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Acetiloxazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-5-carboxilato de etilo;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-ciclohexilazetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-((E)-*N'*-ciano-*N*-metilcarbamimidoil)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

((trans)-3-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-3-(3-ciclohexilureido)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

Racémico *N*-(1-Acetilpiperidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

Racémico 3-(3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de metilo;

Racémico 2-((3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de metilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carbotioamida;

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(metilsulfonil)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(S)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-oxopirrolidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

6-(3-((*trans*)-3-(6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)nicotinamida;

1-Óxido de 2-(3-((*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)-5-metilpiridina;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-

il)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

Racémico (*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-N-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

N-(1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-ciclopropiltiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

Racémico *N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

Racémico 3-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

Racémico (*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(indolin-1-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(2-(4-Cianopiridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(3-oxomorfolino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(3-Cloro-4-metoxibencil)piperidin-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)-*N*,*N*-dimetiloxazol-4-carboxamida;

(*trans*)-*N*-(6-Cianopiridin-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexanecarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxilato de etilo;

N,*N*-Dimetil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4,5-Dimetiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

5-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo;

(*trans*)-*N*-(5-Metiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(*terc*-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(6-Metilpiridin-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(Piridin-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

trans-3-(8-Quinoliniloxi)-*N*-1,3-tiazol-2-ilciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

trans-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-*N*-(5-Cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-5-carboxamida;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo;

Ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico;

(*trans*)-*N*-(4-(Ciclopropanecarbonil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-((*trans*)-6-(2-Hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

N-Metil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

N,*N*-Dimetil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-*N*-(5-Isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(Prop-1-en-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Isopropiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(Oxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-*N*-(5-(Hidroximetil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(*terc*-Butil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-*N*-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(Hidroximetil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-ilamino)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(tieno[3,2-b]piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((5-Fluorobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Bromofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2,5-Difluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-Cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(6-propionilespiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

N-(2-Etoxietil)-6-(3-((*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)piridazine-3-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-

il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-morfolinofenil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(3-morfolinofenil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tiofen-3-ilmetil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-ciclohexilciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((5-metilfuran-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico 3-(Fluoro(quinolin-8-il)metil)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-

il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(2;5-Diclorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-cianotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(2-((*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-il)acetato de etilo;

2-(5-((trans)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((2;3-Dihidrobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((3-Bromobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-((3-metilbenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Cloro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-

il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)fenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-Clorofenoxi)-*N*-((t*rans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3,5-Difluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Etilfenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

Racémico (*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((1H-Benzo[d]imidazol-4-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido di-trifluoroacético;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]isotiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(trans)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(2S,3S)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

(2R,3R)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(metilsulfonil)fenil)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(6-metilpirimidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-morfolinofenil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-morfolinofenil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(pirimidin-2-ilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida;

(3-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de etilo;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)ciclobutano-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

4-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo;

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

4-((1-(((trans)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutano-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-N-(5-(Etoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida; and

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Realmente, en algunas realizaciones de la invención, se pueden preferir sales que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) frente a los respectivos compuestos libres o que no están en forma de sal. Por consiguiente, la invención se dirige además a sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I)

Las sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la invención, las preparan fácilmente los expertos en la técnica.

Las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente representativas incluyen, pero no se limitan a 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bisulfato, bitartrato, butirato, edetato de calcio, canforato, canforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-dihidroxibenzoato, disuccinato, dodecilsulfato (estolato), edetato (etilendiaminatetraacetato), estolato (lauril-sulfato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hexilresorcinato, hipurato, hidrabamina (*N*,*N*′-di(dehidroabietil)-etilendiamina), hidrobromuro, hidrocloruro, hidroyoduro, hidroxinaftoato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, *p*-aminobencenosulfonato, *p*-aminosaliciclato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persulfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), piroglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato (8-cloroteofilinato), tiocianato, trietyoduro, undecanoato, undecilenato, y valerato.

Las sales de adición de base aceptables farmacéuticamente representativas incluyen, pero no se limitan a aluminio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (*N*-bencilfenetilamina), benzatina (*N*,*N'*-dibenciletilendiamina), *bis*-(2-hidroxietil)amina, bismuto, calcio, cloroprocaína, colina, clemizol (1-*p*-clorobencil-2-pirrolidina-1'-ilmetilbencimidazol), ciclohexilamina, dibenciletilendiamina, dietilamina, dietiltriamina, dimetilamina, dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilendiamina, L-histidina, hierro, isoquinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (*N*-metilglucamina), piperazina, piperidina, potasio, procaína, quinina, quinolina, sodio, estroncio, *t*-butilamina, y zinc.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centro asimétricos (también denominados un centro quiral), y por lo tanto, pueden existir como enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras individuales, o como mezclas de las mismas. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Donde la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, no se especifica, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden contener dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Donde la estereoquímica de un centro geométrico presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, no se especifica, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z) y todas las mezclas de los mismos. Igualmente, también están incluidas todas las formas tautómeras en la fórmula (I), existan dichos tautómeros en equilibrio o bien predominantemente en una forma.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en donde las moléculas de solvato se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas.

El experto en la técnica apreciará que en algunos compuestos de fórmula (I) o sales, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables que existen en forma cristalina, incluyendo sus diferentes solvatos, puede existir polimorfismo (es decir, la capacidad de darse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas típicamente se conocen como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X de polvo, que se pueden usar para la identificación. El experto en la técnica apreciarán que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones o reactivos de reacción, usados para hacer el compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo en algunas condiciones. Por consiguiente los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en una sola forma cristalina o en diferentes formas polimórficas.

Como se usa en la presente memoria, cuando se hace referencia a la fórmula (I), se apreciará que también se hace referencia a una cualquiera de las fórmulas (II) a (IV) salvo que el contexto dicte otra cosa.

Definiciones

Se apreciará que las siguientes definiciones se aplican a cada una de las fórmulas mencionadas antes y a todos los casos de estos términos, salvo que el contexto dicte claramente otra cosa.

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada que tiene el número especificado de "átomos de carbono". Por ejemplo, alquilo C_1-C_6 se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser saturados, insaturados, lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tiene uno, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye, pero no se limita a: metilo, etilo, etileno, etinilo, propilo (n-propilo e isopropilo), buteno, butilo (n-butilo, isobutilo, y t-butilo), pentilo y hexilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en donde "alquilo" es como se define en la presente memoria. Por ejemplo, alcoxi C_1-C_4 se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxi ramificados representativos tienen uno, dos o tres ramificaciones. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi.

“Arilo” se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático. Los grupos arilo son sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos miembros del anillo, en donde al menos un sistema de anillo es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos miembros, tales como pero no limitado a: fenilo, dihidroindeno, naftaleno, tetrahidronaftaleno y bifenilo. Adecuadamente arilo es fenilo.

“Cicloalquilo”, salvo que se defina de otra forma, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonato saturado o insaturado no aromático, que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_8 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos miembro. Los ejemplos de cicloalquilo como se usa en la presente memoria incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y espiroheptano. Adecuadamente cicloalquilo incluye: biciclo[1.1.1]pentilo, cubanilo, biciclo 2.2 2 octanilo, ciclohexilo, espiroheptanilo, ciclobutanilo y ciclopropilo. Adecuadamente cicloalquilo incluye: ciclohexilo, espiroheptanilo, ciclobutanilo y ciclopropilo.

Adecuadamente “cicloalquilo”, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado saturado o insaturado no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbonos. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_7 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos miembro. Los ejemplos de cicloalquilo, como se usa en la presente memoria, incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y espiroheptanilo.

“Halógeno” se refiere a radicales fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico de 4 a 8 miembros, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono y que contiene de 1 a 4 heteroátomos, con la condición de que cuando el número de átomos de carbono es 3, el anillo aromático contiene al menos dos heteroátomos. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Heteroarilo incluye: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrahidroquinolinilo. Adecuadamente, “heteroarilo” incluye: pirazolilo, tiazolilo, y tetrahidroquinolinilo.

"Bicicloheteroarilo" se refiere a dos anillos condensados, al menos uno de los cuales es aromático, que contienen de 1 a 6 heteroátomos como átomos miembro. Los grupos bicicloheteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes

heteroátomos. Los anillos bicicloheteroarilo tienen de 6 a 11 átomos miembro. Bicicloheteroarilo incluye: 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina, 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[2,3-d]pirimidina, furo[2,3-c]piridina, furo[2,3-d]pirimidina, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, azabencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, benzoxadiazolilo, imidazotiazolilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, imidazo[4.5-c]piridina, imidazo[4.5-b]piridina, furopiridinilo y naftiridinilo.

"Heterociclo" y **"Heterocicloalquilo"** se refiere a un sistema de anillo monocíclico saturado o insaturado no aromático que contiene de 4 a 8 átomos miembro, de los cuales de 1 a 7 son átomos de carbono y de 1 a 4 son heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Heterociclo y heterocicloalquilo incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo y azetidinilo. Adecuadamente, "heterociclo" y "heterocicloalquilo" incluye: pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, piperidinilo y azetidinilo.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno.

ABREVIATURAS

Como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos, están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo en, the *Journal of the American Chemical Society* o the *Journal of Biological Chemistry*. Se usan en general las abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L salvo que se indique otra cosa. Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

Ac (acetilo);

Ac_2O (anhídrido acético);

ACN (acetonitrilo);

AIBN (azobis(isobutironitrilo));

BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo);

BMS (complejo de borano - sulfuro de dimetilo);

Bn (bencilo);

Boc (terc-Butoxicarbonilo);

Boc_2O (dicarbonato de di-*terc*-butilo);

BOP (Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio);

CAN (nitrato cérico amónico);

Cbz (benciloxicarbonilo);

CSI (isocianato de clorosulfonilo);

CsF (fluoruro de cesio);

DABCO (1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano);

DAST (Trifluoruro de (dietilamino)azufre);

DBU (1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno);

DCC (Diciclohexilcarbodiimida);

DCE (1,2-dicloroetano);

DCM (diclorometano);

DDQ (2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona);

ATP (trifosfato de adenosina);

Bis-pinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano);

BSA (albúmina de suero bovino);

C18 (se refiere a grupos alquilo de 18 carbonos en sílice en la fase estacionaria de HPLC);

CH_3CN (acetonitrilo);

Cy (ciclohexilo);

DCM (diclorometano);

DIEA (base de Hünig, *N,N*-Diisopropiletilamina, *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina);

Dioxano (1,4-dioxano);

DMAP (4-dimetilaminopiridina);

DME (1,2-dimetoxietano);

DMEDA (*N*,*N'*-dimetiletilendiamina);

DMF (*N*,*N*-dimetilformamida);

DMSO (dimetilsulfóxido);

DPPA (difenilfosforilazida);

EDC (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'etilcarbodiimida);

EDTA (ácido etilendiaminatetraacético);

EtOAc (acetato de etilo);

EtOH (etanol);

Et_2O (éter dietílico);

HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico);

HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N′,N′*-tetrametiluronio);

HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);

HOBt (1-hidroxibenzotriazol);

HOAc (ácido acético);

HPLC (cromatografía líquida de alta presión);

HMDS (hexametildisilazida);

IPA (alcohol isopropílico);

Indolina (2,3-dihidro-1*H*-indol);

KHMDS (hexametildisilazida de potasio);

LAH (hidruro de litio y aluminio);

LDA (diisopropilamida de litio);

LHMDS (hexametildisilazida de litio)

MeOH (metanol);

MTBE (éter de metilo y terc-butilo);

mCPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico);

NaHMDS (hexametildisilazida de sodio);

NBS (*N*-bromosuccinimida);

PE (éter de petróleo);

$Pd_2(dba)_3$ (Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0);

Complejo $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (complejo de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) •diclorometano);

PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio);

PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio);

RP-HPLC (cromatografía líquida de alta presión de fase inversa);

t.a. (temperatura ambiente);

Sat. (saturado)

SFC (cromatografía de fluidos supercríticos);

SGC (cromatografía de gel de sílice);

MP (material de partida);

TLC (cromatografía en capa fina);

TEA (trietilamina);

TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxilo, radical libre);

TFA (ácido trifluoroacético); y

THF (tetrahidrofurano).

Todas las referencias a éter son al éter dietílico y la salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

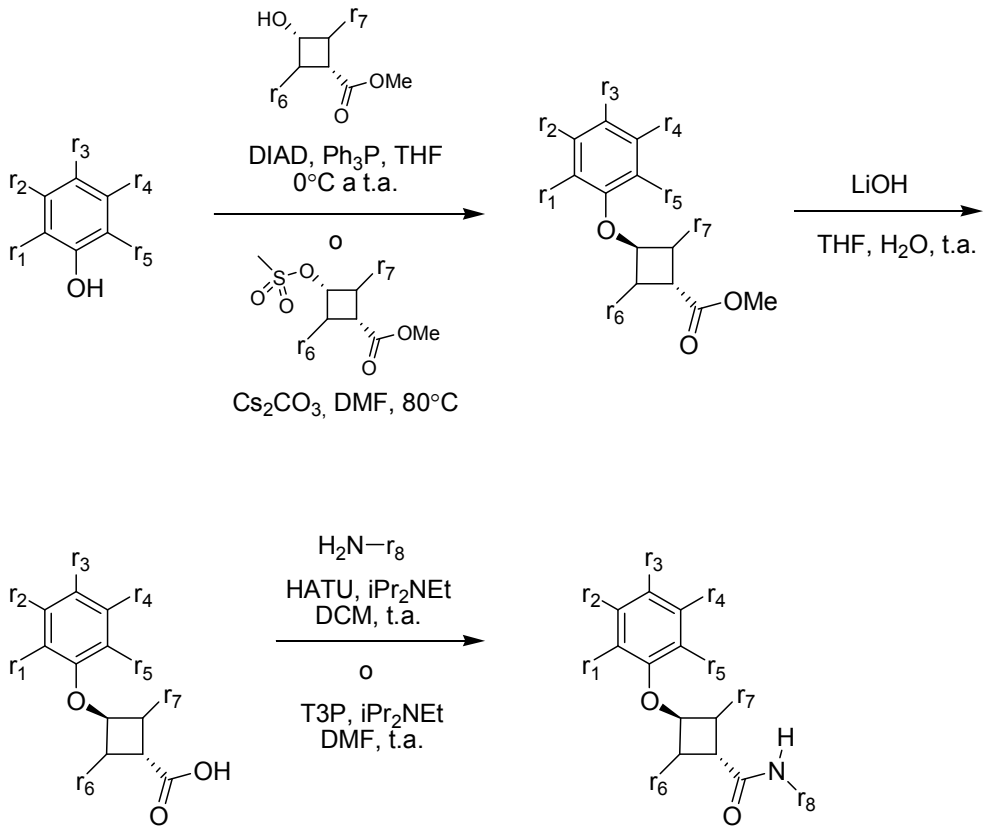
Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se preparan usando métodos de síntesis orgánica convencionales. Una ruta sintética adecuada se representa más adelante en los siguientes esquemas de reacción generales. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o son preparados fácilmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado por los expertos en la técnica.

El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado de la secuencia de reacciones para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para la protección y desprotección de diferentes sustituyentes que usan dichos grupos protectores adecuados, son bien conocidos para los expertos en la técnica; de los cuales se pueden encontrar ejemplos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (4ª ed.), John Wiley & Sons, NY (2006). En algunos casos, se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. En esas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que bien es adecuado como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Como se usa en los esquemas, los grupos “r” representan los grupos posicionales correspondientes en cualquiera de las fórmulas I a IV.

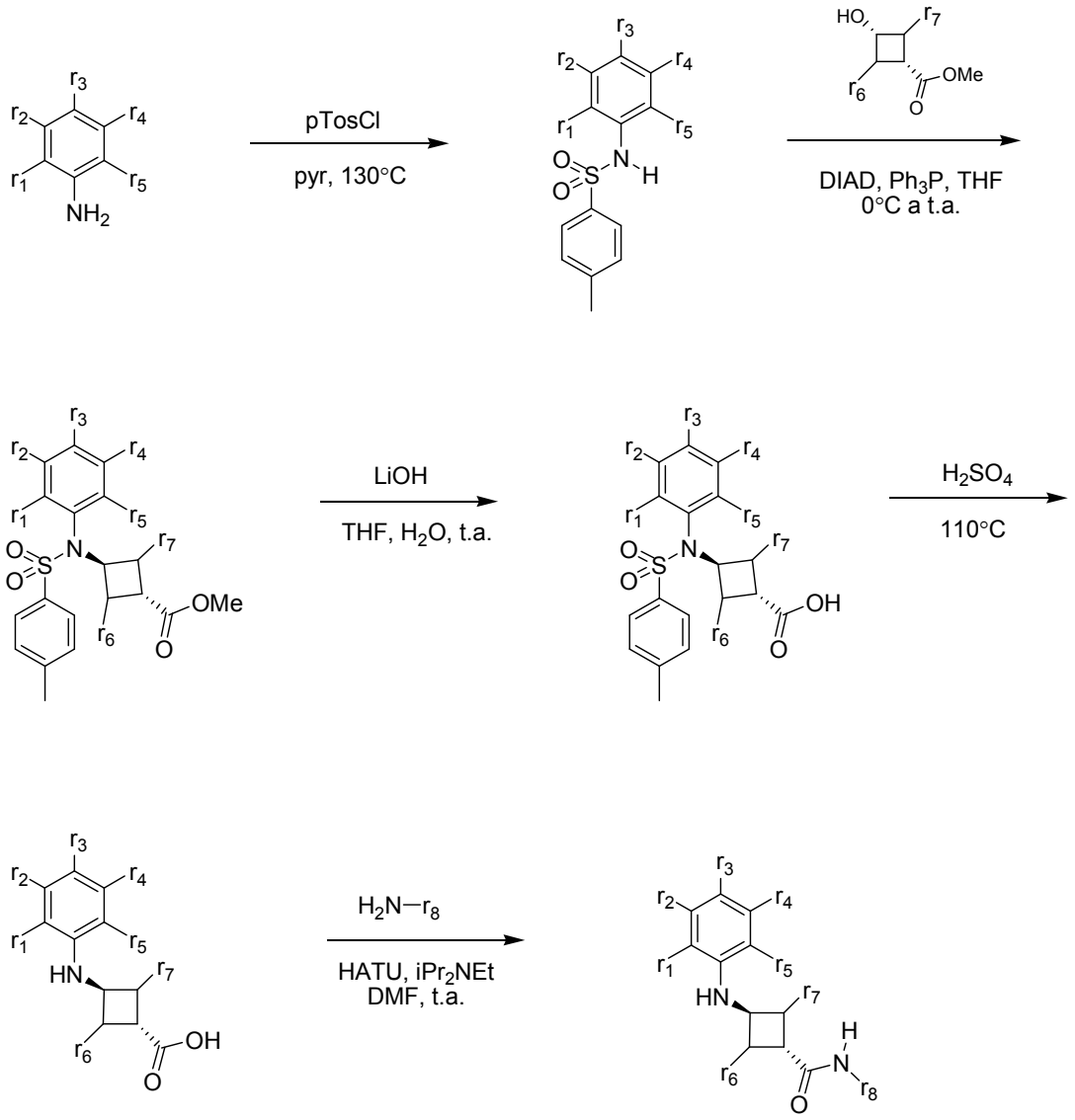
En un método de preparación, se pueden preparar ciclobutanocarboxamidas a partir de fenoles mostrados en la figura 1. Primero, el acoplamiento con (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilatos de metilo en condiciones de Mitsunobu o alquilación directa con (*trans*)-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilatos de metilo proporciona los ésteres ciclobutanocarboxílicos sustituidos. La posterior hidrólisis del éster y acoplamiento de los ácidos resultantes con aminas adecuadas da las ciclobutanocarboxamidas deseadas.

Esquema 1



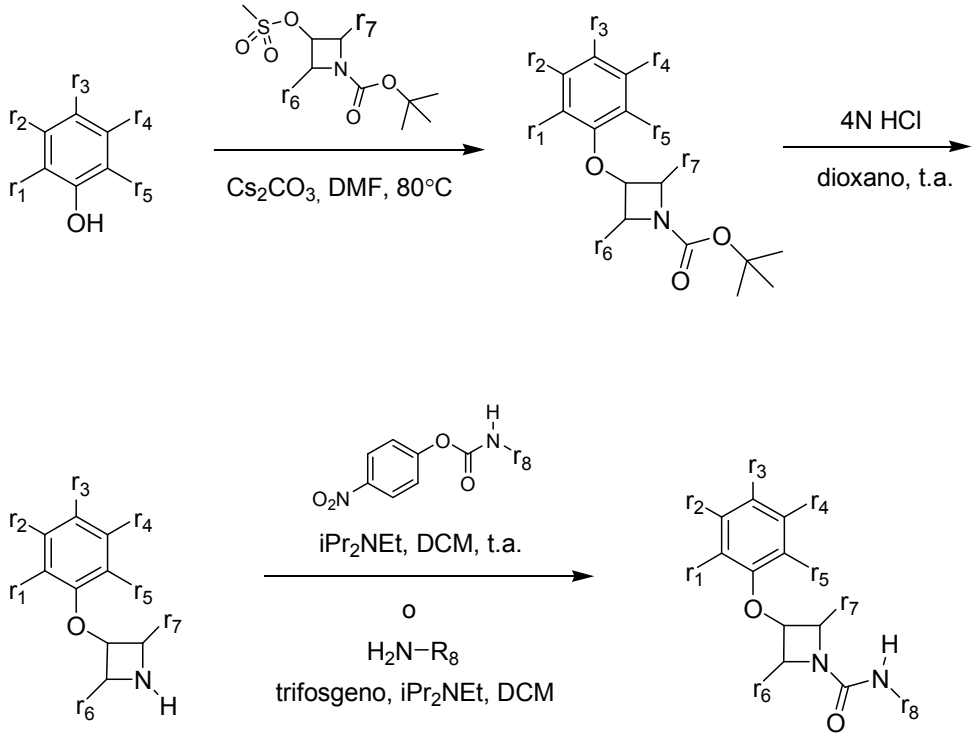
En otro método de preparación, las ciclobutanocarboxamidas se pueden preparar a partir de anilinas como se muestra en el esquema 2. La sulfonilación de anilinas adecuadas con cloruro de p-toluenosulfonilo seguido de acoplamiento de la sulfonamida con (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilatos de metilo adecuados en condiciones de Mitsunobu proporciona los ésteres ciclobutanocarboxílicos sustituidos. La posterior hidrólisis del éster seguido de escisión ácida del grupo sulfonilo proporciona los ácidos ciclobutanocarboxílicos. El acoplamiento de los ácidos carboxílicos con aminas adecuadas da las ciclobutanocarboxamidas adecuadas.

Esquema 2



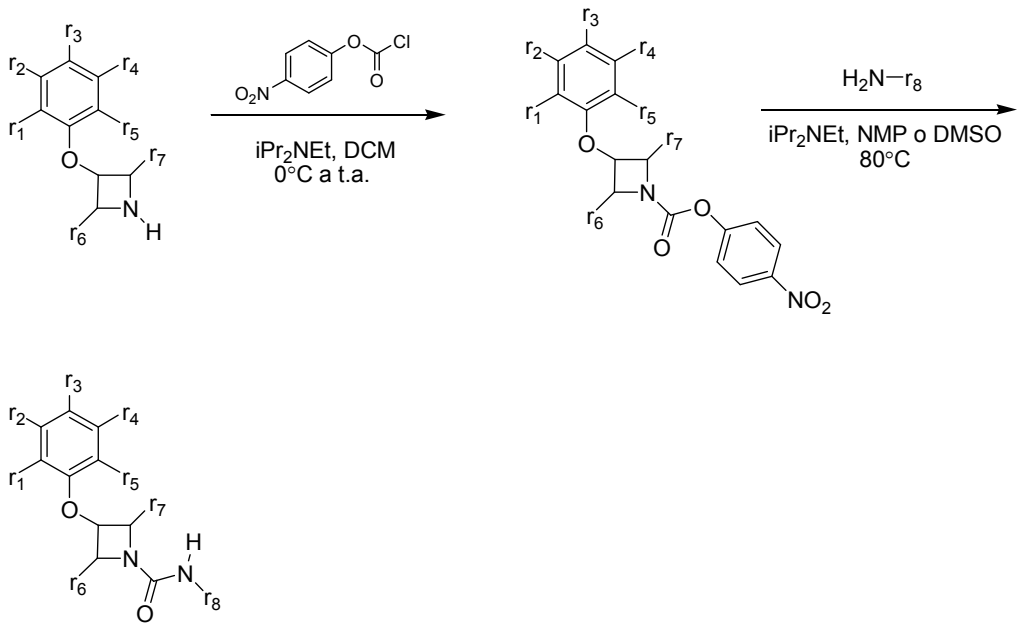
En otro método de preparación, las azetidina ureas se puede preparar a partir de fenoles como se muestra en el esquema. La alquilación de fenoles adecuados con 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilatos de *terc*-butilo adecuados seguido de la eliminación ácida del grupo protector N-Boc proporciona las azetidinas sustituidas. El acoplamiento de la azetidina con p-nitrofenilcarbamatos obtenidos de aminas adecuadas da las azetidina ureas deseadas. Alternativamente, el acoplamiento de la azetidina con aminas adecuadas y trifosgeno da las azetidina ureas deseadas.

Esquema 3



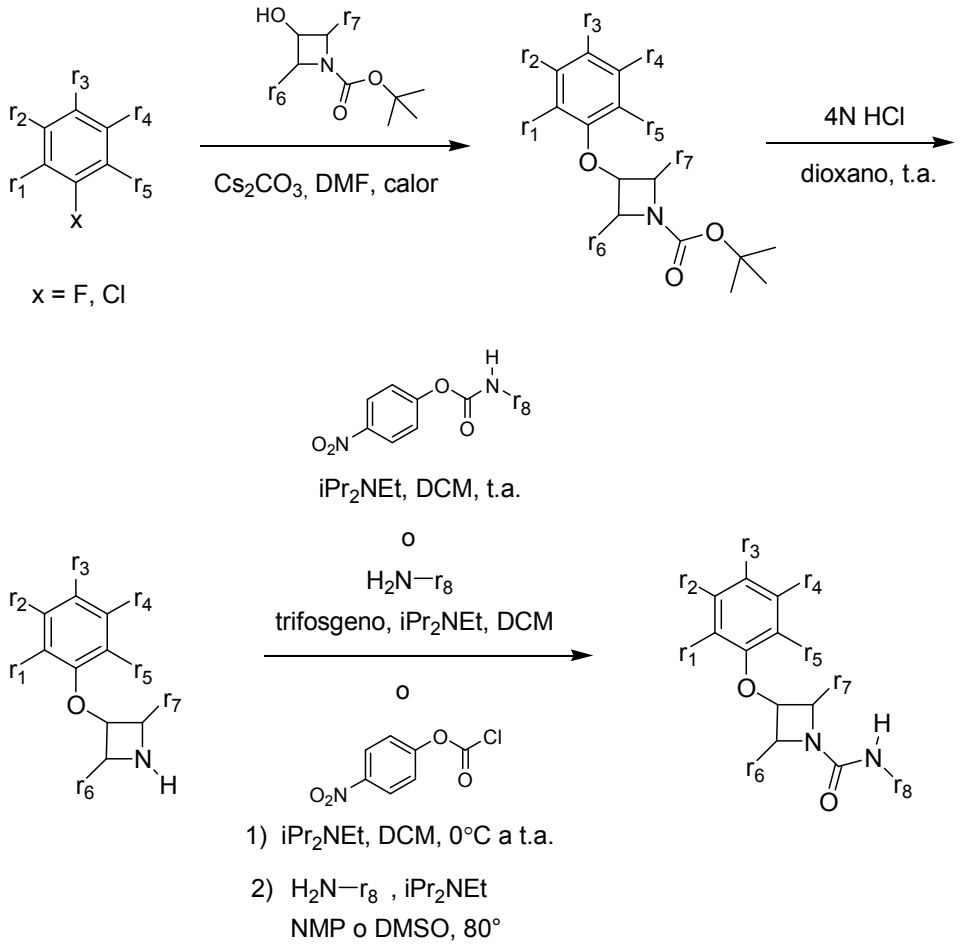
En un método de preparación alternativo, las azetidina ureas se pueden obtener de la azetidina sustituida intermedia representada en el esquema 3 como se muestra en el esquema 4. La acilación de la azetidina adecuada con cloroformiato de 4-nitrofenilo proporciona los azetidina-carbamatos que tras calentamiento con aminas adecuadas da las azetidina ureas deseadas.

Esquema 4



En un método de preparación alternativo, las azetidina ureas se puede obtener como se muestra en el esquema 5. La sustitución aromática de un anillo aromático que contiene un grupo lábil adecuado con los alcóxidos de los 3-hidroxiazetidina-1-carboxilatos de *terc*-butilo adecuados, seguido de eliminación ácida del grupo protector N-Boc, proporciona las azetidinas representadas en el esquema 3 y esquema 4. Se puede lograr mayor elaboración de las azetidina ureas deseadas usando los métodos descritos en el esquema 3 y esquema 4.

Esquema 5



Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente, puede usar la presente invención en toda su extensión.

MÉTODOS DE USO

Los autores de la invención han mostrado que inhibidores de la prostaglandina sintasa D hematopoyética (HPGDS) reducen el daño muscular y preservan la función muscular cuando se administran antes del daño muscular en un ensayo in vivo de la función muscular. Además, los autores de la invención han mostrado que cuando se administra un inhibidor de la HPGDS después de daño muscular en el mismo ensayo, se potencia la recuperación de la función muscular. Estos resultados apoyan la función para el uso de inhibidores de HPGDS en el tratamiento de trastornos degenerativos musculares y lesión muscular.

En un aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno muscular degenerativo que comprende administrar a un ser humano un inhibidor de la

HPGDS de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones particulares el trastorno muscular degenerativo es la distrofia muscular, distrofia miotónica, polimiositis, o dermatomiositis.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para tratar un trastorno de distrofia muscular seleccionado DM de Duchenne, DM de Becker, DM congénita (Fukuyama), DM de Emery Dreifuss, DM de cinturas, y DM fascioscapulohumeral.

Los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para tratar la distrofia miotónica de tipo I (DM1 o Steinert), distrofia miotónica de tipo II (DM2 o miopatía miotónica proximal), o miotonía congénita.

En algunas realizaciones, la lesión muscular es una lesión muscular relacionada con cirugía, una lesión muscular traumática, una lesión musculoesquelética relacionada con el trabajo o una lesión muscular relacionada con el sobreentrenamiento.

Los ejemplos no limitantes de lesiones musculares relacionadas con la cirugía incluyen el daño muscular debido a reemplazo de rodilla, reparación del ligamento cruzado anterior (ACL), cirugía plástica, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo articular, cirugía de reparación de tendones, reparación quirúrgica de enfermedad y lesión de manguito rotador y amputación.

En una realización, la lesión muscular es una lesión muscular relacionada con la cirugía y el método de tratamiento proporciona la administración de al menos una dosis de un inhibidor de HPGDS de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables antes de la cirugía (por ejemplo, en el plazo de un día antes de la cirugía) seguido de la administración periódica de una dosis de un inhibidor de HPGDS durante el periodo de recuperación.

En otra realización, la lesión muscular es una lesión muscular relacionada con la cirugía y el método de tratamiento proporciona la administración de al menos una dosis alta de un inhibidor de HPGDS de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el espacio de un día a una semana después de la cirugía.

En otra realización más, la lesión muscular es una lesión muscular relacionada con la cirugía y el método de tratamiento proporciona la administración de al menos una dosis alta de un inhibidor de HPGDS de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el espacio de un día a una semana después de la cirugía, seguido de la administración periódica de una dosis del inhibidor de HPGDS durante el periodo de recuperación.

Los ejemplos no limitantes de lesiones musculares traumáticas incluyen lesiones musculares en el campo de batalla, lesiones musculares relacionadas con accidentes

automovilísticos y lesiones musculares relacionadas con el deporte. La lesión traumático al músculo puede incluir laceraciones, contusiones de fuerza contundentes, heridas de metralla, tirones o desgarros musculares, quemaduras, tensiones agudas, tensiones crónicas, lesiones por esfuerzo de peso o fuerza, lesiones por esfuerzo repetitivo, lesión muscular por avulsión y síndrome compartimental.

En una realización, la lesión muscular es una lesión muscular traumática y el método de tratamiento proporciona la administración de al menos una dosis de un inhibidor de HPGDS de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, inmediatamente después de la lesión traumática (por ejemplo, en el espacio de un día de la lesión) seguido de la administración periódica de una dosis del inhibidor de HPGDS durante el periodo de recuperación.

Los ejemplos no limitantes de lesiones musculares relacionadas con el trabajo incluyen lesiones causadas por movimientos altamente repetitivos, movimientos fuertes, posturas incómodas, acoplamiento mecánico prolongado y forzado entre el cuerpo y un objeto, y vibración.

Las lesiones musculares relacionadas con el sobreentrenamiento incluyen daño muscular no reparado o no reparado del todo coincidente con una falta de recuperación o falta de un aumento de la capacidad de trabajo físico.

En una realización adicional, la lesión muscular es lesión muscular inducida por el ejercicio o deportes que resulta de dolor muscular de inicio tardío inducido por el ejercicio (DOMS).

En algunas realizaciones, la invención abarca una combinación terapéutica en la que el inhibidor de HPGDS de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra a un sujeto en combinación con el implante de una estructura biológica (p. ej., una estructura que comprende matriz extracelular) que promueve la regeneración muscular. Dichas estructuras se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Turner y Badylack (2012) *Cell Tissue Res.* 347(3):759-74 y la patente de EE.UU. nº 6.576.265. Se prefieren las estructuras que comprenden material de matriz extracelular no reticulado.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de del daño de tendones en donde el método comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite. En una realización particular, la invención incluye un método de potenciar la formación de una interfase tendón-hueso estable. En una realización relacionada, la invención proporciona un método de aumento de la resistencia al fallo de los tendones, por ejemplo, de tendones reparados quirúrgicamente. En una realización adicional, la invención proporciona un

método de reducción de fibrosis en el sitio de reparación para tendones reparados quirúrgicamente. En una realización particular, la invención proporciona un método de tratamiento del daño a tendones asociado con lesión del manguito rotador o daño asociado con la reparación quirúrgica de lesión del manguito rotador.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de: enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias tales como el asma, enfermedad respiratoria exacerbada por el asma (AERD), tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), broncoconstricción, rinitis alérgica (estacional o perenne), rinitis vasomotora, rinoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, síndromes eosinofílicos incluyendo asma eosinofílica, neumonitis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, granuloma eosinofílico, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, artritis reumatoide, pancreatitis, gastritis, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, bronquiolitis, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia cutánea, urticaria crónica, eczema y todo tipo de dermatitis incluyendo dermatitis atópica o dermatitis de contacto, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por el término “tratar” y derivados del mismo como se usa en la presente memoria, en referencia a una afección, significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) para aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) ralentizar el avance de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

El experto en la materia apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, se entiende que “prevención” se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o retrasar el inicio de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad eficaz” y derivados de la misma, significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano, que está buscando, por ejemplo, el investigador o médico. Además, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” y derivados de la misma, significa cualquier cantidad que,

comparado con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce la mejora del tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto segundario o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye en su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

El sujeto que se va a tratar en los métodos de la invención típicamente es un mamífero que necesita dicho tratamiento, preferiblemente un ser humano que necesita dicho tratamiento.

COMPOSICIONES

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de la HPGDS en mamíferos, en particular seres humanos, que lo necesiten.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades musculoesqueléticas y otras afecciones que requieren la inhibición de la HPGDS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) también proporcionan un método de tratamiento de las enfermedades indicadas antes debido a su capacidad demostrada de actuar como inhibidores de la HPGDS. El fármaco se puede administrar a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero no limitado a intravenosa, intramuscular, oral, tópica, subcutánea, intradérmica, intraocular y parenteral. Adecuadamente, un inhibidor de HPGDS se puede suministrar directamente al cerebro por vía intratecal o intraventricular, o implantar en un sitio anatómico adecuado dentro de un dispositivo o bomba que libera continuamente el fármaco inhibidor de la HPGDS.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas farmacéuticas convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se usan vehículos sólidos o líquidos farmacéuticos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, disolución salina y agua. Igualmente, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad del vehículo sólido varía ampliamente pero, preferiblemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación será en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula

de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas se hacen siguiendo técnicas convencionales de la química farmacéutica que implican mezcla, granulación y compresión, cuando sea necesario, para formar comprimidos, o mezcla, llenado y disolución de los ingredientes, cuando sea adecuado, para dar los productos orales o parenterales deseados.

Las dosis de los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención en una forma farmacéutica unitaria como se ha descrito antes, será una cantidad eficaz, no tóxica, preferiblemente seleccionada en el intervalo de 0,001 - 500 mg/kg del compuesto activo, preferiblemente 0,001 - 100 mg/kg. Cuando se trata un paciente humano que necesita un inhibidor de HPGDS, la dosis seleccionada se administra preferiblemente 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la tópica, rectal, transdérmica, por inyección y de forma continua por infusión. Las unidades de dosificación orales para la administración oral preferiblemente contienen de 0,05 a 3500 mg del compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosis menores. Sin embargo, también se puede usar la administración parenteral, con dosis altas cuando sea seguro y conveniente para el paciente.

Las dosis óptimas para administrar las pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica, y variarán con el inhibidor de HPGDS particular que se use, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Factores adicionales que dependen del paciente particular que se van a tratar harán que sea necesario ajustar las dosis, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración.

Cuando se administra para prevenir el daño de un órgano en el transporte de órganos para el trasplante, se añade un compuesto de fórmula (I) a la disolución que alberga el órgano durante el trasplante, adecuadamente en una disolución tamponada.

El método de esta invención de inducción de la actividad inhibidora de HPGDS en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesite dicha actividad, una cantidad inhibidora de HPGDS eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para usar como un inhibidor de HPGDS.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para usar

en terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas tales como la distrofia muscular de Duchenne, lesión por contusión de la médula espinal, enfermedades neuroinflamatorias tales como la esclerosis múltiple o enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

La invención también proporciona una composición farmacéutica para usar como un inhibidor de HPGDS, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento del cáncer, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden coadministrar con ingredientes activos adicionales, tales como otros compuestos conocidos para tratar el cáncer, o compuestos que se sabe que son útiles cuando se usan en combinación con un inhibidor de la HPGDS.

Por el término “coadministración” como se usa en la presente memoria se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración separada secuencial de un compuesto que inhibe la HPGDS, como se describe en la presente memoria, y un agente o agentes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento de afecciones en las que está indicado un inhibidor de la HPGDS. La expresión agente o agentes activos adicionales, como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita la inhibición de la HPGDS. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran próximos en el tiempo uno respecto al otro. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej., un compuesto se puede administrar por inyección y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades musculoesqueléticas y enfermedades asociadas con la inhibición de la HPGDS.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,5 a 1.000 mg de un compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y de 0,5 a 1.000 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente, puede usar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse simplemente ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención de ninguna forma.

DETALLES EXPERIMENTALES

HPLC autopreparativa dirigido por masa (MDAP)

La HPLC autopreparativa dirigida por masa se lleva a cabo en las condiciones dadas a continuación. La detección es por absorción a lo largo de un intervalo de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registran en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en podo positivo y negativo de barrido alternante.

Método A

El método A se lleva a cabo en una columna C18 Waters SunFire (típicamente 150 mm x d.i. 30 mm con tamaño de partículas de 5 micrómetros) a temperatura ambiente. Los disolventes usados son:

A = disolución de ácido fórmico en agua al 0,1% v/v

B = disolución de ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1% v/v.

Método B

El método B se lleva a cabo en una columna C18 Waters XBridge (típicamente 100 mm x d.i. 30 mm con tamaño de partículas de 5 micrómetros) a temperatura ambiente. Los disolventes usados son:

A = disolución acuosa de bicarbonato amónico 10 mM ajustada a pH 10 con disolución de amoniaco.

B = acetonitrilo.

Método C

El método C se lleva a cabo en una columna C18 Waters SunFire (típicamente 150mm x d.i. 30 mm con tamaño de partículas de 5 micrómetros) a temperatura ambiente. Los disolventes usados son:

A = disolución de ácido trifluoroacético en agua al 0,1% v/v

B = disolución de ácido trifluoroacético en acetonitrilo al 0,1% v/v.

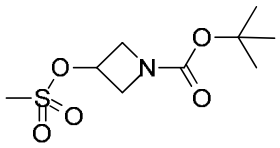
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no se pretende que limiten el alcance de la presente invención, sino más bien que proporcionen una guía al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden hacer diferentes cambios y

modificaciones sin salirse del espíritu y alcance de la invención.

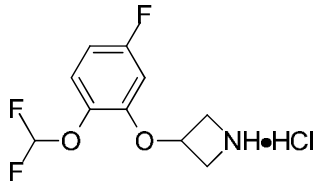
COMPUESTOS INTERMEDIOS

Compuesto intermedio 1: 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

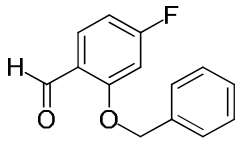


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,89 mmol en DCM (5 ml) se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,46 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,21 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en salmuera saturada y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50%. Las fracciones adecuadas (identificadas por TLC, gel de sílice, EtOAc/hexanos al 50%, tinción con $KMnO_4$) se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (699 mg, 96%) en forma de un aceite incoloro que solidificó lentamente. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,39 (s, 9 H), 3,25 (s, 3 H), 3,88-3,94 (m, 2 H), 4,19-4,36 (m, 2 H), 5,22-5,28 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-*terc*-Bu = 196.

Compuesto intermedio 2: hidrocloruro de la 3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)azetidina



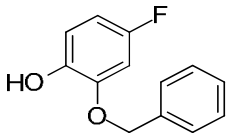
A. 2-(Benciloxi)-4-fluorobenzaldehído



A una disolución agitada de 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5,00 g, 35,7 mmol) en DMF (50 ml) se añadió carbonato potásico (5,92 g, 42,8 mmol) y bromuro de bencilo (4,79 ml, 42,8 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se secaron a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0%-40%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (7,3 g, 89%).

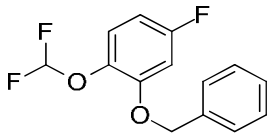
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,28 (s, 2 H), 6,78-7,01 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 7,29-7,39 (m, 3 H), 7,45-7,54 (m, 2 H), 7,69-7,75 (m, 1 H), 10,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 231.

B. 2-(Benciloxi)-4-fluorofenol



Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (14,0 g, 81,0 mmol) a una disolución de 2-(benciloxi)-4-fluorobenzaldehído (Compuesto intermedio 2A) (7,50 g, 32,6 mmol) en DCM (100 ml) y se agitó a 40 °C durante la noche, se enfrió y se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$ (3X) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió en THF (100 ml) y agua (50 ml), y se añadió hidróxido de litio (2,34 g, 98,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido cítrico hasta pH neutro, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0%-40%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (5,5 g, 78%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,11 (s, 2 H), 6,53-6,59 (m, 1 H), 6,74-6,78 (m, 1 H), 6,87-6,91 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,39-7,42 (m, 2 H), 7,45-7,49 (m, 2 H), 8,95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 217.

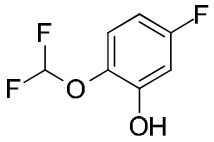
C. 2-(Benciloxi)-1-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno



A una disolución agitada, enfriada (-78 °C) de 2-(benciloxi)-4-fluorofenol (Compuesto intermedio 2B) (175 mg, 0,802 mmol) e hidróxido potásico (900 mg, 16,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,30 ml, 1,69 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante el fin de semana, la mezcla se extrajo dos veces con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0%-25%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se secaron a vacío para dar el compuesto del título (92 mg, 43%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,19 (s, 2 H), 6,78-6,84 (m, 1 H), 7,18-7,27 (m, 2 H), 7,22 (s,

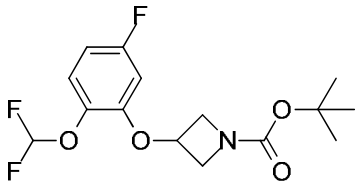
1 H), 7,33-7,38 (m, 1 H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,45-7,48 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,95 min.

D. 2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenol



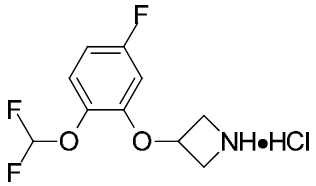
A una disolución agitada de 2-(benciloxi)-1-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno (Compuesto intermedio 2C) (90 mg, 0,336 mmol) en metanol (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd/C al 10% (9 mg, 0,085 mmol). Se extrajo el aire del recipiente de reacción a presión reducida y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno, equipado con un balón lleno de hidrógeno y se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con DCM y EtOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título bruto (30 mg, 50%), el cual se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6,59-6,65 (m, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES)

E. 3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



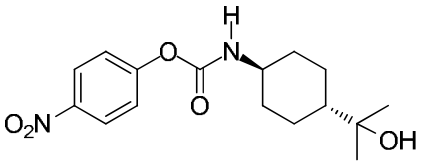
A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (40 mg, 0,16 mmol) y 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenol (Compuesto intermedio 2D) (26 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de cesio (55 mg, 0,17 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, y el análisis por LC/MS mostró que quedaba material de partida. Se continuó agitando durante la noche, y la mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 0%-25%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (27 mg, 55%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,36 (s, 9 H), 3,76-3,82 (m, 2 H), 4,26-4,32 (m, 2 H), 4,99-5,05 (m, 1 H), 6,79-6,87 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 234.

F. Hidrocloruro de la 3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)azetidina



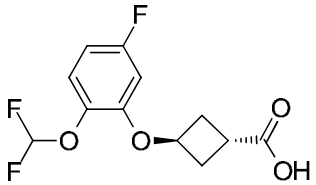
Se añadió ácido clorhídrico 4 N (1 ml, 4,00 mmol) en dioxano al 3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 2E) (26 mg, 0,078 mmol). La mezcla se agitó durante 4h y después se concentró a presión reducida. El material que quedaba se diluyó con DCM y se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces para dar el compuesto del título (21 mg). LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,38 min; M+H = 234.

Compuesto intermedio 3: ((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nNitrofenilo

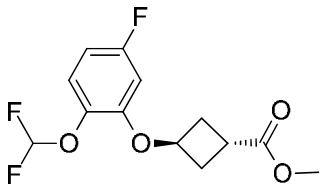


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de cloroformiato de 4-nitrofenilo (230 mg, 1,14 mmol) en DCM (4 ml) se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (150 mg, 0,954 mmol) seguido de *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se concentró. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 0%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (97 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,01 (s, 6 H), 1,03-1,27 (m, 5 H), 1,87 (dd, *J* = 48, 16 Hz, 4 H), 3,22-3,43 (m, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,97 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 8 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 323.

Compuesto intermedio 4: Ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

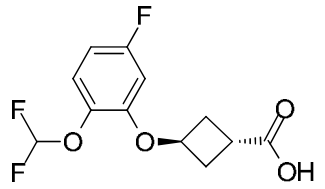


A. (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



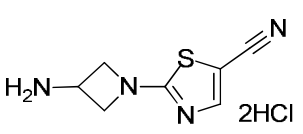
Se añadió trifenilfosfina-PS (3,27 g, 12,5 mmol) a una disolución de 2-(difluorometoxi)-5-fluorofenol (Compuesto intermedio 2D) (1,85 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (1,33 ml, 12,5 mmol), seguido de DIAD (2,4 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 h, se filtró, y se concentró. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 0%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (1,79 g, 58%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,27-2,45 (m, 2 H), 2,57-2,79 (m, 2 H), 3,13-3,27 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 4,90 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6,66-6,95 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,11 - 7,34 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,86 min.

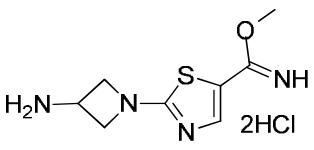
B. Ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

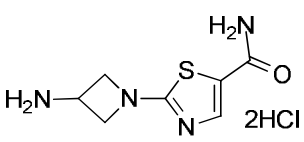


A una disolución de (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 4A) (1,75 g, 6,02 mmol) en THF (30 ml) se añadió una disolución de LiOH (0,432 g, 18,1 mmol) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido cítrico hasta pH = 4 y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (1,74 g, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,35 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,61-2,76 (m, 2 H), 3,10 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 6, 5 Hz, 1 H), 6,64-6,94 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,11-7,38 (m, 1 H), 12,33 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 275.

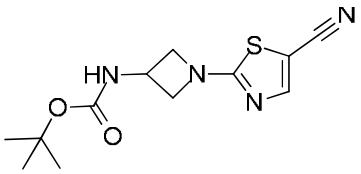
<u>Compuesto intermedio 5</u>: Dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo, dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo, y dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida





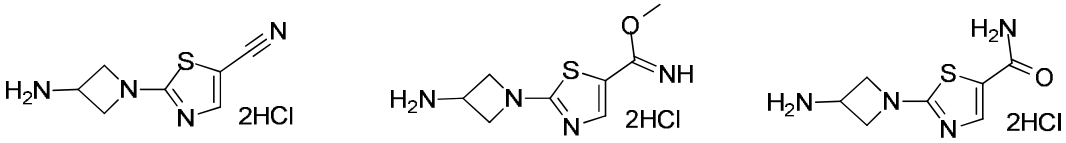


A. (1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



Al hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,44 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (208 mg, 1,44 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 110 °C durante 5 h, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos días cuando aparecieron cristales. Este producto sólido se recogió por filtración, el filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 10%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida, se combinaron con el sólido cristalino recogido previamente y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 22%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9 H), 4,03-4,07 (m, 2 H), 4,41-4,49 (m, 2 H), 4,71 (s ancho, 1 H), 5,05 (s ancho, 1 H), 7,67 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 181.

B. Dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo, dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo, y dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida



Al (1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 5A) (370 mg, 1,32 mmol) en DCM (5 ml), se añadió HCl (10 ml, 40,0 mmol) (4 M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente para dar una mezcla de los compuestos del título brutos en forma de un sólido marrón la cual se usó sin más purificación.

Dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo

LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,41 min; M+H = 181.

Dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo

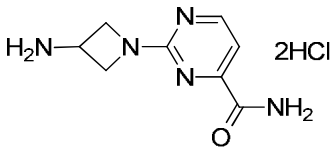
LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,40 min; M+H = 213.

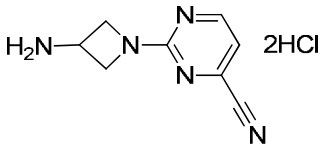
Dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida

LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,29 min; M+H = 199.

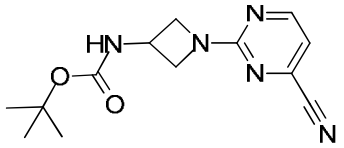
<u>Compuesto intermedio 6</u>: Dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-

il)pirimidina-4-carboxamida y dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo



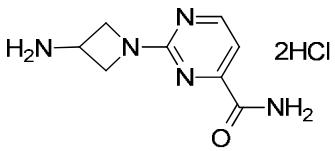


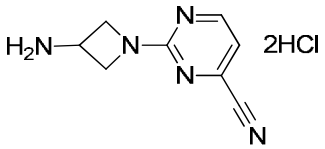
A. (1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



Al hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,44 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió 2-cloropirimidina-4-carbonitrilo (241 mg, 1,73 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,3 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 90 °C durante 3 h, el disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con a gradiente de EtOAc-hexanos de 10%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (423 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9 H), 3,91-3,99 (m, 2 H), 4,40-4,48 (m, 2 H), 4,63 (s ancho, 1 H), 5,03 (s ancho, 1H), 6,81 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 176.

B. Dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida y dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo





Al (1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 6A) (68 mg, 0,25 mmol) en DCM (5 ml), se añadió HCl (10 ml, 40 mmol) (4 M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente para dar una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido marrón el cual se usó sin más purificación.

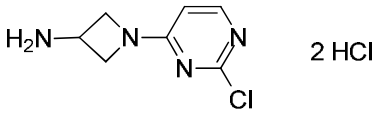
Dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida

LC-MS (LC-ES) M+H = 194.

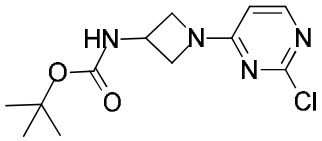
Dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo

LC-MS (LC-ES) M+H = 176.

<u>Compuesto intermedio 7</u>: Dihidrocloruro de la 1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-amina

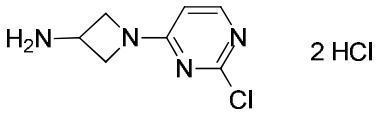


A. (1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



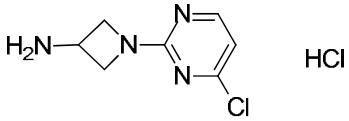
Al hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,40 mmol) en metanol (10 ml), se añadió MP-carbonato (3,1 mmol/g). La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se lavó con MeOH. A esta mezcla, se añadió 2,4-dicloropirimidina (428 mg, 2,88 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 10%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (412 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9 H), 3,88-4,00 (m, 2 H), 4,33-4,47 (m, 2 H), 4,55-4,73 (m, 1 H), 4,92-5,10 (m, 1 H), 6,07 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (patrón de Cl).

B. 1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-amina dihidrocloruro

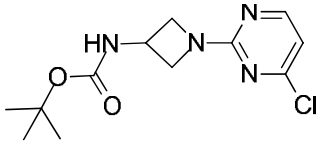


Al (1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 7A) (410 mg, 1,44 mmol) en DCM (3 ml), se añadió HCl (6 ml, 24 mmol) (4 M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (374 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,35-4,45 (m, 3 H), 4,68-4,74 (m, 2 H), 6,75 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 7 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 185, 187 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 8</u>: Hidrocloruro de la 1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-amina

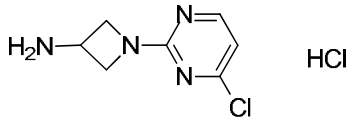


A. (1-(4-Cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



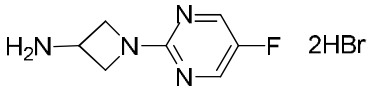
Al hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,40 mmol) en metanol (10 ml) se añadió MP-carbonato (3,1 mmol/g). La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se lavó con MeOH. A esta mezcla, se añadió 2,4-dicloropirimidina (428 mg, 2,88 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 10%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (68 mg, 10%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 4,42-4,47 (m, 2 H), 4,56-4,66 (m, 1 H), 4,92-5,01 (m, 1 H), 6,57 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (patrón de Cl).

B. Hidrocloruro de la 1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-amina

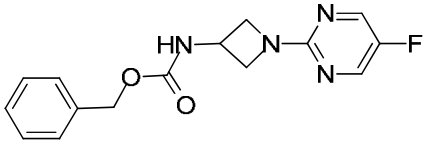


Al (1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 8A) (68 mg, 0,24 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,21-4,29 (m, 3 H), 4,54-4,62 (m, 2 H), 6,92 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 185, 187 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 9</u>: Dihidrobromuro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina



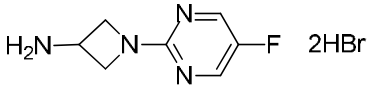
A. (1-(5-Fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo



En un vial de reacción de microondas con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de bencilo (500 mg, 2,0 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (546 mg, 4,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,2 mmol). La mezcla se calentó con una pistola de calefacción para formar una disolución y se calentó en un microondas a 155 °C durante 5 h. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH (3:1) de 0%-60% en hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (560 mg, 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81-

3,85 (m, 2 H), 4,31-4,36 (m, 2 H), 4,55-4,62 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 5,09-5,17 (m, 1 H), 7,19-7,32 (m, 5 H), 8,11 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 303.

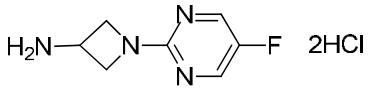
B. Dihidrobromuro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina



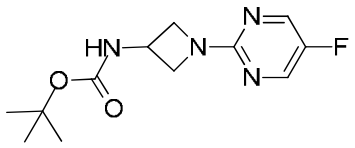
Al (1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 9A) (110 mg, 0,39 mmol) se añadió HBr al 33% en AcOH (0,06 ml, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (112 mg, 93%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,21-4,21 (m, 2 H), 4,21-4,26 (m, 1 H), 4,49-4,55 (m, 2 H), 8,45 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 169.

Alternativamente la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina se puede preparar en forma del dihidrocloruro

<u>Compuesto intermedio 9</u>: Dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina

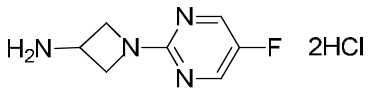


C. (1-(5-Fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



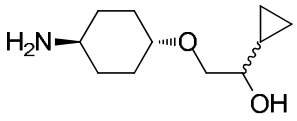
En un vial de reacción de microondas con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (732 mg, 3,51 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (465 mg, 3,51 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,23 ml, 7,02 mmol). La mezcla se calentó en un microondas (125 °C) durante 2,5 h, se enfrió y algo de producto precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH de 10%-50% en hexanos (3:1). Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (620 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 4,43-4,53 (m, 1 H), 8,31 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 269.

D. Dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina

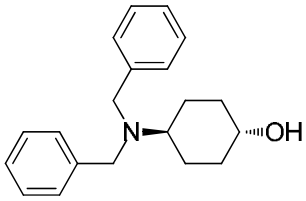


Al (1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 9C) (620 mg, 2,31 mmol) en MeOH (3 ml) (con una pequeña porción de DCM para facilitar la solubilidad) se añadió HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (652 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,11-4,20 (m, 2 H), 4,20-4,26 (m, 1 H), 4,50 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 8,47 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 169.

<u>Compuesto intermedio 10</u>: 2-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)oxi)-1-ciclopropiletanol racémico

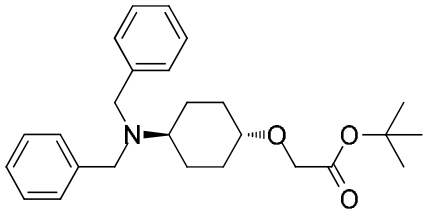


A. *trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexanol



Se añadió bromuro de bencilo (60 g, 351 mmol) al hidrocloruro de (*trans*)-4-aminociclohexanol (20 g, 174 mmol) y bicarbonato sódico (40 g, 476 mmol) en EtOH (400 ml) a temperatura ambiente. La reacción después se calentó a temperatura de reflujo durante 36 h, se filtró y se concentró para dar un sólido. A este se añadió hexanos y se agitó durante la noche, se filtró y se secó al aire para dar el compuesto del título (33,2 g, 65% de rendimiento). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,14-1,28 (m, 2 H), 1,30 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,91 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,00 (s ancho, 1 H), 2,53 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,50-3,59 (m, 1 H), 3,62 (s, 4 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 4 H), 7,33-7,38 (m, 4 H).

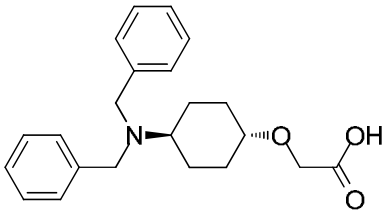
B. 2-((*trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *terc*-butilo



El *trans*-4-(dibencilamino)ciclohexanol (Compuesto intermedio 10A) (1,0 g, 3,4 mmol) y 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,0 ml, 6,8 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) a 55 °C. Se añadió una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (0,27 g, 6,8 mmol) en porciones a lo largo de 1 h. Se añadieron 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,00 ml, 6,8 mmol)

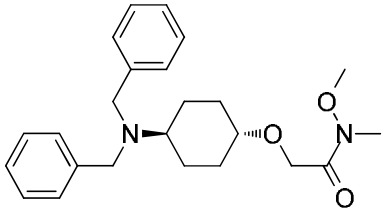
y NaH (0,27 g, 6,8 mmol) adicionales en porciones a lo largo de 1 h. La reacción se dejó agitar a 55 °C durante la noche, seguido de la inactivación cuidadosa con agua. La reacción se diluyó con disolución acuosa de NaOH 1,0 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2X), seguido de salmuera. Las fracciones acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-15% (relación 3:1 de EtOAc:EtOH en hexanos). Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (497 mg, 1,21 mmol). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,43-1,46 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H), 1,92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,07-2,14 (m, 2 H), 2,48-2,58 (m, 1 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 3,61 (s, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 7,17-7,24 (m, 2 H), 7,26-7,32 (m, 4 H), 7,34-7,38 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

C. Hidrocloruro del ácido 2-((*trans*-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético



El 2-((*trans*-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 10B) (2,0 g, 4,9 mmol) se agitó en DCM (5,0 ml), y se añadió TFA (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrar a presión reducida. El residuo se recogió en 1,4-dioxano (5 ml), y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2 ml) y después se agitó a 0 °C. Se añadió éter dietílico (20 ml) y el precipitado resultante se agitó a la misma temperatura durante ~10 min antes de recoger por filtración a vacío. El sólido se lavó con éter dietílico proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,03 g, 5,21 mmol). LC-MS (LC-ES) M+H = 354.

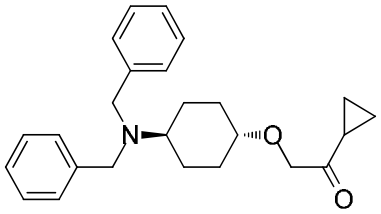
D. 2-((*trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida



El hidrocloruro del ácido 2-((*trans*-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acético (Compuesto intermedio 10C) (2,0 g, 5,1 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (3 ml, 17,2 mmol) y HATU (2,34 g, 6,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió hidrocloruro de la *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,751 g, 7,69 mmol). La reacción se dejó agitar

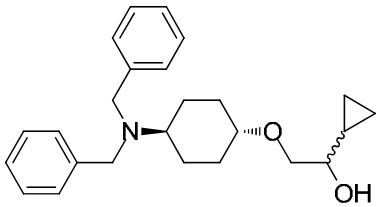
a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptanos al 50-90%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida y solidificaron con alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,74 g, 4,38 mmol). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,17-1,30 (m, 2 H), 1,34-1,46 (m, 2 H), 1,92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,14 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,49-2,60 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,27-3,37 (m, 1 H), 3,61 (s, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 4,27 (s, 2 H), 7,18-7,40 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

E. 1-Ciclopropil-2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)etanona



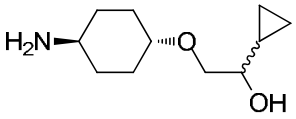
A la 2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (Compuesto intermedio 10D) (4,6 g, 12 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se añadió una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en 2-metilTHF (13 ml, 13 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio adicional (2 ml, 2,0 mmol). Después de otra hora, la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 30-70%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se convirtió en un sólido amarillo pálido (3,62 g, 83%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 0,92 (td, *J* = 8, 4 Hz, 2 H), 1,08 (quin, *J* = 4 Hz, 2 H), 1,18-1,32 (m, 2 H), 1,34-1,47 (m, 2 H), 1,94 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,11 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,15-2,23 (m, 1 H), 2,55 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 3,61 (s, 4 H), 4,17 (s, 2 H), 7,22 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,27-7,32 (m, 4 H), 7,33-7,40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 378.

F. 1-Ciclopropil-2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)etanol racémico



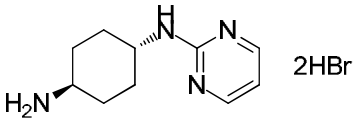
A la 1-ciclopropil-2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)etanona (Compuesto intermedio 10E) (1,0 g, 2,7 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió una disolución de LAH 1,0 M en éter dietílico (2,7 ml, 2,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con agua (0,3 ml), disolución acuosa de KOH al 20% (0,3 ml), después agua (0,5 ml); y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 30-70%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (886 mg, 88% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,21 (dq, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 0,37 (dq, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 0,43-0,62 (m, 2 H), 0,75-0,87 (m, 1 H), 1,09-1,23 (m, 2 H), 1,35-1,48 (m, 2 H), 1,93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,04-2,14 (m, 2 H), 2,38 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 2,54 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,02 (tt, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3,18-3,29 (m, 1 H), 3,38 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 3,62 (s, 4 H), 7,17-7,24 (m, 2 H), 7,29 (t, *J* = 8 Hz, 4 H), 7,34-7,40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

G. 2-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)oxi)-1-ciclopropiletanol racémico

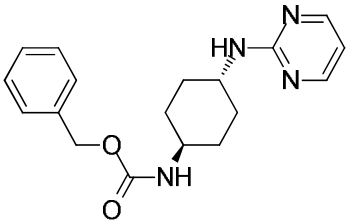


El 1-ciclopropil-2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)etanol (Compuesto intermedio 10F) (0,886 g, 2,33 mmol) y catalizador de Pearlman al 20% en peso (0,164 g, 0,233 mmol) se agitaron en etanol (20 ml) y se purgó con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (478 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,22 (dq, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 0,38 (dq, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 0,44-0,61 (m, 2 H), 0,79-0,92 (m, 1 H), 1,06-1,19 (m, 2 H), 1,24-1,40 (m, 2 H), 1,90 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 2,00-2,11 (m, 2 H), 2,73 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,04 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3,24-3,34 (m, 1 H), 3,43 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 3,63 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 200.

<u>Compuesto intermedio 11</u>: Dihidrobromuro de la (*trans*)-*N*1-(pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

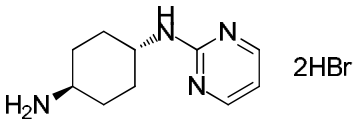


A. ((*trans*)-4-(Pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)carbamato de bencilo



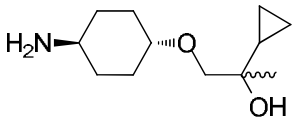
En un vial de reacción de microondas con ((*trans*)-4-aminociclohexil)carbamato de bencilo (600 mg, 2,4 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió 2-cloropirimidina (360 mg, 3,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas (155 °C) durante 6 h, el disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de (EtOAc/EtOH 3/1)-hexanos al 15%-80%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-1,37 (m, 4 H), 1,96-2,18 (m, 4 H), 3,42-3,51 (m, 1 H), 3,66-3,76 (m, 1 H), 4,54-4,61 (m, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 5,26-5,34 (m, 1 H), 6,46 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,22-7,33 (m, 5 H), 8,20 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327.

B. Dihidrobromuro de la (*trans*)-*N*1-(pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

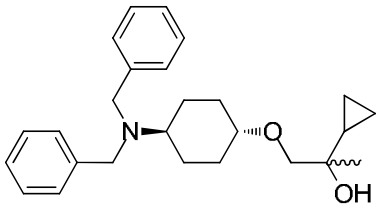


Al ((*trans*)-4-(pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 11A) (200 mg, 0,61 mmol) se añadió HBr al 33% en AcOH (4 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (287 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,53-1,65 (m, 4 H), 2,04-2,30 (m, 4 H), 3,13-3,27 (m, 1 H), 3,87-4,06 (m, 1 H), 6,82-7,18 (m, 1 H), 8,31-8,94 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 193.

<u>Compuesto intermedio 12</u>: 1-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)oxi)-2-ciclopropil-propan-2-ol racémico

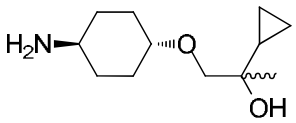


A. 2-Ciclopropil-1-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)propan-2-ol racémico



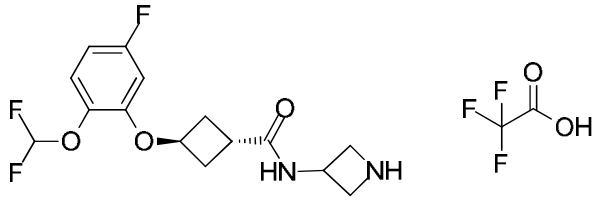
A la 1-ciclopropil-2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)etanona (Compuesto intermedio 10E) (1,0 g, 2,7 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se añadió una disolución de cloruro de metilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (1 ml, 3,0 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10-40%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se convirtió en un sólido amarillo pálido (0,95 g, 91%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 0,31-0,36 (m, 3 H), 0,41-0,46 (m, 1 H), 0,82-0,93 (m, 1 H), 1,07 (s, 3 H), 1,09-1,23 (m, 2 H), 1,34-1,49 (m, 2 H), 1,92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,07 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,54 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,20 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,30-3,37 (m, 2 H), 3,62 (s, 4 H), 7,19-7,24 (m, 2 H), 7,29 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7,34-7,39 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

B. 1-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)oxi)-2-ciclopropilpropan-2-ol racémico

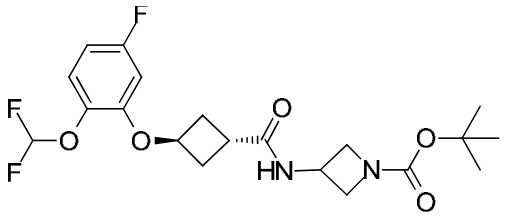


El 2-ciclopropil-1-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)propan-2-ol (Compuesto intermedio 12A) (0,945 g, 2,40 mmol) y catalizador de Pearlman al 20% en peso (0,169 g, 0,240 mmol) se agitaron en etanol (20 ml) y se purgó con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (470 mg, 92%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,26-0,39 (m, 3 H), 0,42-0,49 (m, 1 H), 0,82-0,92 (m, 1 H), 1,08-1,20 (m, 5 H), 1,25-1,39 (m, 2 H), 1,89 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,02 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,73 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,21-3,31 (m, 1 H), 3,33-3,41 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 214.

<u>Compuesto intermedio 13</u>: (*trans*)-*N*-(Azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético

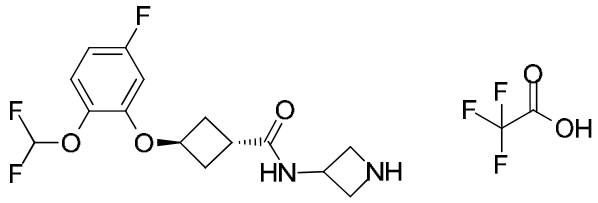


A. 3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una de disolución en DMF (8 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (578 mg, 1,5 mmol)) y N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,5 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (262 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH (3:1) en hexanos al 20%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (434 mg, 80%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (s, 9 H), 2,35-2,53 (m, 2 H), 2,65-2,81 (m, 2 H), 2,93-3,11 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,21-4,35 (m, 2 H), 4,58-4,73 (m, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 5,92-6,04 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,48-6,55 (m, 1 H), 6,59-6,64 (m, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 431.

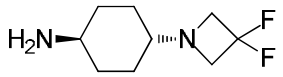
B. (*trans*)-*N*-(Azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético



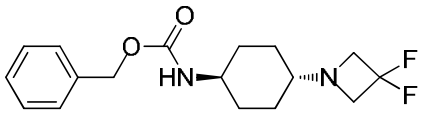
A una disolución en diclorometano (2 ml) de 3-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 13A) (430 mg, 1,0 mmol) se añadió HCl (4 M en dioxano) (4 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se separó el disolvente a vacío para dar un aceite pegajoso que se trituró con éter para dar un sólido blanco. Este material se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el compuesto del título.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,66-2,75 (m, 2 H), 3,10-3,22 (m, 1H), 4,11-4,22 (m, 2 H), 4,24-4,37 (m, 2 H), 4,56-4,74 (m, 1 H), 4,89-4,96 (m, 1 H), 6,64-6,72 (m, 3 H), 7,10-7,20 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 331.

Compuesto intermedio 14: *trans*-4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)ciclohexanamina

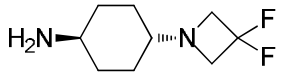


A. (*trans*-4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilo



Se añadió hidrocloruro de la 3,3-difluoroazetidina (0,593 g, 4,58 mmol) al (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (1,03 g, 4,17 mmol) en 1,2-dicloroetano (21 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos, seguido de ácido acético (0,013 g, 0,21 mmol) y tamices moleculares de 4Å (4,0 g). Después de 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,883 g, 4,17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (2:3) para dar el compuesto del título (0,590 g, 42% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,97 (q, *J* = 13 Hz, 2 H), 1,14 (dq, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1,68 (d ancho, *J* = 12 Hz, 2 H), 1,76 (d ancho, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,03 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,16-3,30 (m, 1 H), 3,96 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 4,98 (s, 2 H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26-7,38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

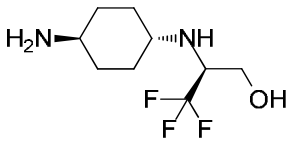
B. *trans*-4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)ciclohexanamina



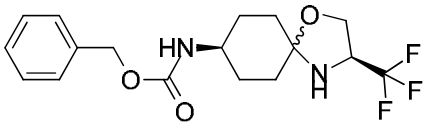
Se añadió paladio sobre carbón (0,019 g, 0,18 mmol) al (*trans*-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 14A) (0,590 g, 1,82 mmol) en MeOH (9 ml) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite® y se concentró para dar el compuesto del título (0,340 g, 93% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,88-1,02 (m, 4 H), 1,54 (s ancho, 2 H), 1,68-1,74 (m, 4 H), 1,96-2,06 (m, 1 H), 2,40-2,52 (m, 1 H), 3,48 (t, *J* = 12 Hz, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 191.

Compuesto intermedio 15: (*S*)-2-((*trans*-4-Aminociclohexil)amino)-3,3,3-

trifluoropropan-1-ol

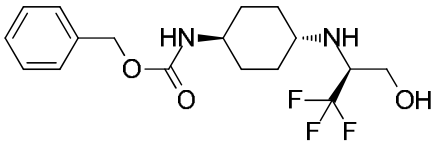


A. (*S*)-(3-(Trifluorometil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decan-8-il)carbamato de bencilo



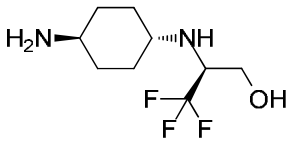
Se añadió hidrocloruro del (*S*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,676 g, 4,08 mmol) al (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (1,01 g, 4,08 mmol) en benceno (41 ml) a temperatura ambiente y la reacción se calentó con una trampa de Dean-Stark durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (1,52 g, 99% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,32-1,80 (m, 8 H), 3,62-4,04 (m, 4 H), 4,98 & 4,99 (s, 2 H), 7,20 & 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26-7,40 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 359.

B. (*trans*-4-(((*S*)-1,1,1-Trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo



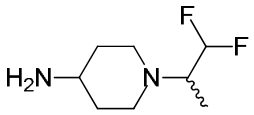
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,899 g, 4,24 mmol) al ((3S)-3-(trifluorometil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decan-8-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 15A) (1,52 g, 4,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (21 ml) a temperatura ambiente, seguido de ácido acético (0,013 g, 0,21 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (1:1) para dar el compuesto del título (0,771 g, 48% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,02 (q, *J* = 13 Hz, 2 H), 1,14 (q, *J* = 13 Hz, 2 H), 1,72-1,92 (m, 5 H), 2,36-2,48 (m, 1 H), 3,14-3,28 (m, 2 H), 3,40-3,50 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 4,96 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 7,15 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26-7,38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 361.

C. (*S*)-2-((*trans*-4-Aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol

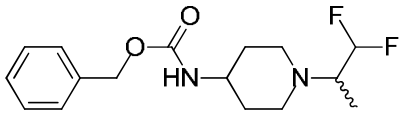


Se añadió paladio sobre carbón (0,023 g, 0,21 mmol) al (*trans*-4-(((S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 15B) (0,771 g, 2,14 mmol) en MeOH (7 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (0,504 g, 99% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,92-1,06 (m, 4 H), 1,46-1,88 (m, 7 H), 2,36-2,50 (m, 2 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 3,40-3,50 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 4,97 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 227.

<u>Compuesto intermedio 16</u>: 1-(1,1-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-amina racémico

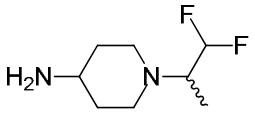


A. (1-(1,1-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de bencilo racémico



Se añadió 1,1-difluoropropan-2-ona (0,608 g, 6,47 mmol) al piperidin-4-ilcarbamato de bencilo (1,01 g, 4,31 mmol) en 1,2-dicloroetano (22 ml). Después de 5 min, se añadieron ácido acético (0,013 g, 0,21 mmol) y tamices moleculares de 4Å (4,0 g). Después de 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico(0,914 g, 4,31 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (de 1:2 a 2:3) para dar el compuesto del título (0,868 g, 61% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,10 (m, 3 H), 1,28-1,39 (m, 2 H), 1,67-1,72 (m, 2 H), 2,27-2,40 (m, 2 H), 2,49-2,52 (m, 1 H), 2,71-2,80 (m, 2 H), 2,82-2,98 (m, 1 H), 3,19-3,31 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 5,99 (dt, *J* = 8, 56 Hz, 1 H), 7,25-7,38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 313.

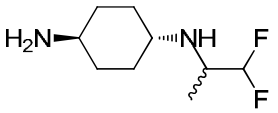
B. 1-(1,1-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-amina racémico



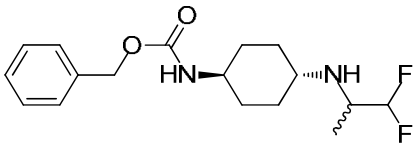
Se añadió paladio sobre carbón (0,030 g, 0,28 mmol) al (1-(1,1-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 16A) (0,868 g, 2,78 mmol) en

MeOH (14 ml) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite® y se concentró para dar el compuesto del título (0,452 g, 87% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,93-1,00 (m, 3 H), 1,10-1,21 (m, 2 H), 1,60-1,64 (m, 2 H), 2,02 (s ancho, 2 H), 2,24-2,34 (m, 2 H), 2,45-2,49 (m, 1 H), 2,68-2,78 (m, 2 H), 2,83-2,95 (m, 1 H), 5,99 (dt, *J* = 8, 56 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 179.

Compuesto intermedio 17: *trans*-*N*1-(1,1-Difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina racémico

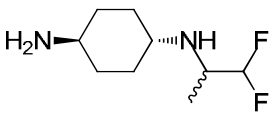


A. (*trans*-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo Racémico



Se añadió 1,1-difluoropropan-2-ona (3,13 g, 33,3 mmol) al (*trans*-4-aminociclohexil)carbamato de bencilo (7,52 g, 30,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (151 ml). Después de 5 min, se añadió ácido acético (0,091 g, 1,5 mmol) y tamices moleculares de 4Å (20,0 g), y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,42 g, 30,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (1:1) para dar el compuesto del título (8,41 g, 81 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,99 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 0,94-1,06 (m, 2 H), 1,08-1,22 (m, 2 H), 1,45 (s ancho, 1 H), 1,70-1,88 (m, 4 H), 2,36-2,48 (m, 1 H), 2,86-3,00 (m, 1 H), 3,14-3,28 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 5,74 (dt, *J* = 56, 4 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26-7,38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327.

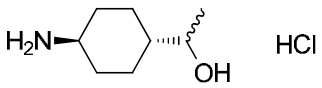
B. *trans*-*N*1-(1,1-Difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina racémico



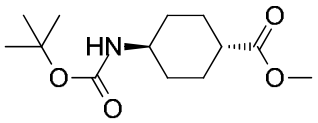
Se añadió paladio sobre carbón (0,137 g, 1,29 mmol) al (*trans*-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 17A)

(8,41 g, 25,8 mmol) en MeOH (51,5 ml) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (5,05 g, 97% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,90-1,04 (m, 4 H), 0,99 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,30-1,60 (m, 3 H), 1,62-1,84 (m, 4 H), 2,34-2,48 (m, 2 H), 2,86-3,00 (m, 1 H), 5,73 (dt, *J* = 56, 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 193.

Compuesto intermedio 18: Hidrocloruro del (*R*,*S*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)etanol racémico

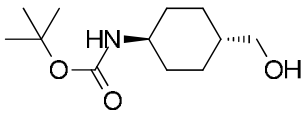


A. *trans*-4-((tertbutoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo



Al ácido (*trans*)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (2,5 mg, 13 mmol) en *terc*-butanol (25 ml) se añadió fosforazidato de difenilo (3,88 g, 14 mmol) y trietilamina (1,97 ml, 14 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h y después a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (6 ml) y a este se añadió agua (18 ml). Después de agitar durante aproximadamente 1 h sobre hielo, el sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con agua:MeOH 3:1, y hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,32 g, 67% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,05-1,20 (m, 2 H), 1,25-1,44 (m, 11 H), 1,72-1,91 (m, 4 H), 2,17 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,06-3,21 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 6,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

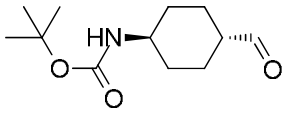
B. ((*trans*)-4-(Hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución de (*trans*)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 18A) (1,5 g, 5,8 mmol) en EtOH (24 ml) y THF (2,7 ml), enfriada sobre hielo, se añadió cloruro cálcico (1,29 g, 11,7 mmol) en porciones para dar una suspensión lechosa. Después se añadió $NaBH_4$ (882 mg, 23,3 mmol) en porciones a lo largo de aproximadamente 25 min y la reacción se agitó sobre hielo durante 1 h. Se

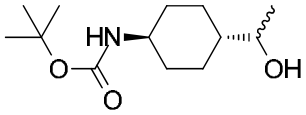
retiró el baño y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 10 °C y a esta se añadió gota a gota disolución acuosa de K_2CO_3 al 5% (5,4 ml), para dar un pH de aproximadamente 11. Se formó un precipitado blanco y se aisló por filtración. El sólido se agitó con EtOAc (50 ml) y agua (14 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de HCl 0,5 M (5 ml), agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título (474 mg) en forma de un sólido blanco. El filtrado inicial se concentró, después se diluyó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (724 mg) en forma de un sólido blanco. El producto aislado total era 1,19 g (89% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,78-0,93 (m, 2 H), 1,01-1,15 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,64-1,80 (m, 4 H), 3,10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 3,16 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 4,33 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

C. ((*trans*)-4-Formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución de ((*trans*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 18B) (375 mg, 1,64 mmol) en DCM (9 ml) y DMSO (2,8 ml), enfriada sobre hielo, se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,54 mmol), seguido de trióxido de piridina-azufre (1041 mg, 6,54 mmol) disuelto en DMSO (2,8 ml). Se retiró el baño y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se repartió entre Et_2O y disolución acuosa de HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (343 mg, 92% de rendimiento), que se usó sin purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,10-1,23 (m, 4 H), 1,35 (s, 9 H), 1,73-1,93 (m, 4 H), 2,07-2,19 (m, 1 H), 3,05-3,20 (m, 1 H), 6,74 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9,53 (s, 1 H).

D. ((*trans*)-4-((*R*,*S*)-1-Hidroxietil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo racémico



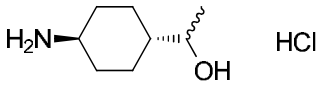
A una disolución de ((*trans*)-4-formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 18C) (70 mg, 0,31 mmol) en THF (4 ml), enfriada a -78ºC, se añadió gota a gota yoduro de metilmagnesio (0,23 ml, 0,68 mmol, 3 M en THF) a lo largo de aproximadamente 2 min, y la reacción se agitó a -78ºC durante 30 min. La reacción se vertió en disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 0-80%) para dar el compuesto del título en forma de un vidrio (15 mg, 20% de rendimiento).

Se llevó a cabo una segunda reacción con el siguiente procedimiento.

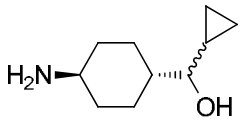
A una disolución de ((*trans*)-4-formilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 18C) (100 mg, 0,44 mmol) en THF (4 ml), enfriada a -78ºC, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,18 ml, 0,55 mmol, 3 M en THF) a lo largo de aproximadamente 2-3 minutos, y la reacción se agitó a -78ºC durante 30 min. La reacción se vertió en disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 0-80%) para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (27 mg, 25% de rendimiento). Este producto y el anterior se combinaron para usarlos en la siguientes etapa. RMN ^{1}H (400 MHz, 400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,87-1,10 (m, 7 H), 1,35 (s, 9 H), 1,57 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 1,67-1,85 (m, 4 H), 3,08 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 3,25-3,46 (m, 2 H), 6,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

E. Hidrocloruro del (*R*,*S*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)etanol racémico

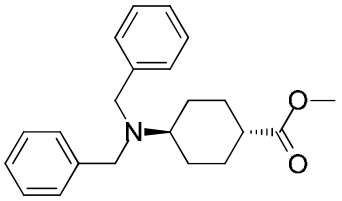


Al ((*trans*)-4-((*R*,*S*)-1-hidroxietil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 18D) (40 mg, 0,16 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un vidrio (33 mg, 112% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,99 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1,06 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 1,20-1,29 (m, 2 H), 1,63 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1,84 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1,93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,85 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 3,46 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 3,62-3,74 (m, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 19</u>: ((*trans*)-4-Aminociclohexil)(ciclopropil)metanol racémico



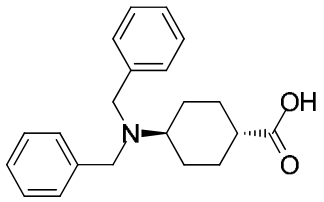
A. (*trans*)-4-(Dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo



A una mezcla de hidrocloruro del (*trans*)-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo

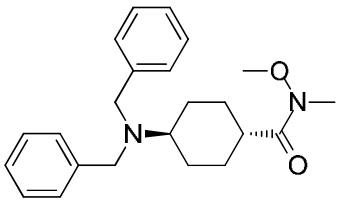
(1,7 g, 8,78 mmol), acetonitrilo (30 ml), y K_2CO_3 (4,85 g, 35,1 mmol) se añadió bromuro de bencilo (3,75 g, 22,0 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc-hexanos al 0-20% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,55 g, 52 % de rendimiento). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,28-1,43 (m, 4 H), 1,54 (s, 3 H), 1,92-2,04 (m, 4 H), 2,13-2,21 (m, 1 H), 2,47-2,55 (m, 1 H), 3,60-3,62 (m, 4 H), 7,16-7,36 (m, 10 H).

B. Ácido (*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxílico



A una mezcla de (*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 19A) (1 g, 2,96 mmol) en THF (10 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml), se añadió LiOH (0,213 g, 8,89 mmol). Después de 15 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en agua y se acidificó con disolución acuosa de HCl 6,0 N hasta formarse un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (791 mg, 83% de rendimiento). Este procedimiento se repitió múltiples veces. RMN ^{1}H representativo (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,07-1,24 (m, 2 H), 1,31-1,49 (m, 2 H), 1,85 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1,93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,05-2,19 (m, 1 H), 2,30-2,45 (m, 1 H), 3,58 (s, 4 H), 7,14-7,24 (m, 2 H), 7,24-7,42 (m, 8 H), 11,98 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 324.

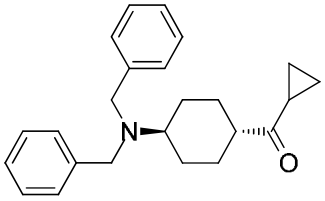
C. (*trans*)-4-(Dibencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metilciclohexanocarboxamida



El ácido (*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexanocarboxílico (Compuesto intermedio 19B) (0,79 g, 2,4 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,3 mmol) y HATU (1,11 g, 2,93 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min, y se añadió hidrocloruro de la *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,286 g, 2,93 mmol). Después de 15 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

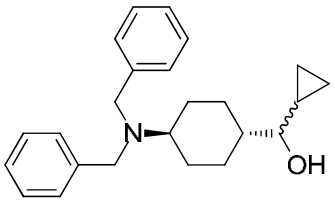
gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptanos al 30-70%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida y solidificaron con alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (728 mg, 81%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,39-1,57 (m, 4 H), 1,84-1,92 (m, 2 H), 2,01 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 2,57-2,69 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 4 H), 3,70 (s, 3 H), 7,20-7,26 (m, 2 H), 7,31 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7,36-7,43 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

D. Ciclopropil((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metanona



A la (*trans*)-4-(dibencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metilciclohexanocarboxamida (Compuesto intermedio 19C) (0,275 g, 0,75 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C se añadió una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en 2-metilTHF (0,75 ml, 0,75 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio adicional (0,75 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h, después se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (268 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 0,82 (dq, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 0,93-0,99 (m, 2 H), 1,25-1,37 (m, 2 H), 1,38-1,50 (m, 2 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 2,01 (d, *J* = 11 Hz, 4 H), 2,42 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,53 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 3,64 (s, 4 H), 7,17-7,24 (m, 2 H), 7,27-7,33 (m, 4 H), 7,34 - 7,40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 348.

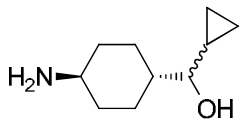
E. Ciclopropil((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metanol racémico



A la ciclopropil((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metanona (Compuesto intermedio 19D) (0,260 g, 0,75 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C se añadió una disolución de hidruro de litio y aluminio 1,0 M en éter dietílico (0,85 ml, 0,85 mmol). Después de 20 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora; se inactivó con agua (0,15

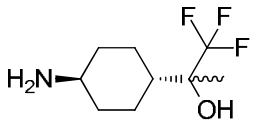
ml), disolución acuosa de NaOH al 10% (0,15 ml), después agua (0,3 ml); y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después de 10 min, se añadió sulfato sódico, los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10-50%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (145 mg, 55% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,20 (d, *J* = 2 Hz, 2 H), 0,41-0,49 (m, 1 H), 0,50-0,58 (m, 1 H), 0,82-0,94 (m, 1 H), 0,97-1,14 (m, 2 H), 1,34-1,53 (m, 4 H), 1,88-2,02 (m, 4 H), 2,46-2,57 (m, 2 H), 3,65 (s, 4 H), 7,21 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,29 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7,39 (d, *J* = 7 Hz, 4 H).

F. ((*trans*)-4-Aminociclohexil)(ciclopropil)metanol racémico

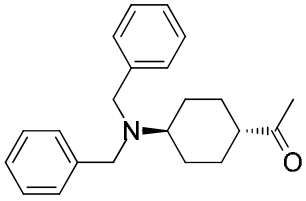


El ciclopropil((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)metanol (Compuesto intermedio 19E) (0,145 g, 0,42 mmol) y catalizador de Pearlman al 20% en peso (0,029 g, 0,04 mmol) se agitaron en etanol (4 ml) y se purgó con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite (68 mg, 97%). LC-MS (LC-ES) M+H = 170.

<u>Compuesto intermedio 20</u>: 2-((*trans*)-4-Aminociclohexil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico



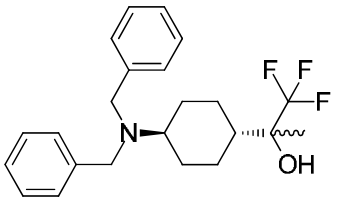
A. 1-((*trans*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)etanona



A la (*trans*)-4-(dibencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metilciclohexanocarboxamida (Compuesto intermedio 19C) (0,395 g, 1,08 mmol) en THF (2,5 ml) a 0 °C se añadió a disolución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (0,36 ml, 1,1 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se agitó durante 10 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución

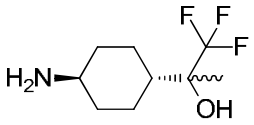
acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que cristalizó lentamente (345 mg, 100%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,21-1,33 (m, 2 H), 1,36-1,49 (m, 2 H), 1,98 (t, *J* = 11 Hz, 4 H), 2,11 (s, 3 H), 2,21-2,31 (m, 1 H), 2,52 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3,64 (s, 4 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,30 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7,35-7,40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H-CH_3CO = 280.

B. 2-((*trans*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico



A la 1-((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)etanona (Compuesto intermedio 20A) (0,34 g, 1,1 mmol) y fluoruro de cesio (0,16 g, 1,1 mmol) en THF (2,25 ml) a 0 °C se añadió lentamente trimetil(trifluorometil)silano (0,39 ml, 2,6 mmol). Después de 1 hora, se añadió una disolución de TBAF 1,0 M en THF (1,27 ml, 1,27 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un aceite naranja que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en heptanos al 3%. Las fracciones recuperadas se concentraron a presión reducida hasta el compuesto del título en forma de un sólido blanco (271 mg, 66%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 0,90-1,09 (m, 2 H) 1,11-1,66 (m, 6 H), 1,81-2,02 (m, 4 H), 2,39-2,50 (m, 1 H), 3,53-3,68 (m, 4 H), 7,15-7,44 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

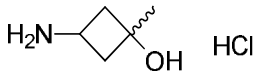
C. 2-((*trans*)-4-Aminociclohexil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol racémico



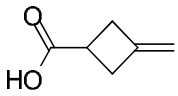
El 2-((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Compuesto intermedio 20B) (0,27 g, 0,69 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% en peso (0,097 g, 0,14 mmol) se agitaron en etanol (6 ml) y se purgaron con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite (136 mg, 93%). RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 1,02-1,28 (m, 7 H), 1,51-1,61 (m, 1 H), 1,79-

2,00 (m, 4 H), 2,51-2,62 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 212.

Compuesto intermedio 21: Hidrocloruro del 3-amino-1-metilciclobutanol

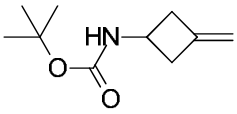


A. Ácido metilenciclobutanocarboxílico



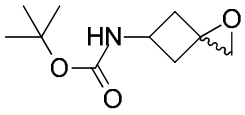
Se añadió hidróxido potásico (12,29 g, 219 mmol) al 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (5,10 g, 54,8 mmol) en EtOH (27 ml) y agua (27 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Después de enfriar, se separó el EtOH a vacío, se añadió hielo, y la mezcla de reacción se acidificó a pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (6,37 g, 99% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,82 (dt, *J* = 8, 2 Hz, 4 H), 3,04 (p, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,76 (p, *J* = 2 Hz, 2 H), 12,20 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 111.

B. (3-Metilenciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió trietilamina (11,9 ml, 85 mmol) al ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 21A) (6,37 g, 56,8 mmol) en *terc*-butanol (57 ml) a temperatura ambiente, seguido de difenilfosforilazida (14,7 ml, 68,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 17 h, se inactivó con agua y se concentró. El residuo se recogió en éter dietílico, se lavó con ácido cítrico al 10% seguido de disolución saturada de bicarbonato sódico, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (1:9) para dar el compuesto del título (6,08 g, 56% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,36 (s, 9 H), 2,54-2,64 (m, 2 H), 2,76-2,86 (m, 2 H), 3,92 (h, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,76 (p, *J* = 2 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 7 Hz, 1 H).

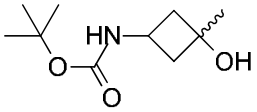
C. 1-Oxaespiro[2.3]hexan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (6,30 g, 36,5 mmol) al (3-metilenciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 21B) (6,08 g, 33,2 mmol) en DCM (111 ml) a 0 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se lavó con sulfito sódico

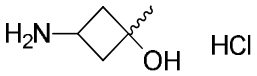
al 10% seguido de disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (de 1:4 a 2:3) para dar una mezcla 1:1 de 1-oxaespiro[2.3]hexan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,34 g, 77% de rendimiento) y material de partida recuperado (0,98 g, 16% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,37 & 1,37 (s, 9 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,44-2,54 (m, 2 H), 2,62 (s, 1 H), 2,66 (s, 1 H), 3,83 (h, *J* = 8 Hz, 0,5 H), 3,94-4,06 (m, 0,5 H), 7,24 (d, *J* = 7 Hz, 0,5 H), 7,34 (d, *J* = 6 Hz, 0,5 H).

D. (3-Hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



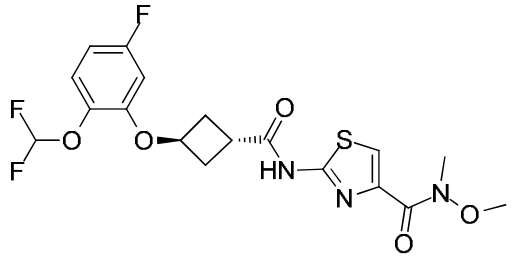
Se añadió trietilborohidruro de litio (34,8 ml, 34,8 mmol) en THF (1,0 M) al 1-oxaespiro[2.3]hexan-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 21C) (5,34 g, 26,8 mmol) en THF (89 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se añadió carbonato potásico sólido, después se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (2:3 to 1:1) para dar el compuesto del título (5,36 g, 94% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,17 (s, 1,5 H), 1,19 (s, 1,5 H), 1,35 (s, 9 H), 1,78-1,92 (m, 2 H), 2,08-2,18 (m, 2 H), 3,46 (h, *J* = 8 Hz, 0,5 H), 3,99 (h, *J* = 8 Hz, 0,5 H), 4,70 (s ancho, 0,5 H), 4,83 (s ancho, 0,5 H), 7,00 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 202.

E. Hidrocloruro del 3-amino-1-metilciclobutanol

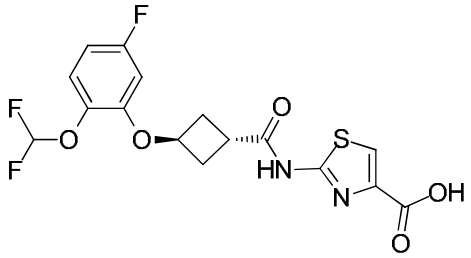


Se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano (33,3 ml, 133 mmol) al (3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 21D) (5,36 g, 26,6 mmol) en MeOH (33 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (3,83 g, 99% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,22 (s, 1,5 H), 1,25 (s, 1,5 H), 2,04-2,14 (m, 2 H), 2,14-2,26 (m, 2 H), 3,15 (s, 0,5 H), 3,20-3,32 (m, 0,5 H), 3,56 (s, 0,5 H), 3,66-3,78 (m, 0,5 H), 8,09 (s ancho, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 102.

<u>Compuesto intermedio 22</u>: 2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)-*N*-metoxi-*N*-metiltiazol-4-carboxamida

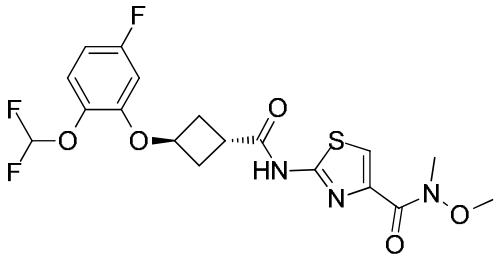


A. Ácido 2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico



A una disolución de 2-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 31) (60 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH (13 mg, 0,56 mmol) en agua (2,5 ml). Después de 1 hora, la mezcla se ajustó a pH = 4 con ácido cítrico acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (119 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,61-2,71 (m, 2 H), 3,05-3,12 (m, 1 H), 4,82-4,93 (m, 1 H), 6,73-6,80 (m, 2 H), 7,02 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,19-7,22 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 403.

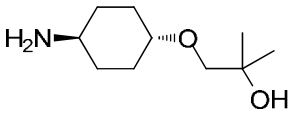
B. 2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)-*N*-metoxi-*N*-metiltiazol-4-carboxamida



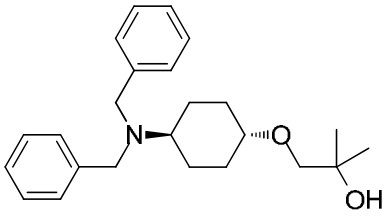
Se disolvió ácido 2-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 22A) (55 mg, 0,14 mmol) en DMF (4 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol) y HATU (62 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió hidrocloruro de la *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (16 mg, 0,16 mmol). Después de 3 h, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con

EtOAc (3X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (16 mg, 26%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,36-2,42 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,72-2,80 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,37-3,44 (m, 1 H), 4,90-5,07 (m, 1 H), 6,76-6,82 (m, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,05 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

Compuesto intermedio 23: 1-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol

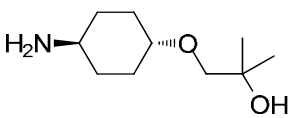


A. 1-((*trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol



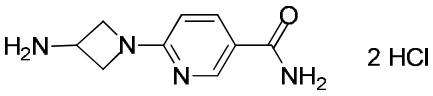
El 2-((*trans*-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)acetato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 10B) (0,40 g, 0,98 mmol) se agitó en THF (2,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, después se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,80 ml, 2,4 mmol) en éter dietílico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h después se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua (2X), y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de ((EtOAc:EtOH 3:1) en hexanos) al 5-15%, proporcionando un aceite incoloro que solidificó con el tiempo para dar el compuesto del título (0,168 g, 47%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,09-1,22 (m, 8 H), 1,33-1,47 (m, 2 H), 1,88-1,97 (m, 2 H), 2,04-2,11 (m, 2 H), 2,53 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,19 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,61 (s, 4 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 7,26-7,33 (m, 4 H), 7,34-7,39 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 368.

B. 1-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol

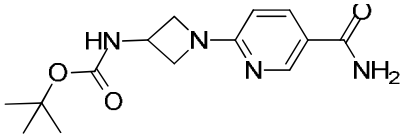


Una mezcla de 1-((*trans*-4-(dibencilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 23A) (620 mg, 1,69 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón (300 mg, 2,14 mmol) en EtOH (5 ml) se hidrogenó a 55 psi (3,85 kg/cm^2) (aparato de Fisher-Porter) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®. El catalizador se lavó con MeOH y DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad y se secó con alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (306 mg). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,07-1,35 (m, 4 H), 1,17 (s, 6 H), 1,92 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 2,45 (s ancho, 3 H), 2,78 (m, 1 H), 3,25 (m, 3 H).

<u>Compuesto intermedio 24</u>: Dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)nicotinamida

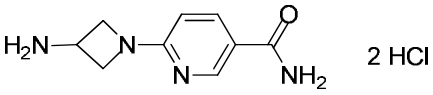


A. (1-(5-Carbamoilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



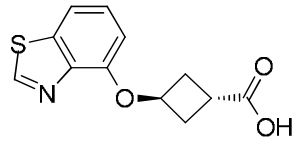
Al azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (220 mg, 1,23 mmol) en acetonitrilo (2 ml) con una pequeña cantidad de NMP para facilitar la solubilidad, se añadió 6-cloronicotinamida (200 mg, 1,28 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,3 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 130 °C durante 2 h, se enfrió, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (140 mg, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 3,88-3,95 (m, 2 H), 4,38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,50-4,59 (m, 1 H), 6,43 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J* = 2 Hz, 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 293.

B. Dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)nicotinamida

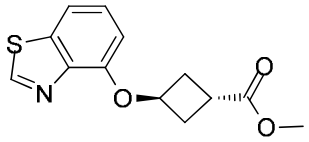


Al -butilo (1-(5-carbamoilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc* (Compuesto intermedio 24A) (140 mg, 0,48 mmol) en metanol (3 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se separó el disolvente a vacío para dar un sólido, que se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título (124 mg, 98%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,39-4,48 (m, 1 H), 4,49-4,57 (m, 2 H), 4,73-4,85 (m, 2 H), 7,06 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,44 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 192.

<u>Compuesto intermedio 25</u>: Ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico

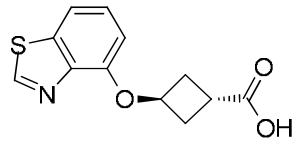


A. (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



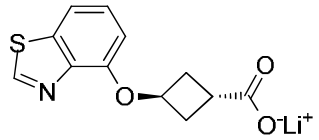
Se añadió trifenilfosfina (9,72 g, 37,0 mmol) a una disolución de benzo[d]tiazol-4-ol (4,00 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (4,13 g, 31,7 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIAD (7,20 ml, 37,0 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente, se agitó a lo largo del fin de semana, y se concentró. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 15%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (6,72 g, 90%) que contenía aproximadamente 1,1 equivalentes de contaminante de DIAD reducido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,51-2,67 (m, 2 H), 2,75 (td, *J* = 7, 4 Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 5,03-5,10 (m, 1 H), 6,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 264.

B. Ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico



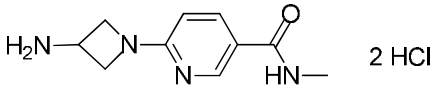
A una disolución de (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 25A) (400 mg, 1,5 mmol) en THF (20 ml) y agua (7 ml) se añadió LiOH (91 mg, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se separó una parte de los disolventes a vacío, y el resto se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se ajustó a pH = 4 con la adición de ácido cítrico acuoso. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar el compuesto del título (140 mg, 37%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,17-2,34 (m, 2 H), 2,44-2,57 (m, 2 H), 3,11-3,22 (m, 1 H), 4,72-4,89 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 250.

C. **Ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico, sal de litio**

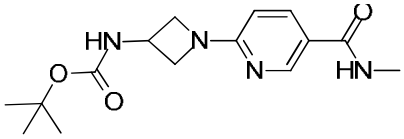


A una disolución de (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 25A) (3,48 g, 13,2 mmol) en THF (40 ml) y agua (15 ml) se añadió hidróxido de litio (0,790 g, 33,0 mmol). Después de 2 h, los disolventes se separaron a vacío y el sólido resultante se trituró con éter dando el compuesto del título (5,7 g, cuantitativo) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,20 (dd, *J* = 7, 3 Hz, 2 H), 2,61 (dt, *J* = 6, 3 Hz, 2 H), 2,65-2,74 (m, 1 H), 4,96-5,09 (m, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,23 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Li = 250.

<u>Compuesto intermedio 26</u>: Dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)-*N*-metilnicotinamida

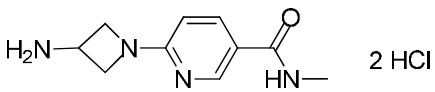


A. (1-(5-(Metilcarbamoil)piridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



Al azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (202 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (2 ml) con una pequeña cantidad de NMP para facilitar la solubilidad, se añadió 6-cloro-*N*-metilnicotinamida (200 mg, 1,17 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,3 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 130 °C durante 2 h, se enfrió, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (124 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 2,88 (s, 3 H), 3,92 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 2 H), 4,36 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 6,43 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

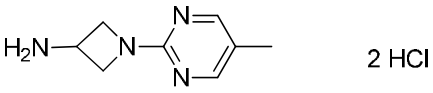
B. Dihidrobromuro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)-*N*-metilnicotinamida



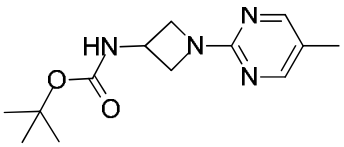
Al (1-(5-carbamoilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 26A) (160 mg, 0,52 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido parduzco (142 mg, 97%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,86 (s, 3 H), 4,41-4,47 (m, 1 H), 4,48-4,58 (m, 2 H), 4,73-4,85 (m, 2 H), 7,00-7,10 (m, 1 H), 8,43-8,45 (m, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-

MS (LC-ES) M+H = 207.

Compuesto intermedio 27: Dihidrobromuro de la 1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-amina

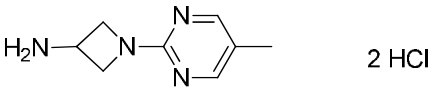


A. (1-(5-Metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



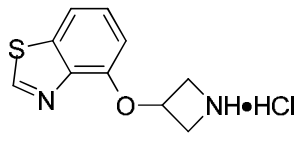
Al azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (649 mg, 3,11 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 2-cloro-5-metilpirimidina (400 mg, 3,11 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (2,72 ml, 15,6 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 130 °C durante 3 h. El disolvente se separó, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 30%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (373 mg, 45%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 2,17 (s, 3 H), 3,92 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,34 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,43-4,58 (m, 1 H), 8,21 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. Dihidrocloruro de la 1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-amina

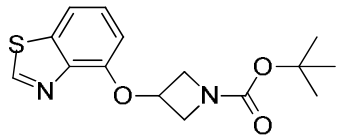


Al (1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 27A) (170 mg, 0,64 mmol) en DCM (6 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (164 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,31 (s, 3 H), 4,43 (m, 3 H), 4,71 (m, 2 H), 8,55 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

Compuesto intermedio 28: Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol



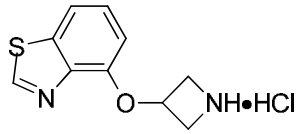
A. 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-

butilo (Compuesto intermedio 1) (1,47 g, 5,85 mmol) y benzo[d]tiazol-4-ol (0,884 g, 5,85 mmol) en DMF (40 ml) se añadió carbonato de cesio (2,10 g, 6,43 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 5%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (1,35 g, 75%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (s, 9 H), 4,21 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,32-4,42 (m, 2 H), 5,14-5,19 (m, 1 H), 6,64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,54-7,64 (m, 1 H), 8,94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

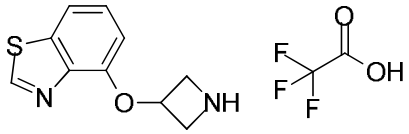
B. Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol



Al 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 28A) (1,35 g, 4,41 mmol) en metanol (3 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,23 g, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,32 (dd, *J* = 12, 5 Hz, 2 H), 4,65 (dd, *J* = 12, 6 Hz, 2 H), 5,42-5,50 (m, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,49 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

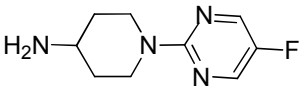
Alternativamente, el compuesto intermedio 28A se puede convertir en la sal del ácido trifluoroacético

C. Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol, sal del ácido trifluoroacético



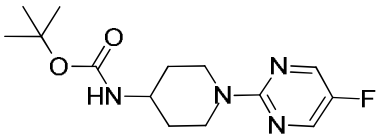
Al 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 28A) (4,00 g, 12,4 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C, se añadió TFA (16,0 ml, 208 mmol). Después de 4 h, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico (3 X 100 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,70 g, 97%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4,10-4,19 (m, 2 H), 4,48-4,59 (m, 2 H), 5,32-5,40 (m, 1 H), 6,89-6,96 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 7,79-7,86 (m, 1 H), 9,10 (s ancho, 2 H), 9,35 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

<u>Compuesto intermedio 29</u>: Dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-amina



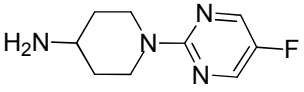
2 HCl

A. (1-(5-Fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



Al piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,10 g, 5,50 mmol) en acetonitrilo (12 ml), se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,66 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 125 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 10%-60%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar compuesto del título adicional, en forma de un sólido blanco (1,26 g, 85%, rendimiento total). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27-1,42 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 2,02 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,06 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,63-3,80 (m, 1 H), 4,40-4,49 (m, 1 H), 4,55 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 8,19 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 297.

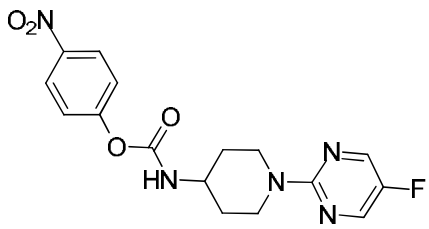
B. Dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-amina



2 HCl

Al (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 29A) (1,26 g, 4,25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,11 g, 97%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,57-1,74 (m, 2 H), 2,09-2,23 (m, 2 H), 3,09-3,23 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 1 H), 4,70-4,82 (m, 2 H), 8,45-8,54 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 197.

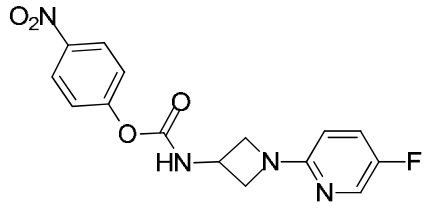
<u>Compuesto intermedio 30</u>: (1-(5-Fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo



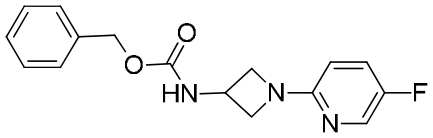
Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (214 mg, 1,06 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 29) (220 mg, 0,82 mmol) en DCM (12 ml) y N,N-

diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,6 mmol). Después de una hora, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (290 mg, 98%) el cual se usó sin más purificación. LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

Compuesto intermedio 31: (1-(5-Fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo

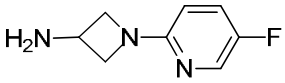


A. (1-(5-Fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo



En un vial de reacción, se agitaron dímero de cloruro de alilpaladio (33 mg, 0,091 mmol), 2-(di(adamantan-1-il)fosfino)-*N*,*N*-dimetilanilina (77 mg, 0,18 mmol) y tolueno (20 ml) durante 10 min. La mezcla primero era transparente y después se volvió turbia. Se añadió *terc*-butóxido sódico (877 mg, 9,12 mmol), después 2-cloro-5-fluoropiridina (600 mg, 4,56 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,13 g, 5,47 mmol). El vial se secó y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos de 10 a 65% para dar el compuesto del título (230 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,83 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,27 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,57 (s ancho, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 6,45 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,23-7,44 (m, 6 H), 7,92 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 302.

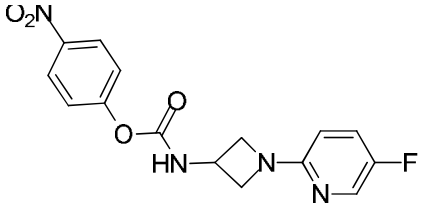
B. 1-(5-Fluoropiridin-2-il)azetidin-3-amina



El (1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 31A) (0,230 g, 0,76 mmol) y catalizador de Pearlman al 20% en peso (54 mg, 0,08 mmol) se agitaron en metanol:EtOAc 1:1 (40 ml) y se purgó con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (130 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,72-3,89 (m, 2 H), 3,94-4,06 (m, 1 H), 4,27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 6,48 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H),

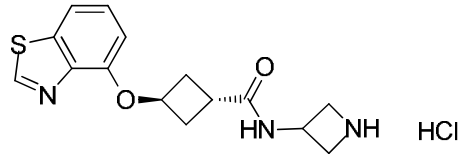
7,95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 168.

C. (1-(5-Fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo

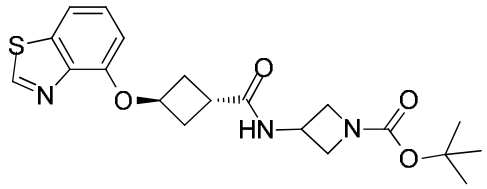


Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (152 mg, 0,754 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 0 °C se añadió lentamente 1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 31B) (220 mg, 0,82 mmol) en DCM (12 ml). Después de una hora, se añadió bicarbonato sódico (97 mg, 1,2 mmol), y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se separó a vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos de 10 a 60% para dar el compuesto del título (39 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,84-4,02 (m, 2 H), 4,42 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,75 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,67 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 7,35 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,06 (s ancho, 1 H), 8,28 (d, *J* = 9 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 333.

<u>Compuesto intermedio 32</u>: Hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida



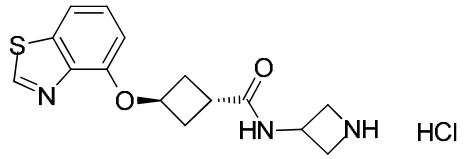
A. 3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (400 mg, 1,61 mmol), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (276 mg, 1,61 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,56 ml, 0,32 mmol) se añadió, gota a gota, un disolución al 50% de T3P en acetato de etilo (2,04 g, 3,21 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con

MeOH/DCM de 0 a 20% para dar el compuesto del título (635 mg, 98% de rendimiento) en forma de una espuma. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44 (s, 9 H), 2,49-2,64 (m, 2 H), 2,69-2,82 (m, 2 H), 3,11-3,29 (m, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,23 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,57 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

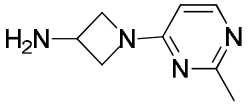
B. Hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida



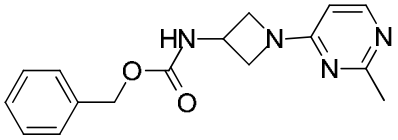
Al 3-((trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 32A) (630 mg, 1,56 mmol) en DCM (2,5 ml) y metanol (2,5 ml),

Se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma higroscópica (596 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,47-2,70 (m, 2 H), 2,74-2,87 (m, 2 H), 3,64-3,69 (m, 1 H), 3,74-3,82 (m, 1 H), 4,17-4,28 (m, 2 H), 4,29-4,38 (m, 2 H), 5,12-5,31 (m, 1 H), 7,06-7,15 (m, 1 H), 7,57-7,65 (m, 1 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 9,98 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 304.

<u>Compuesto intermedio 33</u>: 1-(2-Metilpirimidin-4-il)azetidin-3-amina

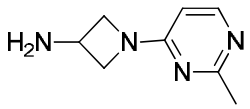


A. (1-(2-Metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo



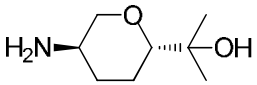
Al azetidin-3-ilcarbamato de bencilo (810 mg, 3,9 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadieron 4-cloro-2-metilpirimidina (420 mg, 3,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,5 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 1,5 h. La reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-20%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,38 g, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,48 (s, 3 H), 3,97-4,13 (m, 2H), 4,45 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,56-4,66 (m, 1 H), 5,12 (s, 2H), 6,32 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,23-7,48 (m, 5 H), 8,03 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 299.

B. 1-(2-Metilpirimidin-4-il)azetidin-3-amina

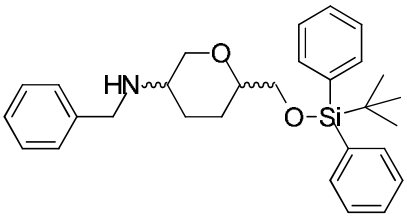


El (1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 33A) (1,2 g, 4,0 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y EtOAc (30 ml), y se añadió paladio sobre carbón al 10% en peso (0,43 g, 0,40 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se purgó con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (505 mg, 76%). RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 2,49 (s, 3 H), 4,11 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 2 H), 4,19-4,31 (m, 1 H), 4,49 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 2 H), 6,38 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

<u>Compuesto intermedio 34</u>: 2-((*trans*)-5-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol racémico



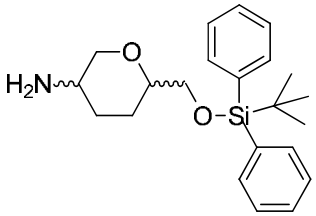
A. *N*-Bencil-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina racémico



Se añadió bencilamina (3,17 ml, 32,6 mmol) a una disolución de 6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (4 g, 10,9 mmol) (véase, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 14 (2006), 3953) en MeOH (30 ml). Después de 1 h, la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió $LiBH_4$ (5,97 ml, 11,9 mmol). Después de 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y disolución saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH (3:1) en hexanos al 0%-40% para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,49 g, 70% de rendimiento) (mezcla de isómeros cis y trans). LC-MS (ES-MS) M+H = 460.

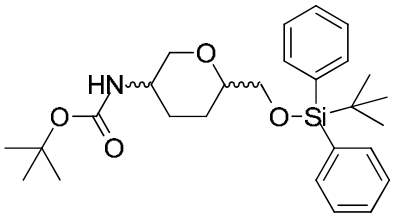
.

B. 6-(((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina racémico



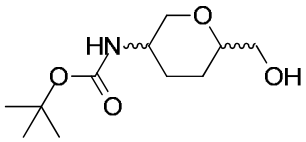
Una botella de Fisher-Porter se purgó con N_2 y se cargó con *N*-bencil-6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina (Compuesto intermedio 34A) (3,9 g, 8,5 mmol) y EtOH (80 ml). En una atmósfera de N_2, se añadió catalizador de Pearlman(1,49 g, 2,12 mmol), y se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y se agitó con 3,5 kg/cm^2 (50 psi) de H_2 a lo largo de 4 días. Se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso transparente (2,98 g, 94%). LC-MS (ES-MS) M+H = 370.

C. (6-(((terc-Butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo racémico



A una disolución de 6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-amina (Compuesto intermedio 34B) (2,98 g, 8,06 mmol) y Et_3N (1,69 ml, 12,1 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se añadió Boc_2O (2,15 ml, 9,27 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas se volvieron a extraer con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un aceite espeso. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-20% para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (2,4 g, 70% de rendimiento). LC-MS (ES-MS) M+H = 470.

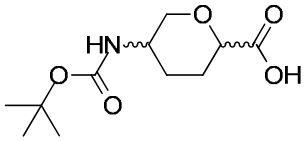
D. (6-(Hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo Racémico



A una disolución de (6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 34C) (2,4 g, 5,1 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C, se añadió TBAF (10,2 ml, 10,2 mmol, 1 M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró a aproximadamente la mitad del volumen

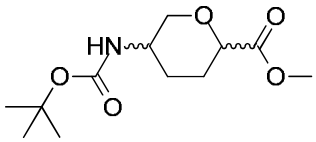
a presión reducida, y se añadieron 15 ml de disolución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 0-20%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,12 g, 94% de rendimiento). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

E. Ácido 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico racémico



A una disolución a 0 °C de (6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 34D) (1,10 g, 4,76 mmol) en DCM (10 ml), acetonitrilo (10 ml), y agua (15 ml), se añadió peryodato sódico (4,07 g, 19,0 mmol) y cloruro de rutenio(III) (99 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó enérgicamente durante 3 h, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró para separar los sólidos. Al filtrado se añadieron 10 ml de MeOH, y la mezcla se filtró para separar los sólidos. Al filtrado se añadieron 20 ml de disolución acuosa de $NaHSO_3$ al 10% lo que produjo decoloración. El pH se ajustó a aproximadamente 2 con adición de disolución acuosa de $NaHSO_4$ al 20% y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (1,21 g, rendimiento cuantitativo), la cual se usó sin más purificación. LC-MS (ES-MS) M-H = 244.

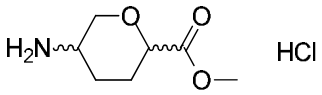
F. 5-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo racémico



Una disolución de diazometano (900 mg, 21,4 mmol) en DCM (generado a partir de *N*-metil-*N*-nitrosourea (2,5 g) con adición de disolución acuosa de NaOH al 30% (50 ml) y DCM (40 ml) sobre hielo) se añadió lentamente a 0 °C disolución de ácido 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxílico (Compuesto intermedio 34E) (1,05 g, 4,28 mmol) en DCM (50 ml), y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se retiró el baño y la mezcla se purgó bien con N_2 para eliminar el exceso de diazometano. A esto se añadió CH_3CO_2H (2 gotas) con agitación (para inactivar cualquier diazometano restante), y la disolución se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de

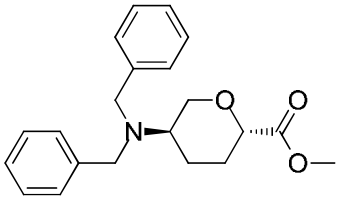
sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 0-40%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido céreo blanco (882 mg, 79% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9 H), 1,71-1,82 (m, 1 H), 2,00-2,17 (m, 2 H), 3,13 (s ancho, 1 H), 3,66 (dd, *J* = 12, 2 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,86-4,04 (m, 1 H), 4,17 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 4,35 (s ancho, 1 H).

G. Hidrocloruro del 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo racémico



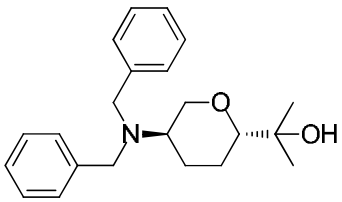
Al 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34F) (880 mg, 3,39 mmol) se añadió 1,4-dioxano (25 ml), seguido de HCl 4 M en dioxano (8,48 ml, 33,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (670 mg, 101% de rendimiento). LC-MS (ES-MS) M+H = 160.

H. (*trans*)-5-(Dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo racémico



A una disolución del hidrocloruro del 5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34G) (670 mg, 3,42 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se añadió carbonato potásico (1,89 g, 13,7 mmol) y bromuro de bencilo (0,92 ml, 7,7 mmol), y la mezcla se calentó at 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 0-40%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (881 mg, 76% de rendimiento), que se asignó como el isómero *trans* por RMN. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54-1,75 (m, 2 H), 2,05-2,17 (m, 2 H), 2,83 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,42 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3,58-3,74 (m, 7 H), 3,86 (dd, *J* = 12, 2 Hz, 1 H), 4,09-4,17 (m, 1 H), 7,11-7,48 (m, 10 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 340.

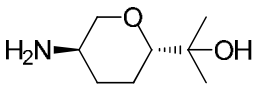
I. 2-((*trans*)-5-(Dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol racémico



A una disolución de (*trans*)-5-(dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 34H) (535 mg, 1,58 mmol) en THF (18 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,20 ml, 12,6 mmol, 3 M

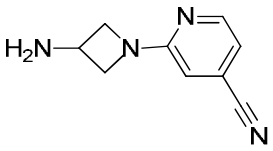
en THF). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla después se enfrió a 0 °C y se inactivó por adición lenta de NH_4Cl 1 M (25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 0-45%) para dar el compuesto del en forma de un aceite transparente (268 mg, 50% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,22-1,38 (m, 1 H), 1,58 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 1,71 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2,03-2,12 (m, 1 H), 2,39 (s, 1 H), 2,72 (tt, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 2,99 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 3,40 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3,58-3,73 (m, 4 H), 3,99-4,09 (m, 1 H), 7,06-7,50 (m, 10 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 340.

J. 2-((*trans*)-5-Aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol racémico

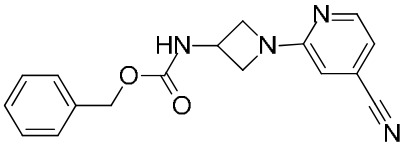


Al 2-((*trans*)-5-(dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 34I) (770 mg, 2,01 mmol) y EtOH (15 ml) en una atmósfera de N_2 se añadió hidróxido de paladio al 20% (141 mg, 0,201 mmol), y se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y después se agitó a 2,8 kg/cm^2 (40 psi) de H_2 durante 24 h. Se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOH y EtOAc. El filtrado se concentró para dar el compuesto del en forma de un aceite transparente (310 mg, 97% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,16 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,26-1,38 (m, 1 H), 1,39-1,52 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 2,09 (dt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 2,69-2,76 (m, 1 H), 3,01-3,13 (m, 2 H), 3,95-4,04 (m, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 160.

<u>Compuesto intermedio 35</u>: 2-(3-Aminoazetidin-1-il)isonicotinonitrilo



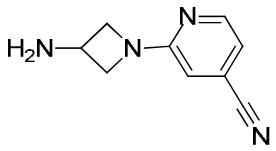
A. (1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo



Al hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de bencilo (400 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron 2-cloroisonicotinonitrilo (274 mg, 1,98 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,1 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 135 °C durante 2,5 h. La reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 20%-90%. Las fracciones adecuadas se

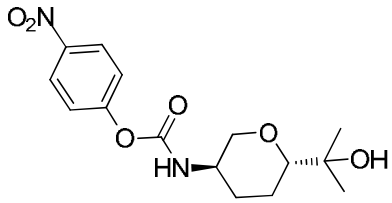
combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (185 mg, 34%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,91 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,34 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,56-4,64 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,17-7,45 (m, 5 H), 8,17 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 309.

B. 2-(3-Aminoazetidin-1-il)isonicotinonitrilo



El (1-(4-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 35A) (185 mg, 0,60 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y EtOAc (5 ml), y se añadió paladio sobre carbón al 10% en peso (128 mg, 0,12 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se purgó con hidrógeno mediante balón (3X) antes de agitar en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 20%-90%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 53%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,61-3,78 (m, 2 H), 3,92-4,08 (m, 1 H), 4,20-4,41 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,72 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 175.

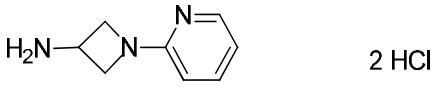
Compuesto intermedio 36: ((*trans*)-6-(2-Hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo



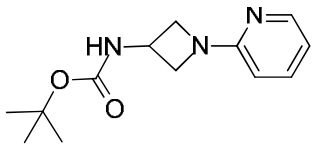
Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (122 mg, 0,604 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente 2-((*trans*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 34) (74 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Después de 30 min, se añadió bicarbonato sódico (78 mg, 0,93 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (78 mg, 52%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,38-1,66 (m, 2 H), 1,81 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,27 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,42 (s ancho, 1 H), 3,03-3,26 (m, 2 H), 3,64-3,87 (m, 1 H), 4,26 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,27 (d, *J* = 9 Hz, 2 H); LC-MS

(LC-ES) M+H = 325.

Compuesto intermedio 37: Dihidrocloruro de la 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina

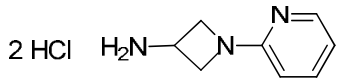


A. (1-(Piridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



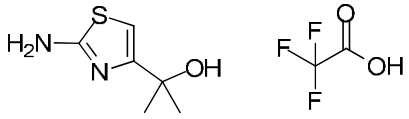
Al hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,40 mmol) en DMF (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmol) seguido de 2-fluoropiridina (233 mg, 2,40 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche, se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 20%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 15%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (s, 9 H), 3,82 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2 H), 4,38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,66 (s ancho, 1 H), 6,33 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,61-6,70 (m, 1 H), 7,42-7,53 (m, 1 H), 8,18 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 250.

B. Dihidrocloruro de la 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina

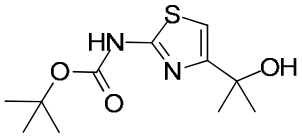


Al (1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 37A) (90 mg, 0,36 mmol) en DCM (1 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (84 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,38-4,50 (m, 3 H), 4,69-4,78 (m, 2 H), 7,01 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,03-7,09 (m, 1 H), 8,00 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,05-8,12 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 150.

Compuesto intermedio 38: Sal del ácido trifluoroacético del 2-(2-aminotiazol-4-il)propan-2-ol

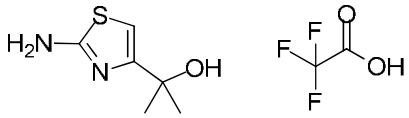


A. (4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo



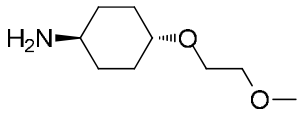
A una disolución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,9 mmol) en THF (13 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,58 ml, 7,7 mmol, 3 M en THF). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 36 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (2X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc-hexanos al 30-75%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (360 mg, 72% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (s, 6 H), 1,54 (s, 9 H), 6,78 (s, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 259.

B. Sal del ácido trifluoroacético del 2-(2-aminotiazol-4-il)propan-2-ol

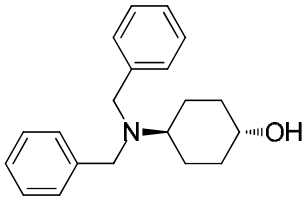


A una disolución agitada de (4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 38A) (700 mg, 2,71 mmol) en MeOH (2,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml, 32,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La separación del disolvente a vacío proporcionó el compuesto del título (720 mg, 98%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,53 (s, 6 H), 3,98 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-H_2O = 141.

<u>Compuesto intermedio 39</u>: (*trans*)-4-(2-Metoxietoxi)ciclohexanamina



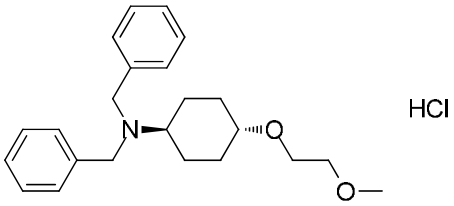
A. *trans*-4-(Dibencilamino)ciclohexanol



Se añadió bromuro de bencilo (60 g, 350 mmol) al hidrocloruro del (*trans*)-4-aminociclohexanol (20 g, 174 mmol) y bicarbonato sódico (40 g, 476 mmol) en EtOH (400 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 36 h, se filtraron y concentraron para dar un sólido. El sólido se recogió en hexanos. La reacción se agitó durante la noche, se filtró y se secó al aire para dar el compuesto del título (33,2

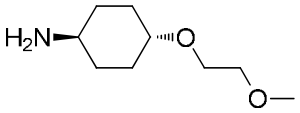
g, 65%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,14-1,28 (m, 2 H), 1,30 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,91 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,00 (s ancho, 1 H), 2,53 (tt, *J* = 12, 3 Hz, 1 H), 3,50-3,59 (m, 1 H), 3,62 (s, 4 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 4 H), 7,33-7,38 (m, 4 H).

B. Hidrocloruro de la (*trans*)-*N*,*N*-dibencil-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina



Se preparó una disolución saturada de KOH (175 g) y agua (100 g) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitador de hélice se cargó con (*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (Compuesto intermedio 39A) (10 g, 33,9 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y 1-bromo-2-metoxietano (10 g, 71,9 mmol). A la disolución agitada se añadió Aliquot 336 (1 g, aproximadamente 2,25 mmol) seguido de una porción de disolución saturada de KOH (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura interna de aproximadamente 42 °C en atmósfera de N_2 durante 4 h y 40 min momento en el que la HPLC mostró 77% de conversión. Se añadieron KOH sólido (5 g) y 1-bromo-2-metoxietano (10 g) adicionales, y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron TBME (100 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase acuosa se extrajo con TBME (75 ml) y las capas de TBME combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y el TBME filtrado se agitó a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (10 ml) con agitación rápida. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y los sólidos se recogieron por filtración lavando con TBME para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13,1 g, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,89-1,02 (m, 2 H), 1,63-1,75 (m, 2 H), 2,07 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,27 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,48-2,53 (m, 1 H), 2,96-3,06 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,35-3,41 (m, 2 H), 3,47-3,51 (m, 2 H), 4,12 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2 H), 4,43 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 2 H), 7,37-7,44 (m, 6 H), 7,61-7,68 (m, 4 H), 10,97 (s ancho, 1 H).

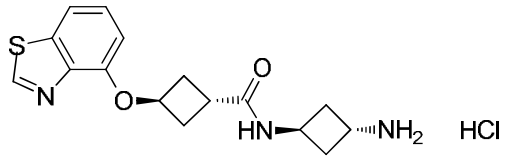
C. (*trans*)-4-(2-Metoxietoxi)ciclohexanamina



Al hidrocloruro de la (*trans*)-*N*,*N*-Dibencil-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 39B) (19,7 g, 50,5 mmol) en agua (150 ml) se agitó hasta lograr una disolución clara. Se añadió TBME (150 ml), después se añadió NaOH 1 N (50 ml) lentamente a lo largo de 5 minutos (la temperatura interna permanecía estable a

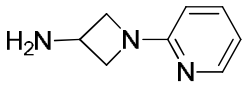
temperatura ambiente sin enfriamiento externo). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con TBME (30 ml). Las capas de TBME combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y concentraron recogiendo en EtOH. El aceite ámbar claro resultante se disolvió en EtOH (150 ml), y se purgó con N_2. Se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbón activado (1,6 g, 10-20% Pd; ~50% en agua como estabilizante), y se extrajo el aire de la mezcla agitada y se purgó con N_2 y después con H_2, y se agitó en atmósfera de H_2 a temperatura ambiente, controlando la absorción con un aparato de Buchi Pressflow. Después de 3 h de agitación rápida, la reacción parecía que se ralentizaba, de modo que se extrajo el aire del recipiente de reacción y se purgó con N_2, y se cagó con una cantidad adicional de $Pd(OH)_2$ (1,62 g), y se continuó la hidrogenolisis durante 80 min adicionales. Se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2, y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de filtro de Millipore que contenía Celite®. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite casi incoloro (7,6 g, 87%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,94-1,18 (m, 4 H), 1,68-1,76 (m, 2 H), 1,85-1,93 (m, 2 H), 2,46-2,55 (m, 1 H), 3,11-3,20 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,37-3,42 (m, 2 H), 3,47-3,51 (m, 2 H).

Compuesto intermedio 40: Hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-((*trans*)-3-aminociclobutil)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida

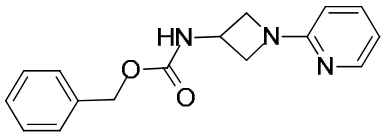


Al ((*trans*)-3-((*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 66) (185 mg, 0,44 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (194 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,41-2,59 (m, 6 H), 2,72-2,83 (m, 2 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 3,79-4,00 (m, 1 H), 4,40-4,64 (m, 1 H), 5,15-5,24 (m, 1 H), 7,00-7,04 (m, 1 H), 7,53-7,59 (m, 1 H), 7,72-7,77 (m, 1 H), 9,70 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 318.

Compuesto intermedio 41: 1-(Piridin-2-il)azetidin-3-amina



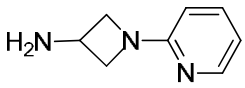
A. (1-(Piridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo



En un vial de reacción con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de bencilo (800

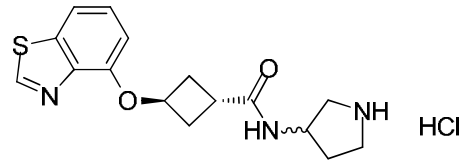
mg, 3,30 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 2-fluoropirimidina (320 mg, 3,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,59 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó (2X) con agua. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3X) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 20%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (160 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81-3,89 (m, 2 H), 4,31-4,41 (m, 2 H), 4,69 (s ancho, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 5,24 (s ancho, 1 H), 6,31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,59-6,70 (m, 1 H), 7,30-7,42 (m, 5 H), 7,44-7,55 (m, 1 H), 8,15 (d, *J* = 4 Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 284.

B. 1-(Piridin-2-il)azetidin-3-amina

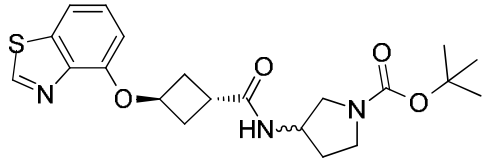


Se añadió paladio sobre carbón (135 mg, 0,13 mmol) al (1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 41A) (0,180 g, 0,64 mmol) en EtOH (10 ml) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (89 mg, 94% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,59-3,74 (m, 2 H), 3,90-4,06 (m, 1 H), 4,16-4,40 (m, 2 H), 6,24-6,32 (m, 1 H), 6,55-6,64 (m, 1 H), 7,41-7,49 (m, 1 H), 8,15 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 150.

<u>Compuesto intermedio 42</u>: Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico



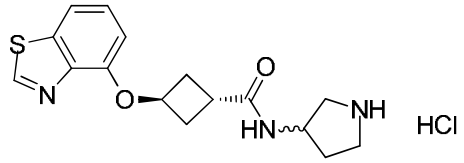
A. 3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)pirrolidina-1-carboxilato racémico



Se disolvió el ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico

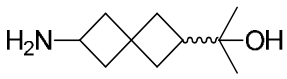
(Compuesto intermedio 25) (350 mg, 0,80 mmol) en DMF (8 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,5 mmol) y HATU (578 mg, 1,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (262 mg, 1,52 mmol). Después de 2 h, la reacción se inactivó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (71 mg, 21% de rendimiento). LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,84 min; M+H = 418.

B. Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico

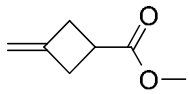


Al 3-((*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)pirrolidina-1-carboxilato (Compuesto intermedio 42A) (76 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (70 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,31-2,42 (m, 1 H), 2,55-2,70 (m, 1 H), 2,74-2,89 (m, 2 H), 3,04-3,11 (m, 2 H), 3,45-3,59 (m, 2 H), 3,59-3,71 (m, 1 H), 3,73-3,88 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 1 H), 4,74 (s ancho, 1 H), 5,47 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,80-7,88 (m, 1 H), 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 10,16 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 318.

Compuesto intermedio 43: 2-(6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol racémico



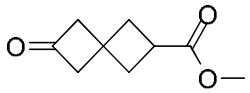
A. 3-Metilenciclobutanocarboxilato de metilo



A una mezcla en DMF (350 ml) de ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (11,6 g, 103 mmol) y carbonato de cesio (70,8 g, 217 mmol) se añadió yodometano (17,6 g, 124 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se repartió entre Et_2O y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (10,9 g, 84%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,85-2,92 (m, 2 H), 2,92-3,04 (m, 2 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H),

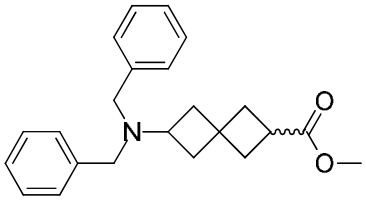
4,77-4,82 (m, 2 H).

B. 6-Oxoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo



A una disolución en acetato de metilo (45 ml) de 3-metilenciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 43A) se añadió cobre el polvo (2,77 g, 43,6 mmol) y zinc en polvo (5,70 g, 87 mmol). A esta mezcla se añadió una disolución en acetato de metilo (45 ml) de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (4,86 ml, 43,6 mmol) y oxicloruro de fósforo (0,37 ml, 4,0 mmol) gota a gota a lo largo de 2 h. Después de 3 h, la reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió zinc en polvo (5,70 g, 87 mmol) adicional, seguido de ácido acético (22,7 ml, 400 mmol) gota a gota a una temperatura para mantener la temperatura por debajo de 7 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después de agitar durante la noche se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con cuidado (atención: evolución de gas) con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 X 200 ml), y las capas acuosa se extrajeron con EtOAc:Et_2O 1:1 (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (4,10 g, 61%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,38-2,48 (m, 2 H), 2,50-2,61 (m, 2 H), 3,00-3,09 (m, 2 H), 3,09-3,22 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H).

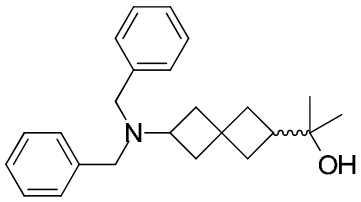
C. 6-(Dibencilamino)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo racémico



A una disolución en THF (200 ml) de 6-oxoespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 43B) (3,89 g, 23,1 mmol) se añadió dibencilamina (4,67 ml, 24,29 mmol). Después de 10 min, la reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,35 g, 34,7 mmol) como sólido, en porciones, a lo largo de 10 minutos seguido de 4-5 gotas de ácido acético glacial. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con Et_2O (200 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa acuosa se extrajo con Et_2O (1 X 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó en gel de

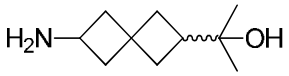
sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (5,00 g, 62%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,74-1,92 (m, 2 H), 1,97-2,34 (m, 6 H), 2,90-3,09 (m, 2 H), 3,35-3,51 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 7,09-7,44 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

D. 2-(6-(Dibencilamino)espiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol racémico



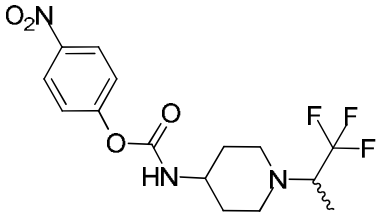
Al 6-(dibencilamino)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 43C) (5,00 g, 14,3 mmol) en Et_2O (200 ml) a 0 °C se añadió una disolución de cloruro de metilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (15,7 ml, 47,2 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 70 min, se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl 3 N y se repartió entre disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (150 ml) y Et_2O (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (4,65 g, 93%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,06 (s, 6 H), 1,66-1,97 (m, 7 H), 2,05-2,31 (m, 2 H), 2,91-3,06 (m, 1 H), 3,45 (s, 4 H), 7,09-7,41 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

E. 2-(6-Aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol racémico

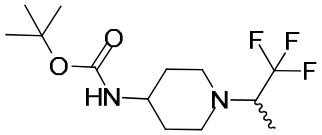


Al 2-(6-(dibencilamino)espiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 43D) (4,10 g, 11,7 mmol) y EtOH (100 ml) en una atmósfera de N_2 se añadió hidróxido de paladio al 20% (329 mg, 2,35 mmol), y se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y después se agitó a 2,45 kg/cm^2 (35 psi) de H_2 durante la noche. Se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,18 g, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (d, *J* = 1 Hz, 6 H), 1,39 (s, 3 H), 1,52 - 1,61 (m, 1 H), 1,63-1,69 (m, 1 H), 1,74-1,97 (m, 4 H), 2,11-2,27 (m, 2 H), 2,35-2,48 (m, 1 H), 3,30 (quin, *J* = 8 Hz, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 44</u>: (1-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo racémico

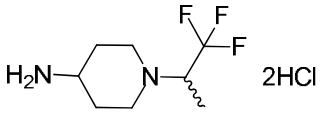


A. (1-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo racémico



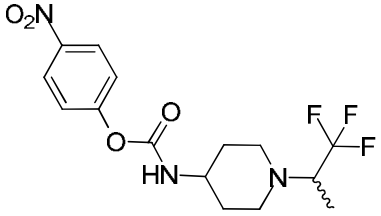
El trifluorometanosulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (0,472 g, 1,92 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (3,0 ml), después se añadieron piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,30 g, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,2 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos de 20 a 50% para dar el compuesto del título (243 mg, 55% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,23 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,36 - 1,52 (m, 11 H), 1,83 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 2,50 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2,61 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2,92 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 3,26-3,36 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 297.

B. Dihidrocloruro de la 1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-amina racémico



Al (1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 44A) (240 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (235 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,22 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,29-1,42 (m, 2 H), 1,51-1,67 (m, 2 H), 1,87-1,96 (m, 2 H), 2,94-3,10 (m, 2 H) 3,34-3,49 (m, 1 H), 3,57-3,75 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 197.

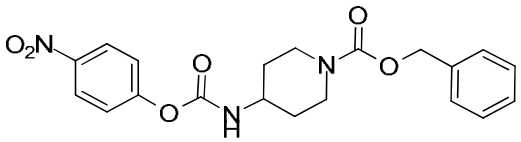
C. (1-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo racémico



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (115 mg, 0,571 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se

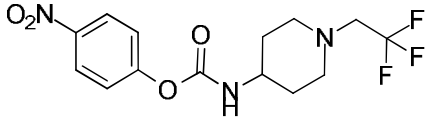
añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 44B) (100 mg, 0,372 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hex de 5 a 50% para dar el compuesto del título (23 mg, 17% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,16 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,77-1,86 (m, 2 H), 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,88 (t, *J* = 13 Hz, 2 H), 3,29-3,39 (m, 1 H), 3,40-3,52 (m, 1 H), 7,41 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,23-8,31 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

Compuesto intermedio 45: 4-(((4-Nitrofenoxi)carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo

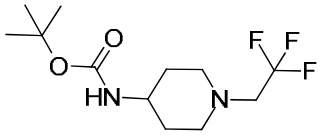


Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (260 mg, 1,29 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente 4-aminopiperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,854 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) en DCM (4 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 5 h, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0% a 50% para dar el compuesto del título (307 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,33-1,46 (m, 2 H) 1,82-1,92 (m, 2 H) 2,99 (s ancho, 2 H) 3,62 (s ancho, 1 H) 3,91-4,01 (m, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 7,28-7,47 (m, 6 H) 8,12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 8,24-8,31 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Compuesto intermedio 46: (1-(2,2,2-Trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo



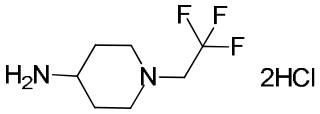
A. (1-(2,2,2-Trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,64 ml, 3,7 mmol) al piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (368 mg, 1,84 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) a temperatura ambiente, seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (512 mg, 2,20 mmol), y la reacción se agitó a 75 °C durante 7 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (1:4) para dar el

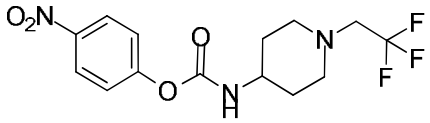
compuesto del título (501 g, 92% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,36 (s, 9 H), 1,37 (dq, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 1,64 (d ancho, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,30 (dt, *J* = 11, 2 Hz, 2 H), 2,83 (d ancho, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,09 (q, *J* = 10 Hz, 2 H), 3,12-3,26 (m, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 283.

B. Dihidrocloruro de la 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina



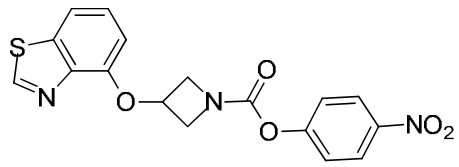
Se añadió ácido clorhídrico 4,0 M (4,44 ml, 17,8 mmol) en dioxano al (1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 46A) (0,501 g, 1,78 mmol) en MeOH (4,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (0,460 g, 97 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,56 (q ancho, *J* = 11 Hz, 2 H), 1,85 (d ancho, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,38-2,56 (m, 2 H), 2,90-3,08 (m, 3 H), 3,28 (s ancho, 2 H), 4,95 (s ancho, 1 H), 8,00 (s ancho, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 183.

C. (1-(2,2,2-Trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo



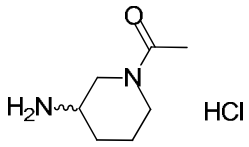
Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (240 mg, 1,19 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 46B) (200 mg, 0,78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol) en DCM (4 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante contenía material sólido que se recogió por filtración a vacío y se secó para dar el compuesto del título (87 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. El filtrado se evaporó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 5% a 50% para dar compuesto del título adicional (115 mg, 42% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,44-1,63 (m, 2 H), 1,81 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 2,42 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,91 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,08-3,22 (m, 2 H), 3,33-3,43 (m 1 H), 7,41 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,99-8,13 (m, 1 H), 8,27 (d, *J* = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 348.

<u>Compuesto intermedio 47</u>: 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo

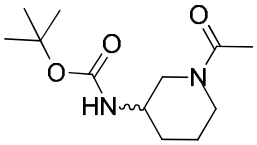


Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (390 mg, 1,94 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (300 mg, 1,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,9 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (331 mg, 72% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4,07-4,18 (m, 1 H), 4,29-4,36 (m, 1 H), 4,52-4,61 (m, 1 H), 4,70-4,79 (m, 1 H), 5,32-5,40 (m, 1 H), 6,91 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 7,78 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 9,32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 372.

<u>Compuesto intermedio 48</u>: Hidrocloruro de la 1-(3-aminopiperidin-1-il)etanona racémico

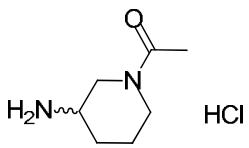


A. (1-Acetilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo racémico



A una disolución de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piperidina (400 mg, 2,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,20 ml, 2,8 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución acuosa de HCl 0,5 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (330 mg, 68% de rendimiento). El análisis por RMN mostraba una mezcla de rotámeros. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,20-1,34 (m, 2 H), 1,38 (s, 4,5 H), 1,40 (s, 4,5 H), 1,62-1,71 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,94 (s, 1,5 H), 1,97 (s, 1,5 H), 2,87-2,96 (m, 1 H), 3,01-3,08 (m, 1 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,67-3,74 (m, 1 H), 4,13-4,17 (m, 0,5 H), 4,17-4,22 (m, 0,5 H), 6,84 (d, *J* = 12 Hz, 0,5 H), 6,96 (m, *J* = 12 Hz, 0,5 H).

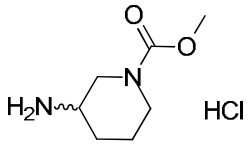
B. Hidrocloruro de la 1-(3-aminopiperidin-1-il)etanona racémico



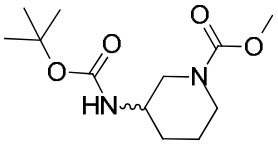
Al (1-acetilpiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 48A) (170 mg, 0,70 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se separó el disolvente a vacío. El residuo resultante se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (115 mg, 92%). El análisis por RMN mostraba una mezcla de rotámeros. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,35-1,64 (m, 2 H), 1,70-1,77 (m, 1 H), 1,91-1,99 (m, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 2,93-3,28 (m, 3 H), 3,67-3,83 (m, 1 H), 4,10-4,13 (m, 0,5 H), 4,14-4,17 (m, 0,5 H), 8,06 (s ancho, 1 H), 8,17 (s ancho, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 49</u>: Hidrocloruro del 3-aminopiperidina-1-carboxilato de metilo racémico

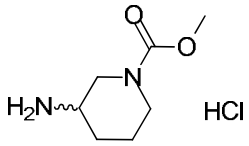


A. 3-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo racémico



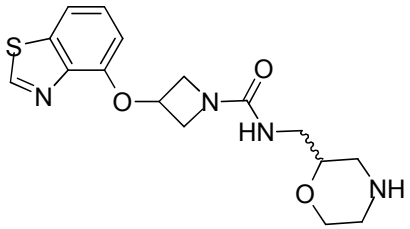
A una disolución de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piperidina (400 mg, 2,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (0,20 ml, 2,6 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (502 mg, 97% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,27-1,35 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,62-1,69 (m, 1 H), 1,72-1,80 (m, 1 H), 2,74-2,83 (m, 1 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 3,52-3,58 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,66-3,74 (m, 1 H), 3,76-3,89 (m, 1 H), 6,85-6,91 (m, 1 H).

B. Hidrocloruro del 3-aminopiperidina-1-carboxilato de metilo

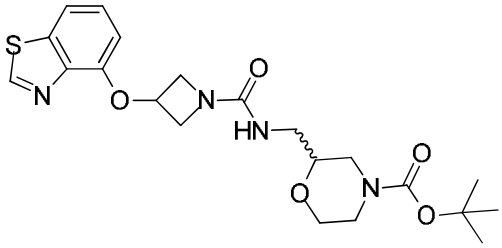


Al 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 49A) (100 mg, 0,39 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se separó el disolvente a vacío. El residuo resultante se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (81 mg, cuantitativo). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,36-1,59 (m, 2 H), 1,64-1,74 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 2,95-3,19 (m, 3 H), 3,56-3,65 (m, 4 H), 3,87-3,96 (m, 1 H), 8,07 (s ancho, 2 H).

<u>Compuesto intermedio 50</u>: 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(morfolin-2-ilmetil)azetidina-1-carboxamida racémico

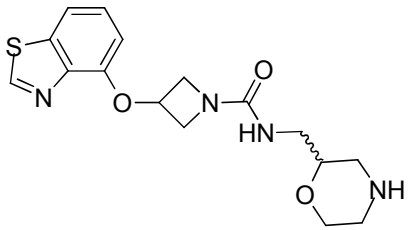


A. 2-((3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo racémico



Al 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 1,71 mmol) en NMP (4 ml) se añadió 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 47) (250 mg, 0,67 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche, se vertió en disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 0%-75% para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo viscoso (330 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,38 (s, 9 H), 2,69 (s, 2 H), 2,78-2,90 (m, 1 H), 2,99-3,12 (m, 1 H), 3,28-3,35 (m, 2 H), 3,64-3,71 (m, 1 H), 3,78-3,89 (m, 4 H), 4,29-4,35 (m, 2 H), 5,21-5,26 (m, 1 H), 6,61 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 449.

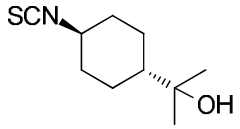
B. 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(morfolin-2-ilmetil)azetidina-1-carboxamida racémico



Al 2-((3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de metilo y *terc*-butilo (Compuesto intermedio 50A) (328 mg, 0,73 mmol) en DCM (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol). La mezcla se agitó a

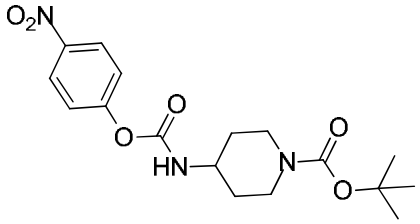
temperatura ambiente durante 1,5 h y se neutralizó con cuidado con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de una cera amarilla (48 mg, 19%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,70 (s, 2 H), 2,94-2,99 (m, 2 H), 3,27-3,40 (m, 2 H), 3,66-3,72 (m, 1 H), 3,81-3,88 (m, 3 H), 4,12-4,22 (m, 1 H), 4,27-4,34 (m, 2 H), 5,19-5,25 (m, 1 H), 6,46-6,54 (m, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 349.

Compuesto intermedio 51: 2-((*trans*)-4-Isotiocyanatociclohexil)propan-2-ol



A una disolución agitada de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (125 mg, 0,701 mmol) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (75 mg, 0,48 mmol) en DCM (2 ml). Después de 2 h, se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,72 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (53 mg, 56%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,00 (s, 6 H), 1,00-1,08 (m, 2 H), 1,12-1,20 (m, 1 H), 1,36-1,48 (m, 2 H), 1,74-1,82 (m, 2 H), 2,08-2,13 (m, 2 H), 3,64-3,73 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H-H_2O = 182.

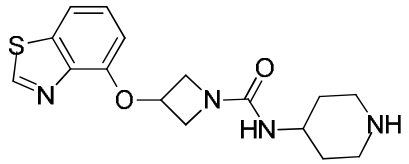
Compuesto intermedio 52: 4-(((4-Nitrofenoxi)carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (755 mg, 3,74 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,9 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc

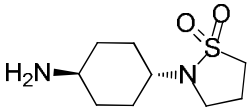
en hexanos de 0% a 50% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (720 mg, 79% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,28-1,34 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,76-1,82 (m, 2 H), 2,77-2,90 (m, 2 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,81-3,88 (m, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 8,08 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 8 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H-*t*-Bu = 310.

Compuesto intermedio 53: 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida

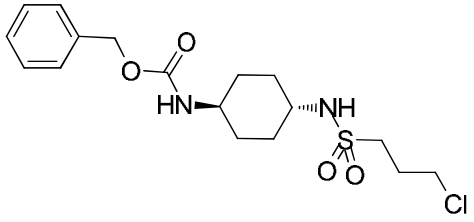


Al 4-(3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 96) (193 mg, 0,446 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se neutralizó con cuidado con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se hizo básica con disolución acuosa de NaOH 1 N. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (11 mg, 7%). La capa acuosa se concentró y el sólido resultante se suspendió en DCM durante el fin de semana, se filtró, y el filtrado se concentró para dar material adicional como el compuesto del título como un sólido amarillo (88 mg, 59%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,31-1,45 (m, 2 H), 1,65-1,79 (m, 2 H), 2,64-2,72 (m, 2 H), 3,29-3,35 (m, 2 H), 3,48-3,57 (m, 1 H), 3,80-3,87 (m, 2 H), 4,27-4,34 (m, 2 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 6,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 333.

Compuesto intermedio 54: 1,1-Dióxido de 2-(*trans*-4-aminociclohexil)isotiazolidina

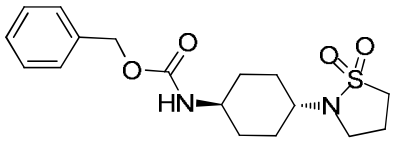


A. (*trans*-4-(3-Cloropropilsulfonamido)ciclohexil)carbamato de bencilo



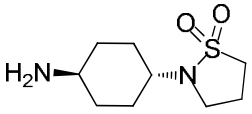
Se disolvió (*trans*-4-aminociclohexil)carbamato de bencilo (1,01 g, 4,07 mmol) en DMF (8 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,04 g, 8,02 mmol). Se añadió lentamente cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,786 g, 4,44 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (50 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (1,42 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14-1,30 (m, 2 H), 1,30-1,45 (m, 2 H), 1,99-2,14 (m, 4 H), 2,20-2,33 (m, 2 H), 3,12-3,21 (m, 2 H), 3,21-3,33 (m, 1 H), 3,41-3,53 (m, 1 H), 3,67 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 4,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 7,27-7,41 (m, 5 H).

B. (*trans*-4-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)ciclohexil)carbamato de bencilo



Se disolvió (*trans*-4-(3-cloropropilsulfonamido)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 54A) (1,42 g, 3,65 mmol) en THF (36 ml) y se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,325 g, 8,14 mmol) (¡evolución de gas!). La disolución se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (50 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml). Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano al 40%-80%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (779 mg, 61%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,33 (m, 2 H), 1,50-1,67 (m, 2 H), 1,92-2,03 (m, 2 H), 2,09 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,27-2,39 (m, 2 H), 3,12 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 3,26 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 3,36-3,55 (m, 2 H), 4,62 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 7,28-7,41 (m, 5 H).

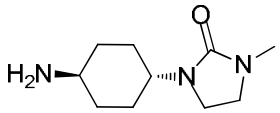
C. 1,1-Dióxido de 2-(*trans*-4-aminociclohexil)isotiazolidina



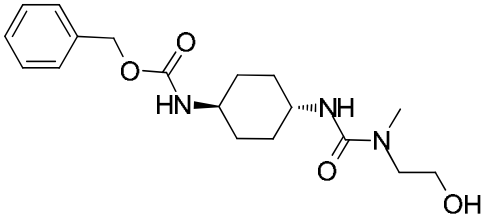
Se añadió paladio sobre carbón (233 mg, 2,21 mmol) al (*trans*-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 54B) (0,779 g, 2,21 mmol) en una atmósfera de nitrógeno con suficiente metanol para humedecer el catalizador. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el

compuesto del título (497 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03-1,19 (m, 2 H), 1,40-1,58 (m, 2 H), 1,67-1,87 (m, 4 H), 2,13-2,24 (m, 2 H), 3,06-3,26 (m, 8 H).

Compuesto intermedio 55: 1-(*trans*-4-Aminociclohexil)-3-metilimidazolidin-2-ona

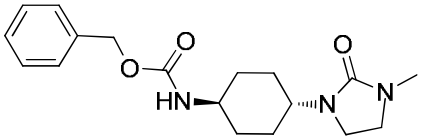


A. (*trans*-4-(3-(2-Hidroxietil)-3-metilureido)ciclohexil)carbamato de bencilo



Al ácido *trans*-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (2,43 g, 8,76 mmol) suspendido en tolueno (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,30 g, 17,8 mmol) seguido de difenilfosforilazida (2,68 g, 9,74 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 60 minutos, y se añadió 2-(metilamino)etanol (795 mg, 10,6 mmol). Después de 75 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isopropanol en acetato de etilo al 10%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,86 g, 61%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,14-1,30 (m, 5 H), 1,69-1,86 (m, 5 H), 2,79 (s, 3 H), 3,15-3,26 (m, 3 H), 3,40-3,50 (m, 2 H), 4,72 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 5,88 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26-7,41 (m, 4 H).

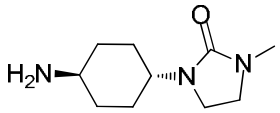
B. (*trans*-4-(3-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilo



Al (*trans*-4-(3-(2-hidroxietil)-3-metilureido)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 55A) (1,86 g, 5,32 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *terc*-butóxido potásico (1,49 g, 13,3 mmol) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,23 g, 6,44 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron agua (100 ml) y salmuera (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

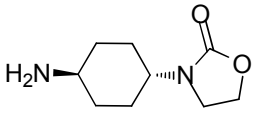
en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,19 g, 67%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28 (qd, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1,42-1,57 (m, 2 H), 1,75 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,00-2,12 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 3,21-3,28 (m, 4 H), 3,38-3,52 (m, 1 H), 3,65-3,79 (m, 1 H), 4,70 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 7,28-7,40 (m, 5 H).

C. 1-(*trans*-4-Aminociclohexil)-3-metilimidazolidin-2-ona

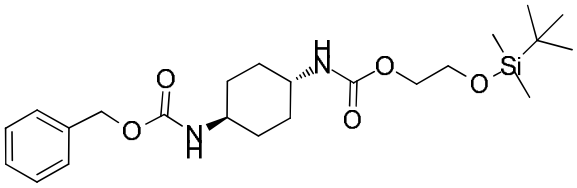


Se añadió paladio sobre carbón (130 mg, 0,22 mmol) al (*trans*-4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 55B) (402 mg, 1,21 mmol) en una atmósfera de nitrógeno con suficiente metanol para humedecer el catalizador. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (244 mg, cuantitativo) en forma de una película transparente. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,06-1,21 (m, 2 H), 1,35-1,49 (m, 2 H), 1,49-1,58 (m, 2 H), 1,81 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,53-2,57 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 3,18 (s, 4 H), 3,40-3,45 (m, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 56</u>: 3-(*trans*-4-Aminociclohexil)oxazolidin-2-ona



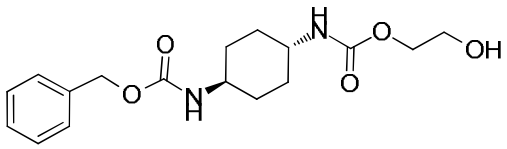
A. *trans*-Ciclohexano-1,4-diildicarbamato de bencilo y (2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etilo)



Al 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etanol (1,08 g, 6,11 mmol) en DCM (12 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,55 g, 12,0 mmol), seguido de trifosgeno (602 mg, 2,03 mmol). Después de 60 minutos, la mezcla se concentró, y el residuo se añadió lentamente a una suspensión de (*trans*-4-aminociclohexil)carbamato de bencilo (1,02 g, 4,10 mmol) en DMF (8 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano al 20%-40%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (680 mg, 37%).

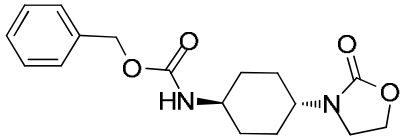
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,02 (s, 6 H), 0,83 (s, 9 H), 1,18 (t, *J* = 9 Hz, 4 H), 1,68-1,83 (m, 4 H), 3,11-3,24 (m, 2 H), 3,64-3,75 (m, 2 H), 3,94 (t, *J* = 5 Hz, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 7,04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,24-7,39 (m, 5 H).

B. *trans*-Ciclohexano-1,4-diildicarbamato de bencilo y (2-hidroxietilo)



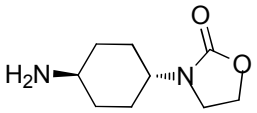
Al *trans*-ciclohexano-1,4-diildicarbamato de bencilo y (2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etilo) (Compuesto intermedio 56A) (900 mg, 2,00 mmol) en THF (4 ml), se añadió TBAF 1,0 M en THF (4,0 ml, 4,0 mmol). Después de 2 horas, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano al 50%-90%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (507 mg, 76%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,10-1,29 (m, 4 H), 1,69-1,88 (m, 4 H), 3,19 (s ancho, 2 H), 3,47-3,55 (m, 2 H), 3,92 (t, *J* = 5 Hz, 2 H), 4,68 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,25-7,41 (m, 5 H).

C. (*trans*-4-(2-Oxooxazolidin-3-il)ciclohexil)carbamato de bencilo



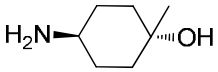
Se disolvió *trans*-ciclohexano-1,4-diiildicarbamato de bencilo y (2-hidroxietilo) (Compuesto intermedio 56B) (507 mg, 1,51 mmol) en THF (9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *terc*-butóxido potásico (423 mg, 3,77 mmol), seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (345 mg, 1,81 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a 3 días. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano al 50%-90%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (346 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (qd, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1,45-1,60 (m, 2 H), 1,60-1,72 (m, 2 H), 1,87 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,20-3,31 (m, 1 H), 3,36-3,42 (m, 1 H), 3,47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,23 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,27-7,44 (m, 5 H).

D. 3-(*trans*-4-Aminociclohexil)oxazolidin-2-ona

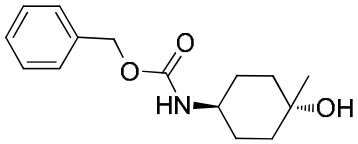


Se añadió paladio sobre carbón (123 mg, 0,12 mmol) al (*trans*-4-(2-oxooxazolidin-3-il)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 56C) (346 mg, 1,09 mmol) en una atmósfera de nitrógeno con suficiente metanol para humedecer el catalizador. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (197 mg, 99%) en forma de un gel incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03-1,19 (m, 2 H), 1,38-1,55 (m, 2 H), 1,62 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1,81 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,52-2,63 (m, 1 H), 3,34-3,42 (m, 1 H), 3,42-3,52 (m, 2 H), 4,16-4,31 (m, 2 H).

Compuesto intermedio 57: *trans*-4-Amino-1-metilciclohexanol

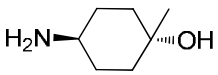


A. (*trans*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de bencilo



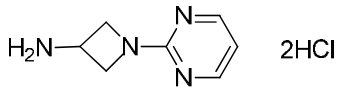
Se secó cloruro de cerio(III) heptahidrato (3,12 g, 8,39 mmol) a 140 °C con alto vacío durante 60 minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente, mientras se mantenía con vacío durante la noche. El sólido se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadió THF (16 ml). La suspensión se agitó durante 90 minutos, y después se enfrió a -78 °C. Se añadió una disolución de metil-litio 1,6 M en éter dietílico (5,10 ml, 8,16 mmol). Después de 60 minutos, se añadió (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (1,00 g, 4,05 mmol) en THF (5 ml). Después de 2 horas, la mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-heptano al 40%-70%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (524 mg, 49%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-1,31 (m, 4 H), 1,33-1,46 (m, 2 H), 1,46-1,69 (m, 4 H), 1,88-2,02 (m, 2 H), 3,57-3,72 (m, 1 H), 4,70 (s ancho, 1 H), 5,09 (s ancho, 2 H), 7,28-7,43 (m, 5 H).

B. *trans*-4-Amino-1-metilciclohexanol

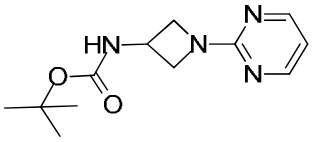


Se añadió paladio sobre carbón (217 mg, 0,20 mmol) al (*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 57A) (524 mg, 1,99 mmol) en una atmósfera de nitrógeno con suficiente metanol para humedecer el catalizador. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 1 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (257 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,08 (s, 3 H), 1,09-1,19 (m, 2 H), 1,26-1,38 (m, 2 H), 1,45-1,56 (m, 2 H), 1,59-1,72 (m, 2 H), 2,59-2,66 (m, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 58</u>: Dihidrocloruro de la 1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina

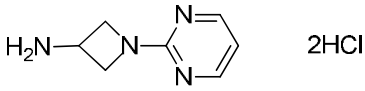


A. (1-(Pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



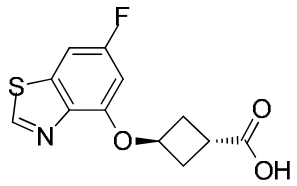
En un vial de reacción de microondas con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (209 mg, 1,00 mmol) en NMP (2 ml) se añadió 2-cloropirimidina (115 mg, 1,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se calentó en un microondas (130 °C) durante 2,5 h, se enfrió, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (147 mg, 59% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9 H), 3,93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,36 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,42-4,57 (m, 1 H), 6,67 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 251.

B. Dihidrocloruro de la 1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina

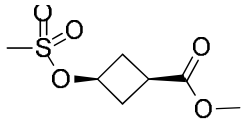


Al (1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 58A) (145 mg, 0,51 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (160 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,32-4,40 (m, 1 H), 4,40-4,46 (m, 2 H), 4,72 (dd, *J* = 11, 8 Hz, 2 H), 7,07 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 151.

<u>Compuesto intermedio 59</u>: Ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico

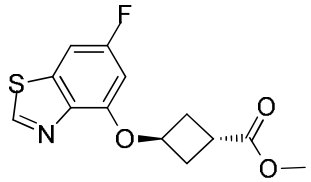


A. (*cis*)-3-((Metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



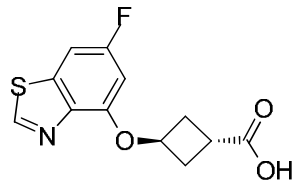
A una disolución en DCM (20 ml) de (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (2,00 g, 15,4 mmol) a 0 °C, se añadió trietilamina (4,71 ml, 33,8 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,94 g, 17,0 mmol). Después de 3 h, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se separó un precipitado por filtración, el filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 10% a 60%, para dar el compuesto del título (3,01 g, 94%), en forma de un líquido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55-2,65 (m, 2 H), 2,68-2,82 (m, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,90-5,01 (m, 1 H).

B. (*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



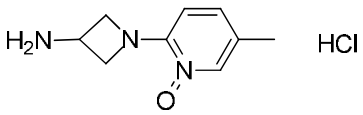
Una mezcla de 6-fluorobenzo[d]tiazol-4-ol (400 mg, 2,36 mmol), (*cis*)-3-((metilsulfonil)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 59A) (492 mg, 2,36 mmol) y carbonato de cesio (924 mg, 2,84 mmol) en DMF (7,5 ml) se agitó a 85 °C. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua; se extrajo con acetato de etilo (3X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 10%-60% para dar el compuesto del título (370 mg, 56%) en forma de un aceite espeso que solidificó lentamente. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,57-2,69 (m, 2 H), 2,80-2,91 (m, 2 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 5,14 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 282.

C. Ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico

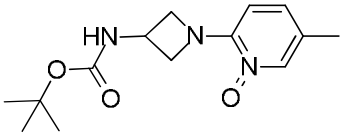


A una disolución de (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 59B) (680 mg, 2,42 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH (116 mg, 4,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó una parte de los disolventes a vacío, y el resto se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se ajustó a pH = 4 con la adición de ácido cítrico acuoso, seguido de extracción con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el compuesto del título (582 mg, 90%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,57-2,69 (m, 2 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,19-3,31 (m, 1 H), 5,01-5,24 (m, 1 H), 6,73 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8,90-9,31 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 268.

<u>Compuesto intermedio 60</u>: Hidrocloruro del 1-óxido de 2-(3-aminoazetidin-1-il)-5-metilpiridina

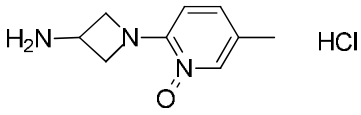


A. 1-Óxido de 2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)azetidin-1-il)-5-metilpiridina



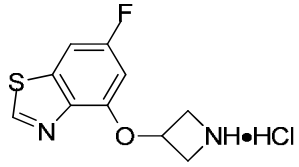
En un vial de reacción de microondas con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (522 mg, 2,5 mmol) en etanol (8 ml) se añadió 1-óxido de 2-cloro-5-metilpiridina (359 mg, 2,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h, se enfrió, y después se añadió otra porción (2,5 mmol) tanto del hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo como de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se calentó en un microondas a 125 °C durante 3 h, se enfrió, y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM al 0%-40% para dar el compuesto del título (335 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 2,24 (s, 3 H), 3,67-3,83 (m, 2 H), 4,00-4,06 (m, 2 H), 4,44-4,54 (m, 1 H), 6,66 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 280.

B. Hidrocloruro del 1-óxido de 2-(3-aminoazetidin-1-il)-5-metilpiridina

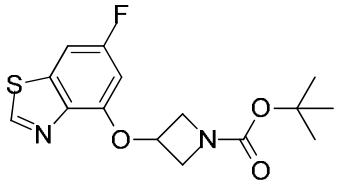


Al 1-óxido de 2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)azetidin-1-il)-5-metilpiridina (Compuesto intermedio 60A) (330 mg, 1,18 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (310 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,32 (s, 3 H), 4,28-4,40 (m, 1 H), 4,57 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 2 H), 4,83-4,89 (m, 2 H), 7,00 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 180.

<u>Compuesto intermedio 61</u>: Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol

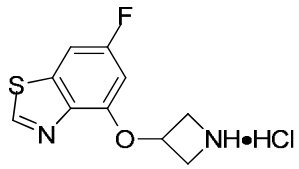


A. 3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilatode *terc*-butilo



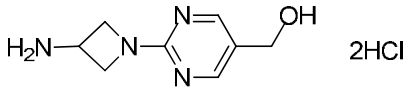
A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (2,67 g, 10,6 mmol) y 6-fluorobenzo[d]tiazol-4-ol (1,50 g, 8,87 mmol) en DMF (19 ml) se añadió carbonato de cesio (3,47 g, 10,6 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 20%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título contaminado con material de partida mesilato. Este material se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 5%-60% para dar el compuesto del título (1,30 g, 45%) en forma de una espuma incolora. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48 (s, 9 H), 4,12 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,41-4,50 (m, 2 H), 5,21-5,32 (m, 1 H), 6,74 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

B. Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol

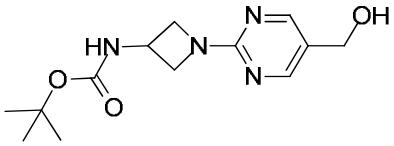


Al 3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 61A) (1,30 g, 4,01 mmol) en DCM (6 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml, 48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,26 g, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,33 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 4,67 (dd, *J* = 12, 7 Hz, 2 H), 5,44-5,51 (m, 1 H), 6,88 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 225.

<u>Compuesto intermedio 62</u>: Dihidrocloruro del (2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidin-5-il)metanol

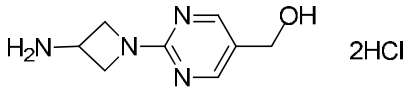


A. (1-(5-(Hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de terc-butilo



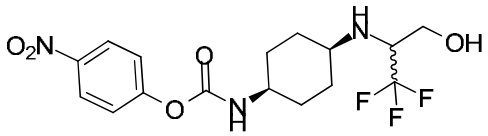
En un vial de reacción de microondas con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (433 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió (2-cloropirimidin-5-il)metanol (300 mg, 2,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 130° durante 3 h, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 30%-100% para dar el compuesto del título (415 mg, 71%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 3,96 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4,38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,48-4,57 (m, 1 H), 8,34 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 281.

B. Dihidrocloruro del (2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidin-5-il)metanol

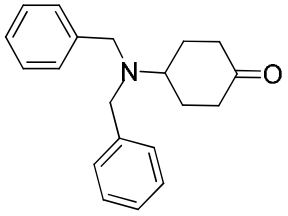


Al (1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 62A) (410 mg, 1,46 mmol) en DCM (6 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (382 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,31-4,51 (m, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 4,71-4,79 (m, 2 H), 8,64 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 181.

<u>Compuesto intermedio 63</u>: ((*cis*)-4-((1,1,1-Trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo racémico

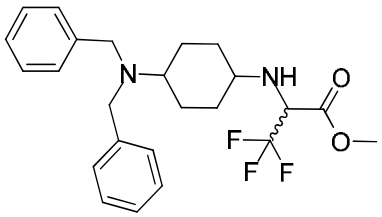


A. 4-(Dibencilamino)ciclohexanona



A una disolución en DCM (160 ml) de cloruro de oxalilo (9,1 ml, 104 mmol) enfriada a -78 °C se añadió, gota a gota a lo largo de 15 min, una disolución de DMSO (14,5 ml, 2,04 mmol) en DCM (16 ml), manteniendo la reacción por debajo de -68 °C durante el tiempo. Después de 15 min, se añadió una disolución en DCM (100 ml) de (*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (20 g, 67,7 mmol) gota a gota a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de -68 °C durante el tiempo. Después de 30 min, se añadió trietilamina (30 ml, 215 mmol) a lo largo de 15 min, manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C durante el tiempo. Después de 1 h, la reacción se calentó to -3 °C, se diluyó con éter dietílico (500 ml), y se lavó con salmuera:agua 1:1 (2 X 250 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, se diluyó con heptano (50 ml) y se concentró de nuevo para separar el DCM residual. El residuo se trituró con heptano (50 ml), se envejeció 1 h a 0 °C, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptanos y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (17,9 g, 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,73-1,88 (m, 2 H), 2,06 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 2 H), 2,13-2,23 (m, 2 H), 2,25-2,37 (m, 2 H), 2,87-2,99 (m, 1 H), 3,61 (s, 4 H), 7,15-7,24 (m, 2 H), 7,27-7,33 (m, 4 H), 7,34-7,41 (m, 4 H).

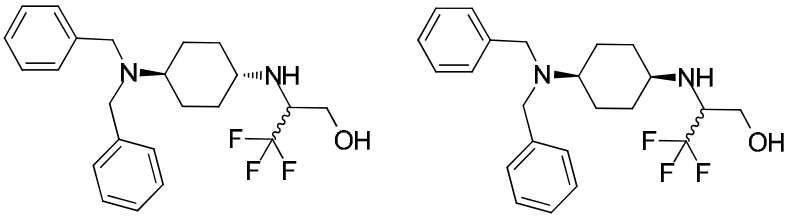
B. 2-((4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoato de metilo racémico



Se añadió hidrocloruro del 2-amino-3,3,3-trifluoropropanoato de metilo (820 mg, 4,24 mmol) se añadió al 4-(dibencilamino)ciclohexanona (Compuesto intermedio 63A) (1,24 g, 4,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (21 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante

5 minutos, seguido de tamices moleculares de 4Å (10 g). Después de 2 h, se añadieron bicarbonato sódico (356 mg, 4,24 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,898 g, 4,24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos 2:3 para dar el compuesto del título (730 mg, 40% de rendimiento) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,98-1,20 (m, 2 H), 1,31-2,01 (m, 6 H), 2,37-2,47 (m, 1 H), 2,48-2,58 (m, 1 H), 2,75 (s ancho, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,27-7,33 (m, 4 H), 7,34-7,42 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 435.

C. 2-(((*trans*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol racémico y 2-(((*cis*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol



Se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico (2,1 ml, 2,1 mmol) al 2-((4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoato de metilo (Compuesto intermedio 63B) (690 mg, 1,59 mmol) en THF (10 ml). Después de 30 min, la mezcla se inactivó con agua gota a gota, se agitó durante 15 min y se diluyó con EtOAc. Después de reparto entre las dos capas, se añadió NaOH 1 N a la capa acuosa, la cual se extrajo más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos de 5% a 40% para dar el 2-(((*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol en forma de un sólido blanco (284 mg, 44%) y 2-(((*cis*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol en forma de un sólido blanco (317 mg, 49%).

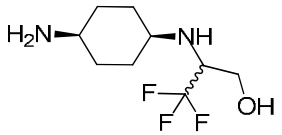
2-(((*trans*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,35 (t, *J* = 13 Hz, 2 H), 1,60 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1,72-1,94 (m, 4 H), 2,39-2,54 (m, 1 H), 2,94 (s ancho, 1 H), 3,17 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 3,55-3,69 (m, 5 H), 3,78 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 7,13-7,20 (m, 2 H), 7,26 (t, *J* = 7 Hz, 4 H), 7,35 (d, *J* = 7 Hz, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

2-(((*cis*)-4-(Dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol

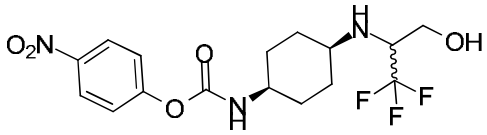
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,89-1,11 (m, 2 H), 1,37-1,58 (m, 2 H), 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,37-2,66 (m, 2 H), 3,17-3,25 (m, 1 H), 3,52-3,67 (m, 5 H), 3,75 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 1 H), 7,13-7,21 (m, 2 H), 7,21-7,29 (m, 4 H), 7,29-7,40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407. LCMS en GADR pero no en ordenador.

D. 2-(*cis*)-((4-Aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol racémico



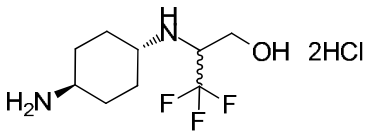
El 2-(((*cis*)-4-(dibencilamino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (Compuesto intermedio 63C) (0,31 g, 0,76 mmol) y catalizador de Pearlman al 20% en peso (53,6 mg, 0,076 mmol) se agitaron en etanol (20 ml) y se purgó con hidrógeno en un aparato Parr antes de agitar a 2,8 kg/cm^2 (40 psi) de atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se purgó con nitrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (166 mg, 96%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03-1,26 (m, 4 H), 1,80-2,13 (m, 4 H), 2,57-2,69 (m, 2 H), 3,22-3,34 (m, 1 H), 3,60-3,67 (m, 1 H), 3,72-3,95 (m, 1 H).

E. ((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo racémico

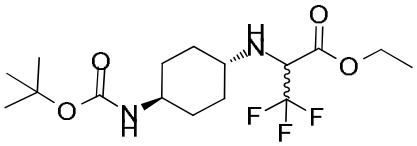


Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (122 mg, 0,604 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente 2-(*cis*)-((4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (Compuesto intermedio 63D) (130 mg, 0,575 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Después de 1 h, se añadió bicarbonato sódico (97 mg, 1,2 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se añadió una pequeña cantidad de DCM al residuo, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título como sólido blanco (163 mg, 73% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,90-1,35 (m, 4 H), 1,75-2,01 (m, 4 H), 2,44-2,54 (m, 3 H), 3,16-3,30 (m, 2 H), 3,43-3,57 (m, 1 H), 3,62-3,69 (m, 1 H), 4,97 (s ancho, 1 H), 7,40 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,26 (d, *J* = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

<u>Compuesto intermedio 64</u>: Dihidrocloruro del 2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol racémico

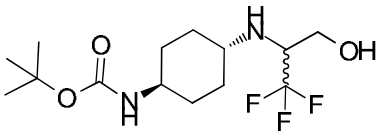


A. 2-(((*trans*)-4-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo racémico



Se añadió el de ((*trans*)-4-aminociclohexil)carbamato *terc*-butilo (1,00 g, 4,67 mmol) al 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (1,02 g, 5,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (23 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos, seguido de ácido acético (14 mg, 0,23 mmol) y tamices moleculares de 4Å (8 g). Después de 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,989 g, 4,67 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos al 10%-60% para dar el compuesto del título (87 mg, 5% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,31 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 1,38 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,59-1,72 (m, 2 H), 1,73-1,84 (m, 2 H), 2,00 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 3,31-3,46 (m, 2 H), 3,59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,42 (q, *J* = 7 Hz, 2 H).

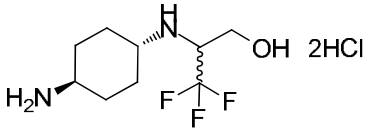
B. ((*trans*)-4-((1,1,1-Trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato racémico



Se añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico (0,31 ml, 0,31 mmol) al 2-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (Compuesto intermedio 64A) (87 mg, 0,24 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se inactivó con cuidado con agua y después disolución acuosa de NaOH 1 N. La mezcla se recogió en EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos de 10% a 70%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (84 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,08-1,30 (m, 4 H), 1,45 (s, 9 H), 1,83-2,03 (m, 4 H), 2,51-2,68 (m, 1 H), 3,21-3,32 (m, 2 H), 3,62 (dd, *J* = 12, 6 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J* = 4 Hz, 1 H).

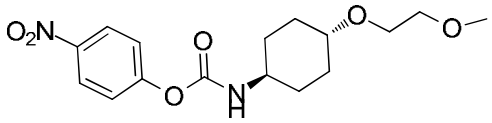
C. Dihidrocloruro del 2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-

ol racémico



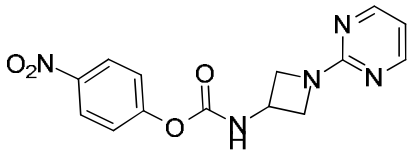
Al ((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 64B) (85 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (79 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50-1,83 (m, 4 H), 2,15-2,28 (m, 2 H), 2,30-2,41 (m, 2 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 3,55-3,61 (m, 1 H), 3,65-3,72 (m, 2 H), 3,74-3,80 (m, 1 H), 3,98-4,15 (m, 2 H), 4,36-4,52 (m, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 65</u>: ((*trans*)-4-(2-Metoxietoxi)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (326 mg, 1,62 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente (*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 39) (200 mg, 1,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de 30 min, se añadió bicarbonato sódico (194 mg, 2,31 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (280 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,15-1,32 (m, 4 H), 1,82-1,89 (m, 2 H), 1,90-2,03 (m, 2 H), 2,51 (dt, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 3,21-3,24 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,39-3,45 (m, 2 H), 3,49-3,56 (m, 2 H), 7,36-7,43 (m, 2 H), 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,24-8,31 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 339.

<u>Compuesto intermedio 66</u>: (1-(Pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo



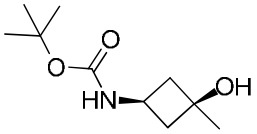
Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (172 mg, 0,853 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 58) (136 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Después de 30 min, se añadió piridina (145 mg, 1,83 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó en gel de sílice,

eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg, 45%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4,00 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4,26-4,40 (m, 2 H), 4,48-4,60 (m, 1 H), 6,71 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,28 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,34-8,42 (m, 2 H), 8,79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 316.

Compuesto intermedio 67: Hidrocloruro del (*cis*)-3-Amino-1-metilciclobutanol



A. (*cis*)-3-Hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



Se secó cloruro de cerio(III) heptahidrato (10,06 g, 27,0 mmol) a 140 °C con alto vacío durante 17 h, y después se enfrió a temperatura ambiente mientras se mantenía con vacío. El sólido se puso en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C y se añadió THF (60 ml). Se retiró el baño de hielo y la suspensión se agitó durante 1 h, y después se enfrió a -78 °C. Se añadió una disolución de metil-litio 1,6 M en éter dietílico (16,9 ml, 27,0 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -70 °C. Después de 90 minutos, se añadió (3-oxociclobutil)carbamato de *terc*-butilo (2,50 g, 13,5 mmol) en THF (15 ml) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo d-70 °C. Después de 3 horas, la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml) y agua (100 ml), se agitó 10 min y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-hexanos al 20%-100%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,05 g, 39%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 1,98 (td, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 2,46-2,54 (m, 2 H), 3,72 (quin, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,68 (s ancho, 1 H).

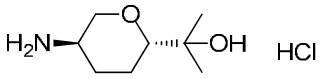
B. Hidrocloruro del (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutanol



Al (*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 67B) (1,04 g, 5,17 mmol) en metanol (18,45 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (5,81 ml, 23,3 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se añadió más HCl 4 N en dioxano (1,30 ml, 5,17 mmol), y después de 3 horas, el disolvente se separó a vacío. El residuo resultante

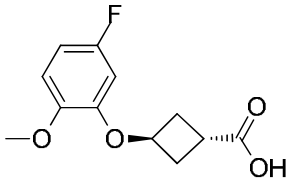
se volvió a disolver y se concentró tanto con dioxano como éter dietílico para dar el compuesto del título (786 mg, 99%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,14-1,24 (m, 3 H), 1,88 (t, *J* = 10 Hz, 2 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 3,42-3,55 (m, 1 H), 4,85 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 68: Hidrocloruro del 2-((*trans*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol racémico

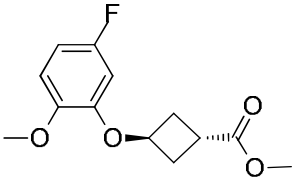


Al 2-((*trans*)-5-(dibencilamino)tetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 34l) (265 mg, 0,781 mmol) y EtOH (7 ml) en una atmósfera de N_2 se añadió hidróxido de paladio al 20% (137 mg, 0,195 mmol), y se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y después se agitó a 2,8 kg/cm^2 (40 psi) de H_2 durante 24 h. Se extrajo el aire del recipiente y se purgó con N_2 y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOH y EtOAc. Al filtrado, se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). Esta se concentró para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (147 mg, 96% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,98 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,24-1,38 (m, 1 H), 1,41-1,54 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2,06 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,87-3,04 (m, 2 H), 3,22 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 3,95-4,07 (m, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 160.

Compuesto intermedio 69: Ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico



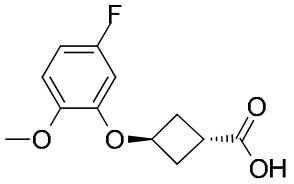
A. (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (6,14 g, 23,4 mmol) a una disolución de 2-metoxi-5-fluorofenol (2,25 g, 15,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (2,44 g, 18,7 mmol), seguido de DIAD (4,6 ml, 23 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 30%-70% para dar el

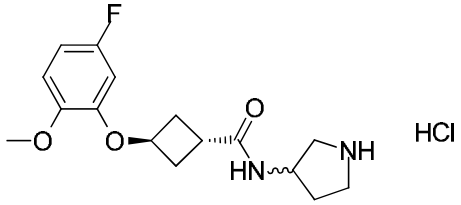
compuesto del título en forma de un aceite espeso incoloro (3,6 g, 91%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,52-2,64 (m, 2 H), 2,74-2,83 (m, 2 H), 3,15-3,27 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,90 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,62 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,81 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,78 min.

B. Ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico



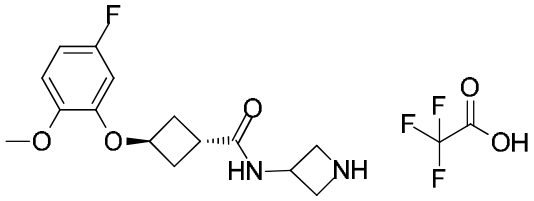
A una disolución de (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 69A) (3,70 g, 14,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió una disolución de LiOH (1,83 g, 43,7 mmol) en agua (10 ml). Después de 3 h, la mezcla se ajustó a pH = 5 con HCl concentrado, y el sólido resultante se recogió por filtración y después se destiló azeotrópicamente con MeOH para dar el compuesto del título (2,51 g, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,36-2,46 (m, 2 H), 2,69 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,11 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,84 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,55-6,65 (m, 2 H), 6,89 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 239.

<u>Compuesto intermedio 70</u>: Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico

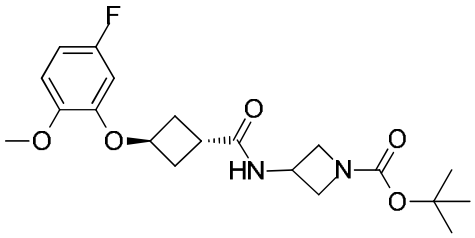


Al 3-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 143) (90 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (786 mg, 99%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,98-2,09 (m, 1 H), 2,26-2,38 (m, 1 H), 2,38-2,49 (m, 2 H), 2,61-2,71 (m, 2 H), 3,09-3,18 (s, 1 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 3,30-3,40 (m, 2 H), 3,42-3,57 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 4,81-4,90 (m, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,58-6,66 (m, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,32 (s ancho, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 309.

<u>Compuesto intermedio 71</u>: (*trans*)-*N*-(Azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético

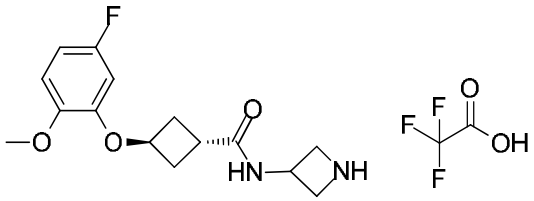


A. 3-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una en disolución DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (120 mg, 0,50 mmol) se añadió HATU (228 mg, 0,599 mmol)) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 0,599 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH (3/1)-hexanos al 20%-60% para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (171 mg, 87%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9 H), 2,48-2,52 (m, 2 H), 2,69-2,73 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 1 H), 3,72 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,25 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,59-4,68 (m, 1 H), 4,91 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,25-6,31 (m, 1 H), 6,46 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6,55-6,62 (m, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

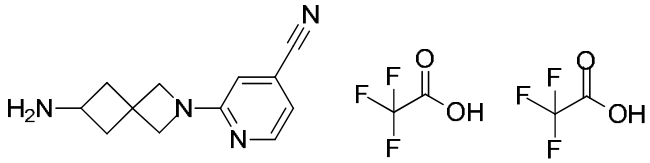
B. (*trans*)-*N*-(Azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético



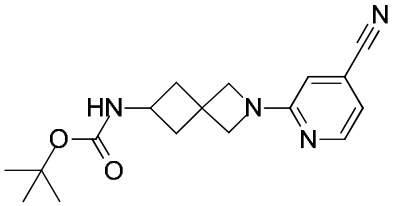
A una disolución agitada de 3-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 71A) (171 mg, 0,434 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol). Después de 1 h, el disolvente se separó a vacío y se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (181 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H

(400 MHz, CD_3OD) δ 2,36-2,51 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 3,07-3,18 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,14-4,22 (m, 2 H), 4,24-4,34 (m, 2 H), 4,61-4,69 (m, 1 H), 4,80-4,89 (m, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 295.

Compuesto intermedio 72: 2-(6-Amino-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)isonicotinonitrilo, sal del di-ácido trifluoroacético

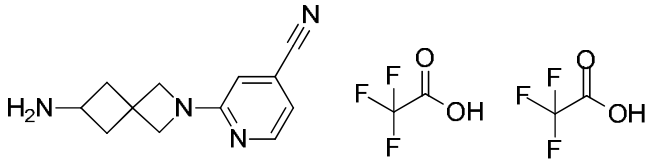


A. (2-(4-Cianopiridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución en DMF (3 ml) de 2-azaespiro[3.3]heptan-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (212 mg, 1,00 mmol) y 2-fluoroisonicotinonitrilo (183 mg, 1,50 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH (3/1)-hexanos al 20%-60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (245 mg, 78%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (s, 9 H), 2,04-2,14 (m, 2 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,04-4,11 (m, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,61-4,71 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,72 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

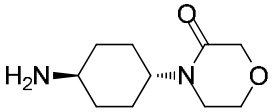
B. 2-(6-Amino-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)isonicotinonitrilo, sal del di-ácido trifluoroacético



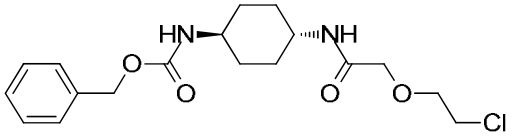
A una disolución agitada de (2-(4-cianopiridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 72A) (245 mg, 0,779 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol). Después de 1 h, el disolvente se separó a vacío y se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (413 mg, cuantitativo). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,38-2,46 (m, 2 H),

2,68-2,75 (m, 2 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 6,93-6,96 (m, 1 H), 6,98 (t, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 6, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 215.

Compuesto intermedio 73: 4-((*trans*)-4-Aminociclohexil)morfolin-3-ona

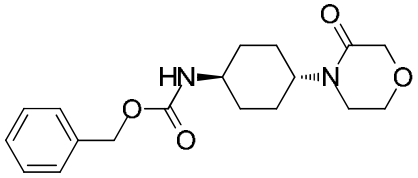


A. ((*trans*)-4-(2-(2-Cloroetoxi)acetamido)ciclohexil)carbamato de bencilo



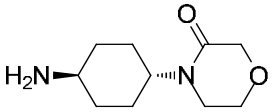
A una disolución en THF (30 ml) de 2 cloruro de -(2-cloroetoxi)acetilo (958 mg, 6,11 mmol) y ((*trans*)-4-aminociclohexil)carbamato de bencilo (1,38 g, 5,55 mmol) se añadió trietilamina (1,12 g, 11,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, los extractos orgánicos se recogieron en $CHCl_3$, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,90 g, 93%) el cual se usó sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,18-1,38 (m, 4 H), 1,71-1,84 (m, 4 H), 3,20-3,32 (m, 1 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,70-3,74 (m, 2 H), 3,77-3,81 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 7,28-7,40 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

B. ((*trans*)-4-(3-Oxomorfolino)ciclohexil)carbamato de bencilo



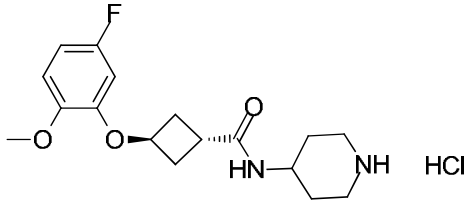
Una disolución en acetonitrilo (60 ml) que contenía ((*trans*)-4-(2-(2-cloroetoxi)acetamido)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 73A) (1,88 g, 5,10 mmol) y carbonato de cesio (2,49 g, 7,65 mmol) se calentó a temperatura de reflujo. Después de agitar durante la noche, la reacción se enfrió, el disolvente se separó a vacío y el sólido residual se recogió en $CHCl_3$ seguido de la inactivación cuidadosa con disolución acuosa saturada de $NaHSO_4$. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM al 0%-15% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,37 g, 81%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,31-1,22 (m, 2 H), 1,48-1,62 (m, 4 H), 1,82-1,91 (m, 2 H), 3,20-3,26 (m, 2 H), 3,26-3,32 (m, 1 H), 3,76-3,82 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 4,12-4,22 (m. 1 H), 5,01 (s, 2 H), 7,27-7,39 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 333.

C. 4-((*trans*)-4-Aminociclohexil)morfolin-3-ona

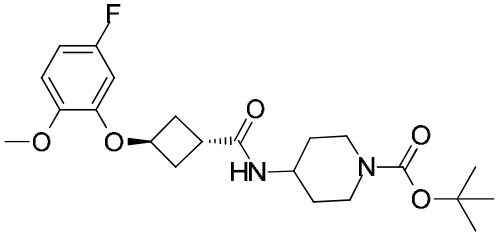


A una disolución agitada de ((*trans*)-4-(3-oxomorfolino)ciclohexil)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 73B) (1,35 g, 4,06 mmol) en metanol (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd/C al 10% (864 mg, 0,812 mmol). Se extrajo el aire del recipiente de reacción a presión reducida y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno, equipado con un balón lleno de hidrógeno y se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con DCM. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título bruto (790 mg, 98%) en forma de un sólido céreo, el cual se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,04-1,16 (m, 2 H), 1,45-1,57 (m, 4 H), 1,76-1,85 (m, 2 H), 2,42-2,53 (m, 1 H), 3,20-3,26 (m, 2 H), 3,76-3,81 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,13-4,22 (m, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 74</u>: Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida



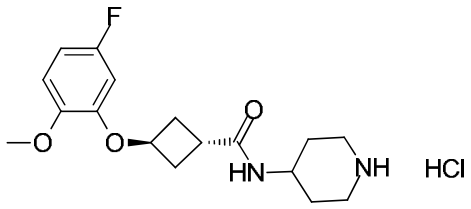
A. 4-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución en DMF (10 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (300 mg, 1,25 mmol) se añadió HATU (570 mg, 1,50 mmol)) y N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,5 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1,50 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso amarillo pálido (370 mg, 70%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,33 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,87-1,95 (m, 2 H), 2,43-2,55 (m, 2 H), 2,68-2,75 (m, 2 H),

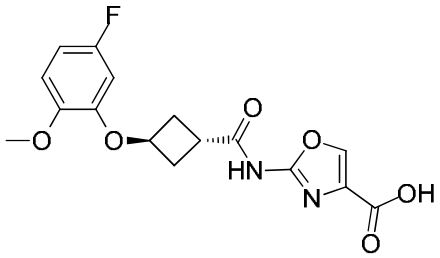
2,81-2,90 (m, 2 H), 2,90-2,99 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,88-3,99 (m, 1 H), 3,99-4,14 (m, 2 H), 4,88-4,99 (m, 1 H), 5,29-5,33 (m, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,56-6,62 (m, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

B. Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución agitada de 4-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 74A) (370 mg, 0,876 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol). Después de 15 min, se añadió una pequeña cantidad de MeOH para facilitar la solubilidad. Después de 15 min, el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso blanco (335 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,58-1,69 (m, 2 H), 2,04-2,14 (m, 2 H), 2,32-2,45 (m, 2 H), 2,56-2,67 (m, 2 H), 3,06-3,11 (m, 3 H), 3,33-3,45 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,89-3,99 (m, 1 H), 4,83-4,92 (m, 1 H), 6,51-6,61 (m, 2 H), 6,84-6,93 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 323.

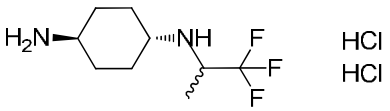
<u>Compuesto intermedio 75</u>: Ácido 2-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxílico



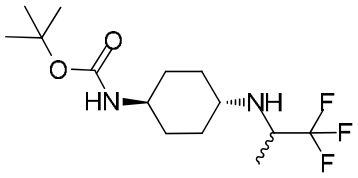
A una disolución en DMF (12 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (340 mg, 1,42 mmol) se añadió HATU (646 mg, 1,70 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,8 mmol). Después de 20 minutos, se añadió ácido 2-aminooxazol-4-carboxílico (272 mg, 2,12 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso amarillo pálido (370 mg, 70%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,75-2,84 (m, 2 H), 3,35-3,45 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,85-4,92 (m, 1 H), 6,55-6,65 (m, 2 H), 6,89-6,95 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

<u>Compuesto intermedio 76</u>: Dihidrocloruro de la *trans*-*N*1-(1,1,1-

trifluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina racémico

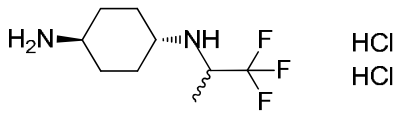


A. (*trans*-4-((1,1,1-Trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo racémico



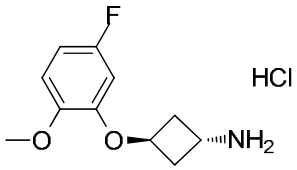
Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,64 ml, 9,43 mmol) al (*trans*-4-aminociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,01 g, 4,71 mmol) en 1,4-dioxano (7,8 ml) a temperatura ambiente, seguido de trifluorometanosulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (1,39 g, 5,66 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexanos (1:4) para dar el compuesto del título (906 mg, 59%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,98 (dq, *J* = 11 Hz, 2 H), 1,11 (dq, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1,11 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 1,66-1,82 (m, 4 H), 1,82-1,90 (m, 1 H), 2,30-2,44 (m, 1 H), 3,06-3,18 (m, 1 H), 3,28 (h, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 311.

B. Dihidrocloruro de la *trans*-*N*1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina racémico

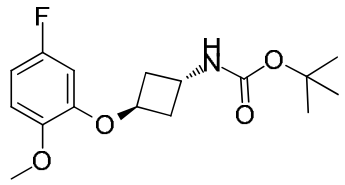


Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (7,3 ml, 29 mmol) al (*trans*-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 76A) (0,91 g, 2,9 mmol) en MeOH (7,3 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (817 mg, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,26-1,70 (m, 6 H), 1,99 (s ancho, 3 H), 2,14 (s ancho, 2 H), 2,93 (s ancho, 1 H), 3,15 (s ancho, 1 H), 4,41 (s ancho, 1 H), 8,08 (s ancho, 3 H), 9,56 (s ancho, 1 H), 10,25 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 211.

<u>Compuesto intermedio 77</u>: Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanamina

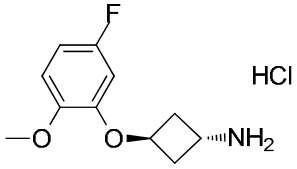


A. ((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



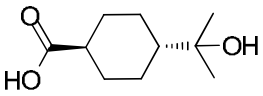
Se añadió trifenilfosfina (1,04 g, 3,96 mmol) a una disolución de 5-fluoro-2-metoxifenol (1,85 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió ((*cis*)-3-hidroxiciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (494 mg, 2,64 mmol), seguido de DIAD (0,77 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 semana y se concentró parcialmente. El material que quedaba se diluyó con agua y EtOAc, se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 30%-80% para dar el compuesto del título (601 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9 H), 2,34-2,46 (m, 2 H), 2,63-2,70 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 4,70-4,87 (m, 2 H), 6,41 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 6,80 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 212.

B. Hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanamina



Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (6 ml, 24 mmol) al ((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 77A) (602 mg, 1,93 mmol) en DCM (2 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (481 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,31 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 2,66 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 3,96-4,06 (m, 1 H), 4,94-5,01 (m, 1 H), 6,58 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,64-6,73 (m, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 212.

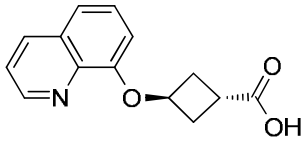
<u>Compuesto intermedio 78</u>: Ácido (*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexanocarboxílico



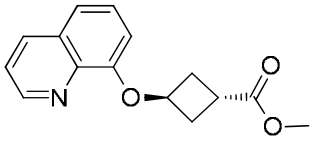
A una disolución de ácido (*trans*)-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (5,00 g, 26,9 mmol) en THF (120 ml) a -20 °C se añadió gota a gota MeMgBr 3 M en éter (26,9 ml, 81 mmol), a una velocidad para mantener la temperatura < -15 °C. La mezcla se calentó

lentamente a temperatura ambiente durante la noche y después de 30 h se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota una porción adicional de MeMgBr (4,5 ml; 13,5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de 40 h la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente por adición de disolución acuosa de HCl 2 N (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de Et_2O, y el producto precipitó por adición de hexanos y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,36 g, 88%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,91-1,04 (m, 8 H), 1,08-1,17 (m, 1 H), 1,23 (qd, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1,81 (dd, *J* = 13, 3 Hz, 2 H), 1,87-1,97 (m, 2 H), 2,01-2,11 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 11,95 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 79: Ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico

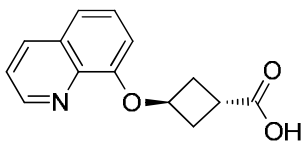


A. (*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



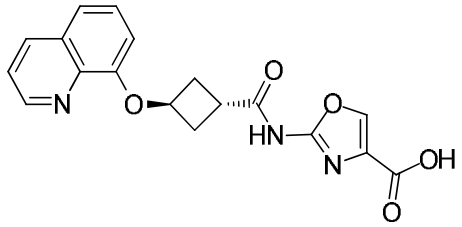
Se añadió trifenilfosfina (5,42 g, 20,7 mmol) a una disolución de quinolin-8-ol (2,00 g, 13,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (2,15 g, 16,5 mmol), seguido de DIAD (4,0 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos de 30%-70% para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (2,4 g, 66%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,74-2,84 (m, 2 H), 2,86-2,96 (m, 2 H), 3,23-3,31 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 5,14-5,23 (m, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,52 (m, 3 H), 8,16 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,98 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 258.

B. Ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico



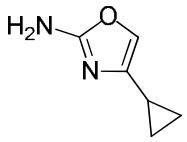
A una disolución de (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 79A) (2,35 g, 9,13 mmol) en THF (15 ml) se añadió una disolución de LiOH (1,15 g, 27,4 mmol) en agua (7,5 ml). Después de 3 h, la mezcla se ajustó a pH = 4 con ácido cítrico acuoso, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El sólido amarillo resultante se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,70 g, 77%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,80-2,89 (m, 2 H), 2,94-3,05 (m, 2 H), 3,41 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,14-5,19 (m, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,34-7,57 (m, 3 H), 8,21 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,14 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 244.

<u>Compuesto intermedio 80</u>: Ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxílico

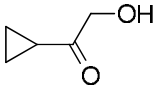


A una disolución de 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 171) (110 mg, 0,288 mmol) en THF (1,6 ml) se añadió una disolución de LiOH (36 mg, 0,87 mmol) en agua (0,80 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (3X) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (50 mg, 49%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,71-2,81 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 1 H), 5,03 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,58 (m, 3 H), 7,58-7,65 (m, 1 H), 8,30 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,86 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 11,55-12,73 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 354.

<u>Compuesto intermedio 81</u>: 4-Ciclopropiloxazol-2-amina



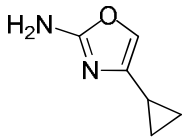
A. 1-Ciclopropil-2-hidroxietanona



A la 2-bromo-1-ciclopropiletanona (2 g, 12,3 mmol) sola se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (12,3 ml, 12,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (5X). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar la 1-ciclopropil-2-hidroxietanona (1,1 g, 90%) en forma de un líquido oscuro, el cual se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00-1,05 (m, 2

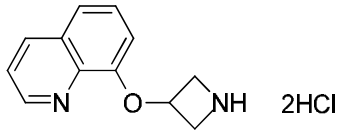
H), 1,15-1,21 (m, 2 H), 1,87 (tt, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 3,15 (s, 1 H), 4,42 (d, *J* = 5 Hz, 2 H).

B. 4-Ciclopropiloxazol-2-amina

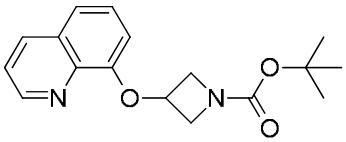


A una disolución en THF (2 ml) de 1-ciclopropil-2-hidroxietanona (450 mg, 4,49 mmol) y cianamida (227 mg, 5,39 mmol) se añadió gota a gota disolución acuosa de NaOH 2 M (2,92 ml, 5,84 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentró parcialmente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (5X) y cloroformo (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (92 mg, 16%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,66-0,72 (m, 2H), 0,77-0,83 (m, 2 H), 1,66 (tt, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 4,64 (s ancho, 2 H), 6,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 125.

<u>Compuesto intermedio 82</u>: Dihidrocloruro de la 8-(Azetidin-3-iloxi)quinolina

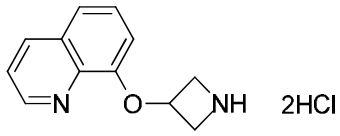


A. 3-(Quinolin-8-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



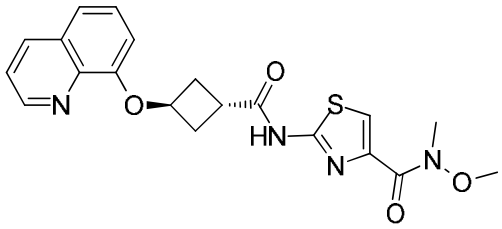
A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (249 mg, 0,991 mmol) y quinolin-8-ol (145 mg, 0,999 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de cesio (360 g, 1,11 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-90% para dar el compuesto del título (144 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,40 (s, 9 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 4,36-4,42 (m, 2 H), 5,17-5,22 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,55-7,60 (m, 2 H), 8,32-8,36 (m, 1 H), 8,87-8,90 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 301.

B. Dihidrocloruro de la 8-(azetidin-3-iloxi)quinolina



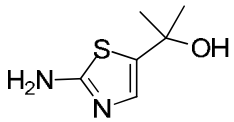
Al 3-(quinolin-8-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 82A) (142 mg, 0,473 mmol) en metanol (1 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se separó el disolvente a vacío. El residuo se diluyó con éter dietílico, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (118 mg, 91%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,43-4,47 (m, 2 H), 4,67-4,74 (m, 2 H), 5,51-5,57 (m, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,87 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,11-8,16 (m, 1 H), 9,14-9,19 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 201.

Compuesto intermedio 83: *N*-Metoxi-*N*-metil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida



Se disolvió ácido 2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico (Ejemplo 193) (97 mg, 0,26 mmol) en DMF (5 ml) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,3 mmol) y HATU (120 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió hidrocloruro de la *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (38 mg, 0,39 mmol). Después de 12 h, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (34 mg, 31%). LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

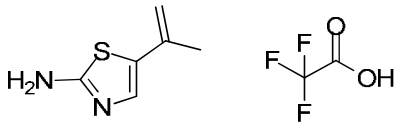
Compuesto intermedio 84: 2-(2-Aminotiazol-5-il)propan-2-ol



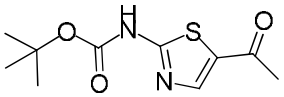
Se añadió disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (1,17 ml, 3,52 mmol) a la 1-(2-aminotiazol-5-il)etanona (0,10 g, 0,70 mmol) en THF (5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg, 36%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,39 (s, 6 H), 5,11 (s, 1 H), 6,55-6,66 (m, 3 H); LC-MS (LC-ES)

M+H = 159.

<u>Compuesto intermedio 85</u>: 5-(Prop-1-en-2-il)tiazol-2-amina, sal del ácido trifluoroacético

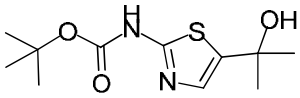


A. (5-Acetiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo



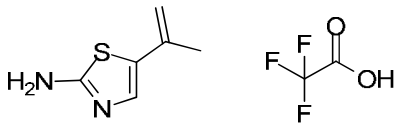
Se añadió anhídrido de Boc (0,86 ml, 3,7 mmol) a 1-(2-aminotiazol-5-il)etanona (0,50 g, 3,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,68 ml, 3,9 mmol) y DMAP (4 mg, 0,04 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (409 mg, 48%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,47 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 8,22 (s, 1 H), 11,95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 241.

B. (5-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (0,55 ml, 1,7 mmol) al (5-acetiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 85A) (0,20 g, 0,83 mmol) en THF (5 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (150 mg, 68%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,44 (s, 15 H), 3,29 (s, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 257.

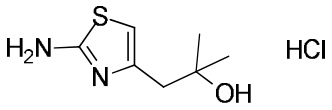
C. 5-(Prop-1-en-2-il)tiazol-2-amina, sal del ácido trifluoroacético



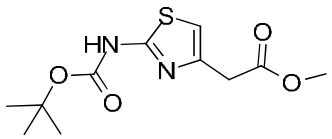
Se añadió ácido trifluoroacético (0,46 ml, 6,0 mmol) a una disolución de (5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 85B) (155 mg, 0,600 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo resultante se trituró con hexanos para dar el compuesto del título (80 mg, 36%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,98 (s,

3 H), 4,96 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 7,20 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 141.

Compuesto intermedio 86: Hidrocloruro del 1-(2-aminotiazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol

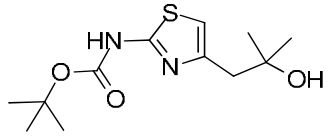


A. 2-(2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetato de metilo



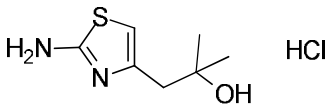
Se añadió anhídrido de Boc (1,53 ml, 6,6 mmol) al 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de metilo (1,08 g, 6,28 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,21 ml, 6,91 mmol) y DMAP (8 mg, 0,06 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, después se calentó a 90 °C. Después de 2 h la reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (1,35 g, 79%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,44 (s, 9 H), 1,96 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 11,39 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 271.

B. (4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en THF(0,98 ml, 2,9 mmol) al 2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetato de metilo (Compuesto intermedio 86A) (0,20 g, 0,73 mmol) en THF (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (159 mg, 73%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,04 (s, 6 H), 1,44 (s, 9 H), 3,57 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 11,38 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 271.

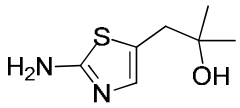
C. Hidrocloruro del 1-(2-aminotiazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol



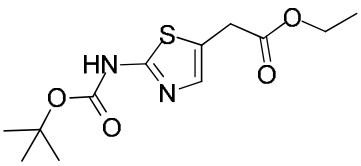
Al (4-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 86B) (159 mg, 0,582 mmol) en DCM (2 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,29 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (120 mg, 99%). RMN ^{1}H (400

MHz, CD_3OD) δ 1,10 (s, 6 H), 3,63 (s, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 9,31 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 173.

<u>Compuesto intermedio 87</u>: 1-(2-Aminotiazol-5-il)-2-metilpropan-2-ol

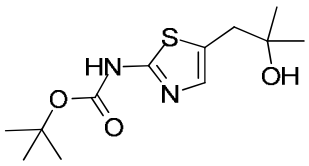


A. 2-(2-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)acetato de etilo



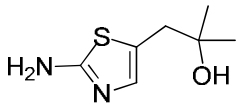
Se añadió anhídrido de Boc(1,18 ml, 5,07 mmol) al 2-(2-aminotiazol-5-il)acetato de etilo (900 mg, 4,83 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,3 mmol) y DMAP (6 mg, 0,05 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h la reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (1,01 g, 72%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,17 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 1,52 (s, 2 H), 4,07 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 11,26 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 285.

B. (5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en THF(2,33 ml, 6,98 mmol) al 2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)acetato de etilo (Compuesto intermedio 87A) (0,20 g, 0,70 mmol) en THF (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (159 mg, 73%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,05 (s, 6 H), 1,44 (s, 9 H), 2,71 (s, 2 H), 4,49 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 11,08 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,65 min.

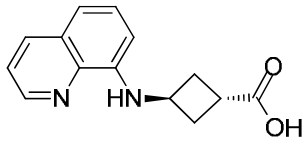
C. 1-(2-Aminotiazol-5-il)-2-metilpropan-2-ol



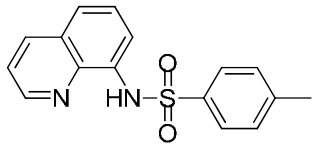
Se añadió ácido trifluoroacético (0,36 ml, 4,7 mmol) a una disolución de (5-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 87B) (0,128 g, 0,470 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a

temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, el disolvente se separó, y el residuo se hizo básico a pH = 9 añadiendo disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (21 mg, 26%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,04 (s, 6 H), 2,57 (s, 2 H), 4,35 (s, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 173.

Compuesto intermedio 88: Ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxílico

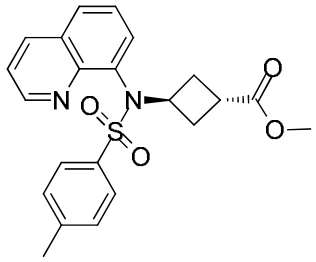


A. 4-Metil-*N*-(quinolin-8-il)bencenosulfonamida



Una disolución de quinolin-8-amina (1,00 g, 6,94 mmol) y cloruro de tosilo (1,98 g, 10,4 mmol) en piridina (15 ml) se calentó en un microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y el sólido se recogió y se secó por filtración a vacío para dar el compuesto del título (1,88 g, 90%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,23 (m, 3 H), 7,25 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 7,59-7,67 (m, 2 H), 7,77 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 8,32 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8,81-8,86 (m, 1 H), 9,84 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 299.

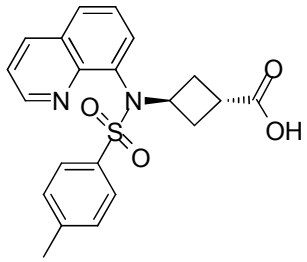
B. (*trans*)-3-(4-Metil-*N*-(quinolin-8-il)fenilsulfonamido)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (0,948 g, 3,61 mmol) a una disolución de 4-metil-*N*-(quinolin-8-il)bencenosulfonamida (Compuesto intermedio 88A) (1,08 g, 3,61 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,35 ml, 3,0 mmol), seguido de DIAD (0,70 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa

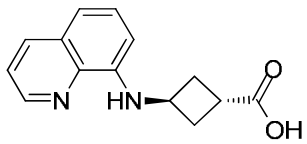
se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (0,691 g, 56%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,79-1,93 (m, 1 H), 2,04 (dt, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 2,25-2,36 (m, 1 H), 2,36-2,46 (m, 4 H), 2,66-2,76 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 4,97 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,49-7,59 (m, 4 H), 7,65 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,06 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8,41 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8,71 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411.

C. Ácido (*trans*)-3-(4-Metil-*N*-(quinolin-8-il)fenilsulfonamido)ciclobutanocarboxílico



Se añadió hidróxido de litio (403 mg, 16,8 mmol) en agua (5 ml) a una disolución de (*trans*)-3-(4-metil-*N*-(quinolin-8-il)fenilsulfonamido)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 88B) (690 mg, 1,68 mmol) en THF (15 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH 4 usando disolución acuosa saturada ácido cítrico, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (666 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,11-1,16 (m, 1 H), 1,69-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,91-1,98 (m, 1 H), 2,18-2,24 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 4,83-4,92 (m, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,45-7,53 (m, 4 H), 7,61 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,65-8,69 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

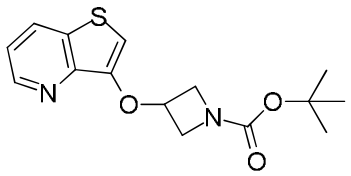
D. Ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxílico



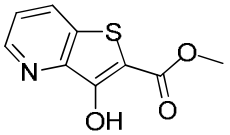
Una disolución de ácido (*trans*)-3-(4-metil-*N*-(quinolin-8-il)fenilsulfonamido)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 88C) (666 mg, 1,68 mmol) en se disolución acuosa concentrada de H_2SO_4 (0,38 ml, 71 mmol) se agitó a 110 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH neutro usando disolución acuosa de NaOH 1 M, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron para dar el compuesto del título

(326 mg, 80%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,24-2,34 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 3,02-3,11 (m, 1 H), 4,12-4,22 (m, 1 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,58-6,62 (m, 1 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 8,19-8,24 (m, 1 H), 8,72-8,77 (m, 1 H), 12,03 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 243.

Compuesto intermedio 89: 3-(Tieno[3,2-b]piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

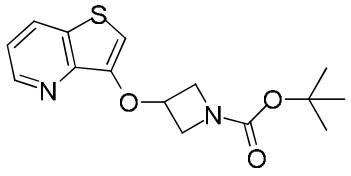


A. 3-Hidroxitieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo



Al 3-cloropicolinato de metilo (1,0 g, 5,8 mmol) y *terc*-butóxido sódico (1,23 g, 12,8 mmol) en DMF (12 ml) se añadió tioglicolato de metilo (0,62 ml, 7,0 mmol), y esta mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar, y la mezcla se agitó enérgicamente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó con vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (55 mg, 9%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,82 (s, 3 H), 7,32 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,51 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 210.

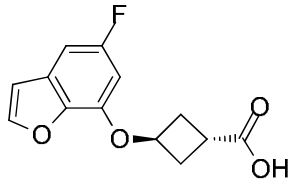
B. 3-(Tieno[3,2-b]piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



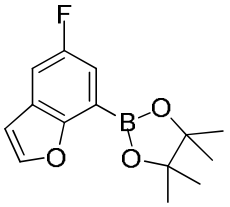
A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (107 mg, 0,426 mmol) y 3-hidroxitieno[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 89A) (75 mg, 0,36 mmol) en DMF (0,8 ml) se añadió carbonato de cesio (140 g, 0,430 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano al 30%-90% para dar material que se purificó más en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 5%-95%. Las fracciones adecuadas se concentraron, y el material resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó

con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (50 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9 H), 4,14-4,23 (m, 2 H), 4,38 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5,01-5,12 (m, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,90 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

Compuesto intermedio 90: Ácido (*trans*)-3-((5-fluorobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico

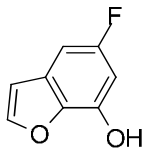


A. 2-(5-Fluorobenzofuran-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



El 7-bromo-5-fluorobenzofurano (0,25 g, 1,16 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,354 g, 1,40 mmol), acetato potásico (0,285 g, 2,91 mmol), y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,095 g, 0,12 mmol) se agitaron en DMSO (3,0 ml). La disolución de la reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno, y se calentó a 85 °C. Después de 5 h, la reacción se dejó enfriar durante la noche, y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10%-60% para dar el compuesto del título (237 mg, 78%) en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (s, 12 H), 6,73 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,31-7,35 (m, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 263.

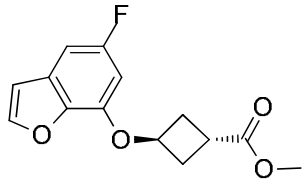
B. 5-Fluorobenzofuran-7-ol



Al 2-(5-fluorobenzofuran-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Compuesto intermedio 90A) (0,23 g, 0,88 mmol) en etanol (1,0 ml) a 0 °C se añadió H_2O_2 al 30% en agua (0,1 ml, 1 mmol). Después de 2 h, la reacción se inactivó con disolución acuosa de

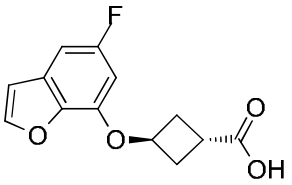
$Na_2S_2O_3$ al 10%, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (86 mg, 64%) en forma de un aceite, el cual se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6,55 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 10,52 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 153.

C. (*trans*)-3-((5-Fluorobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (161 mg, 0,615 mmol) a una disolución de 5-fluorobenzofuran-7-ol (Compuesto intermedio 90B) (85 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (87 mg, 0,67 mmol), seguido de DIAD (0,12 ml, 0,62 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 5 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano al 10%-50% para dar el compuesto del título (71 mg, 48%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54-2,67 (m, 2 H), 2,81 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 6,41 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

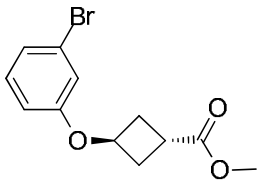
D. Ácido (*trans*)-3-((5-fluorobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



A una disolución de (*trans*)-3-((5-fluorobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 90C) (70 mg, 0,27 mmol) en THF (2 ml) se añadió una disolución de LiOH (17 mg, 0,40 mmol) en agua (0,5 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró. El residuo se trató con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (72 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco. LC-MS (LC-ES) M-H = 249.

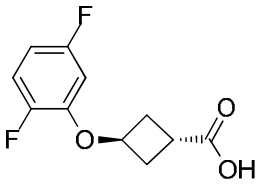
<u>Compuesto intermedio 91</u>: (*trans*)-3-(3-Bromofenoxi)ciclobutanocarboxilato

de metilo

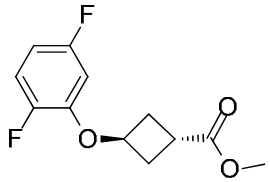


Se añadió trifenilfosfina (364 mg, 1,39 mmol) a una disolución de 3-bromofenol (200 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (181 mg, 1,39 mmol), seguido de DIAD (0,25 ml, 1,3 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano al 10%-60% para dar el compuesto del título (265 mg, 80%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40-2,51 (m, 2 H), 2,74 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,88 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,05-7,18 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (patrón de Br).

<u>Compuesto intermedio 92</u>: Ácido (*trans*)-3-(2,5-Difluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico



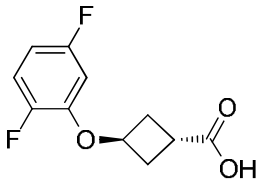
A. (*trans*)-3-(2,5-Difluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (484 mg, 1,85 mmol) a una disolución de 2,5-difluorofenol (0,2 g, 1,537 mmol) en tetrahidrofurano (1,7 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (240 mg, 1,85 mmol), seguido de DIAD (0,35 ml, 1,8 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano al 10%-60% para dar el compuesto del título (236 mg, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,48-2,59 (m, 2 H), 2,76 (ddd, *J* = 14,

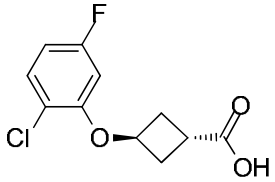
7, 4 Hz, 2 H), 3,16-3,26 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,90 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,49-6,63 (m, 2 H), 7,02 (ddd, *J* = 10, 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 243.

B. Ácido (*trans*)-3-(2,5-difluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

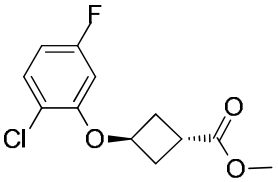


A una disolución de (*trans*)-3-(2,5-difluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 92A) (230 mg, 0,950 mmol) en THF (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH (68 mg, 2,85 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró. El residuo se recogió en agua y se trató con disolución acuosa de HCl 6 N hasta que empezó a formarse un precipitado. Este sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (185 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,29-2,40 (m, 2 H), 2,68 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3,05-3,15 (m, 1 H), 4,89 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,70-6,80 (m, 1 H), 6,86 (ddd, *J* = 10, 7, 3 Hz, 1 H), 7,26 (ddd, *J* = 11, 9, 6 Hz, 1 H), 12,34 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 227.

<u>Compuesto intermedio 93</u>: (*trans*)-3-(2-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de litio



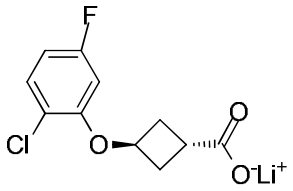
A. (*trans*)-3-(2-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (430 mg, 1,64 mmol) a una disolución de 2-cloro-5-fluorofenol (200 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (213 mg, 1,64 mmol), seguido de DIAD (0,32 ml, 1,6 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano al 10%-50% para dar el compuesto del título (264 mg, 64%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,50-2,61 (m,

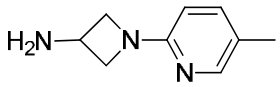
2 H), 2,78 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,91 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,49 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,63 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 259, 261 (patrón de Cl).

B. (*trans*)-3-(2-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de litio

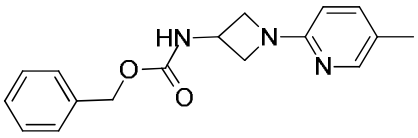


A una disolución de (*trans*)-3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 93A) (245 mg, 0,947 mmol) en THF (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH (68 mg, 2,84 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró para dar el compuesto del título (248 mg, cuantitativo) en forma de un sólido blanco que se usó en forma bruta. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,03-2,15 (m, 2 H), 2,53-2,66 (m, 3 H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 6,69 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6,80 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 243, 245 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 94</u>: 1-(5-Metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina

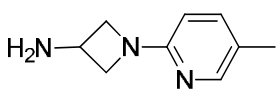


A. (1-(5-Metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo



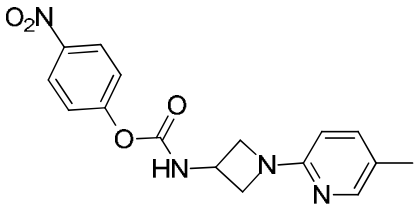
Al azetidin-3-ilcarbamato de bencilo (1,24 g, 6,00 mmol) y 2-cloro-5-metilpiridina (638 mg, 5,00 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió *terc*-butóxido sódico (577 mg, 6,00 mmol) seguido de BINAP (78 mg, 0,13 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (73 mg, 0,080 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar, se añadió éter y la mezcla se lavó con salmuera (3X). El lavado se extrajo con éter, y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos de 20% a 85% para dar el compuesto del título (640 mg, 43%), en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,21 (s, 3 H), 3,79 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,35 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,70 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 5,25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,29-7,42 (m, 6 H), 7,91-8,00 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 298.

B. 1-(5-Metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina



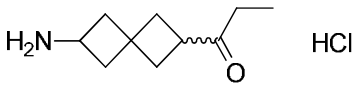
Se añadió paladio sobre carbón (379 mg, 0,356 mmol) al (1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de bencilo (Compuesto intermedio 94A) (0,530 g, 1,78 mmol) en EtOAc (5 ml) y MeOH (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno, y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del título (417 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,30 (s, 3 H), 4,29-4,41 (m, 3 H), 4,60-4,69 (m, 2 H), 6,88 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 164.

<u>Compuesto intermedio 95</u>: (1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo

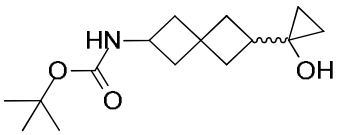


Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (278 mg, 1,38 mmol) y 1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 94) (150 mg, 0,919 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió piridina (0,11 ml, 1,4 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con DCM y acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (113 mg, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,22 (s, 3 H), 4,74-4,79 (m, 4 H), 4,81-4,91 (m, 1 H), 6,53 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,61-7,69 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,92 (s ancho, 1 H), 8,27 (d, *J* = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 329.

<u>Compuesto intermedio 96</u>: Hidrocloruro de la 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-1-ona racémico



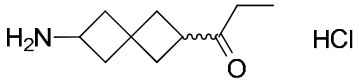
A. (6-(1-Hidroxiciclopropil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo racémico



A una disolución agitada de 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo 500 mg, 1,87 mmol) e isopropóxido de titanio(IV) (0,11 ml, 0,37 mmol) en éter dietílico (7 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio 3 M en éter (1,86 ml, 5,57 mmol) a lo largo de 30 min (usando un baño de agua para evitar que la temperatura suba).

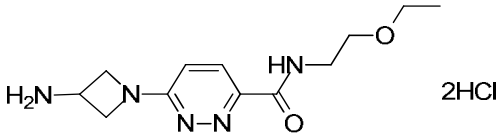
Después de 1 h, la reacción se vertió en agua, y se añadió disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10% a 0 °C hasta que la mezcla era transparente. La mezcla se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y después se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos de 0% a 60% para dar el compuesto del título (62 mg, 12%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,40-0,50 (m, 2 H), 0,66-0,75 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,70-1,97 (m, 6 H), 2,02-2,13 (m, 1 H), 2,18-2,42 (m, 2 H), 2,44-2,56 (m, 1 H), 4,00 (s ancho, 1 H), 4,61 (s ancho, 1 H.

B. Hidrocloruro de la 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-1-ona racémico

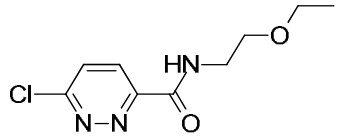


Al (6-(1-hidroxiciclopropil)espiro[3.3]heptan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 96A) (62 mg, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente a vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (56 mg, cuantitativo), que se usó en forma bruta. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2,15-2,39 (m, 6 H), 2,44 (q, J = 7 Hz, 2 H), 2,55 (ddd, J = 12, 7, 5 Hz, 1 H), 3,24-3,33 (m, 1 H), 3,58-3,72 (m, 2 H).

<u>Compuesto intermedio 97</u>: Dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)-*N*-(2-etoxietil)piridazine-3-carboxamida

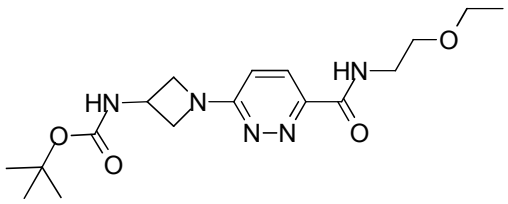


A. 6-Cloro-*N*-(2-etoxietil)piridazine-3-carboxamida



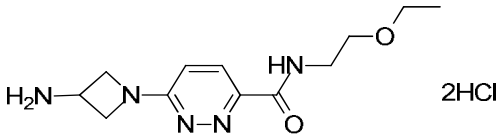
A una disolución en DMF (5 ml) de ácido 6-cloropiridazine-3-carboxílico (430 mg, 2,71 mmol) y 2-etoxietanamina (508 mg, 5,70 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (1,73 ml, 2,71 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se inactivó con agua durante 10 min y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y después se concentraron para dar el compuesto del título (536 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17-1,30 (m, 3 H), 3,57 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3,61-3,68 (m, 2 H), 3,70-3,79 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,37 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 230.

B. (1-(6-((2-Etoxietil)carbamoil)piridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



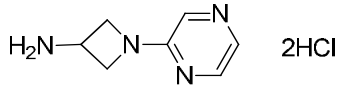
En un vial de reacción con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (360 mg, 2,09 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió 6-cloro-*N*-(2-etoxietil)piridazine-3-carboxamida (Compuesto intermedio 97A) (480 mg, 2,09 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante la noche, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-25% para dar el compuesto del título (535 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,21 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 3,52-3,68 (m, 6 H), 4,06 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4,49 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,62 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

C. Dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)-*N*-(2-etoxietil)piridazine-3-carboxamida

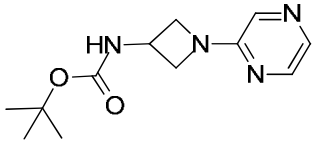


Al (1-(6-((2-etoxietil)carbamoil)piridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 97B) (535 mg, 1,46 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (388 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,20 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 3,50-3,64 (m, 6 H), 4,41-4,49 (m, 1 H), 4,58 (ddd, *J* = 11, 5, 1 Hz, 2 H), 4,79-4,88 (m, 2 H), 7,61 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 10 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 266.

<u>Compuesto intermedio 98</u>: Dihidrocloruro de la 1-(pirazin-2-il)azetidin-3-amina



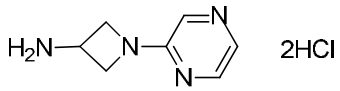
A. (1-(Pirazin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



En un vial de reacción con hidrocloruro del azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

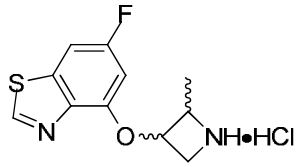
(902 mg, 5,24 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió 2-cloropirazina (600 mg, 5,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,37 ml, 7,86 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, se calentó a 90 °C durante la noche, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-20% para dar el compuesto del título (595 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 3,94 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,58 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 2 H), 8,03 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 251.

B. Dihidrocloruro de la 1-(pirazin-2-il)azetidin-3-amina

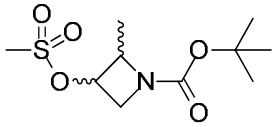


Al (1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 98A) (590 mg, 2,36 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (574 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,30-4,48 (m, 3 H), 4,61-4,79 (m, 2 H), 8,03 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,50 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 151.

<u>Compuesto intermedio 99</u>: Hidrocloruro del 6-fluoro-4-((2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol racémico



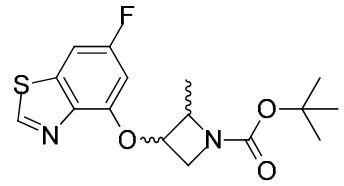
A. 2-metil-3-((Metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 3,20 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,30 ml, 3,9 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (814 mg, 96%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,32-1,43 (m, 12 H), 3,26 (s, 3 H), 3,80 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,20-4,29 (m, 1 H), 4,84

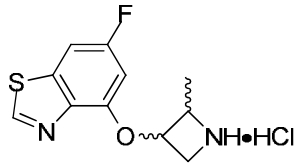
(d, *J* = 5 Hz, 1 H).

B. 3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico



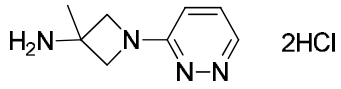
A una disolución agitada de 2-metil-3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 99A) (265 mg, 0,999 mmol) y 6-fluorobenzo[d]tiazol-4-ol (170 mg, 1,01 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de cesio (360 mg, 1,11 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, después a 120 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-40% para dar el compuesto del título (116 mg, 34%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,29 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,41 (s, 9 H), 3,85 (s ancho, 1 H), 4,32 (s ancho, 1 H), 4,70 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,28 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 339.

C. Racémico Hidrocloruro del 6-fluoro-4-((2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol

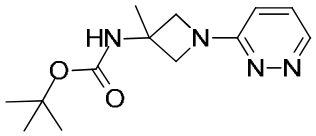


Al 3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 99B) (116 mg, 0,343 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se separó el disolvente a vacío para dar material que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (93 mg, 99%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,46 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 3,97-4,04 (m, 1 H), 4,45 (dd, *J* = 12, 6 Hz, 1 H), 4,89-5,02 (m, 1 H), 5,30-5,43 (m, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,20 (s ancho, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 239.

<u>Compuesto intermedio 100</u>: Dihidrocloruro de la 3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-amina

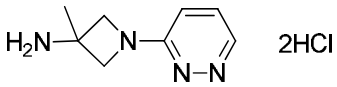


A. (3-Metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



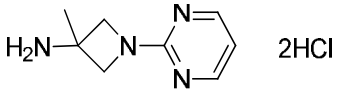
Al hidrocloruro del (3-metilazetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (737 mg, 3,31 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió hidrocloruro de 3-cloropiridazina (500 mg, 3,31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,45 ml, 8,28 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-30% para dar el compuesto del título (331 mg, 38%) en forma de un aceite marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9 H), 1,67 (s, 3 H), 4,02 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,29 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6,56 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,60 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. Dihidrocloruro de la 3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-amina

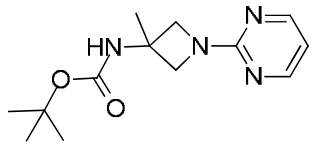


Al (3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 100A) (87 mg, 0,35 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (84 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,78 (s, 3 H), 4,41-4,50 (m, 2 H), 4,53-4,63 (m, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

<u>Compuesto intermedio 101</u>: Dihidrocloruro de la 3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina



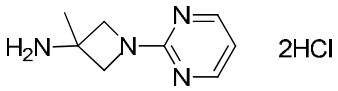
A. (3-Metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 2-cloropirimidina (500 mg, 4,37 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,67 ml, 15,3 mmol) seguido de hidrocloruro de (3-metilazetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (972 mg, 4,37 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 0%-30% para dar el compuesto del título (750 mg, 65%) en forma de un aceite amarillento. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9 H), 1,65 (s, 3 H), 4,00 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,29 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,82 (s ancho,

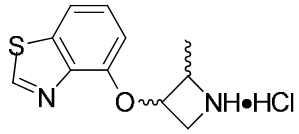
1 H), 6,56 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 5, 1 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. Dihidrocloruro de la 3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina

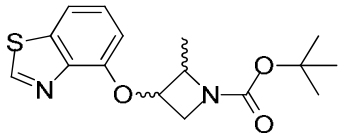


Al (3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 101A) (750 mg, 2,84 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (720 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,77 (s, 3 H), 4,38-4,48 (m, 2 H), 4,51-4,60 (m, 2 H), 7,06-7,12 (m, 1 H), 8,68 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

<u>Compuesto intermedio 102</u>: Hidrocloruro del 4-((2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol racémico

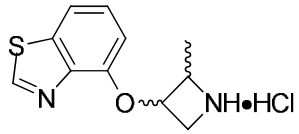


A. 3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-2-metilazetidina-1-carboxilatode *terc*-butilo racémico



A una disolución agitada de 2-metil-3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 99A) (184 mg, 0,693 mmol) y benzo[d]tiazol-4-ol (105 mg, 0,693 mmol) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de cesio (250 mg, 0,767 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, después a 100 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (103 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,25-1,46 (m, 12 H), 3,82-3,92 (m, 1 H), 4,29 (s ancho, 1 H), 4,84 (dt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 5,27 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,44 (m, 1 H), 7,71-7,79 (m, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

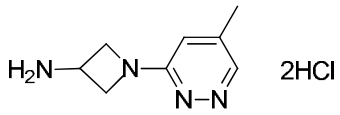
B. Hidrocloruro del 4-((2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol racémico



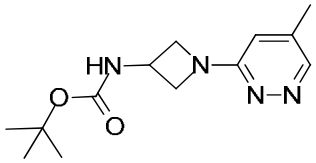
Al 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 102A) (102 mg, 0,318 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl 4 N

en dioxano (2 ml, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se separó el disolvente a vacío para dar material que se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,43-1,55 (m, 3 H), 3,93-4,09 (m, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,85-4,99 (m, 1 H), 5,30-5,44 (m, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s ancho, 1 H), 9,34 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 221.

<u>Compuesto intermedio 103</u>: Dihidrocloruro de la 1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-amina

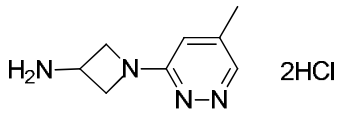


A. (1-(5-Metilpiridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



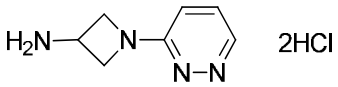
En un vial de reacción con 3-cloro-5-metilpiridazina (600 mg, 4,67 mmol) disuelta en acetonitrilo (15 ml) se añadió azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (804 mg, 4,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,22 ml, 7,00 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-30% para dar el compuesto del título (215 mg, 17%) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 2,30 (s, 3 H), 3,93 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,38 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,51-4,67 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

B. Dihidrocloruro de la 1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-amina

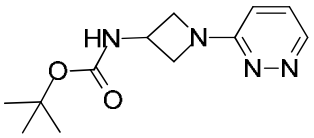


Al (1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 103A) (210 mg, 0,794 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón oscuro (206 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,50 (d, *J* = 1 Hz, 3 H), 4,37-4,50 (m, 3 H), 4,68-4,79 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165.

<u>Compuesto intermedio 104</u>: Dihidrocloruro de la 1-(piridazin-3-il)azetidin-3-amina

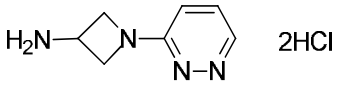


A. (1-(Piridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



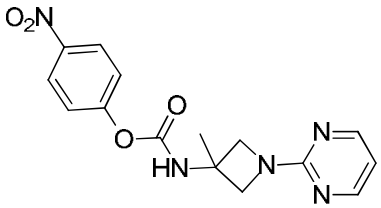
En un vial de reacción con hidrocloruro de 3-cloropiridazina (150 mg, 0,993 mmol) disuelta en EtOH (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol) seguido de azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (171 mg, 0,993 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-25% para dar el compuesto del título (87 mg, 35%) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9 H), 3,96 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,40 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,53-4,70 (m, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,49 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), ; LC-MS (LC-ES) M+H = 251.

B. Dihidrocloruro de la 1-(piridazin-3-il)azetidin-3-amina



Al (1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 104A) (87 mg, 0,35 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (84 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,38-4,54 (m, 3 H), 4,72-4,82 (m, 2 H), 7,63 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 151.

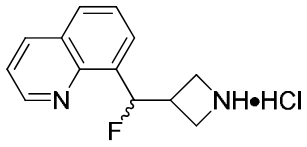
<u>Compuesto intermedio 105</u>: (3-Metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo



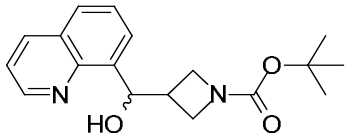
Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (179 mg, 0,886 mmol) y el dihidrocloruro de 3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 101) (150 mg, 0,633 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadió, gota a gota, piridina (0,18 ml, 2,2 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, se recogieron 2/3 de la mezcla de reacción para otro uso, y el material que quedaba se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$,

se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 5%-90% para dar el compuesto del título (65 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,78 (s, 3 H), 4,11 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,41 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 5,51 (s ancho, 1 H), 6,62 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,31-7,39 (m, 2 H), 8,21-8,30 (m, 2 H), 8,36 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

<u>Compuesto intermedio 106</u>: Dihidrocloruro de la 8-(azetidin-3-ilfluorometil)quinolina racémico

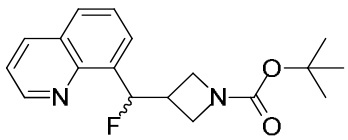


A. 3-(Hidroxi(quinolin-8-il)metil)azetidina-1-carboxilatode *terc*-butilo racémico



A una disolución en THF (25 ml) de 8-bromoquinolina (1,00 g, 4,81 mmol) a -78 °C se añadió, gota a gota, una disolución de *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (1,92 ml, 4,81 mmol). Después de 30 min, se añadió 3-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (891 mg, 4,81 mmol) en THF (10 ml). Después de 1 h, la reacción se calentó a 0 °C. Después de otra hora, la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM de 0% a 30%, para dar el compuesto del título (1,25 g, 83%), en forma de una espuma amarillenta. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42-1,52 (m, 9 H), 3,18-3,30 (m, 1 H), 3,32-3,44 (m, 1 H), 3,66-4,04 (m, 4 H), 7,43-7,58 (m, 3 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,83-8,91 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

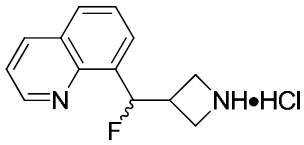
B. 3-(Fluoro(quinolin-8-il)metil)azetidina-1-carboxilatode *terc*-butilo racémico



A una disolución en DCM (2 ml) de 3-(hidroxi(quinolin-8-il)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 106A) (110 mg, 0,350 mmol) a 0 °C se añadió, gota a gota, DAST (0,35 ml, 0,35 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla se diluyó con DCM y disolución acuosa saturada NH_4Cl. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las capas

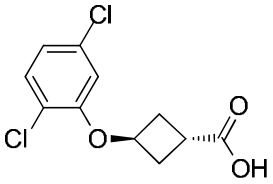
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 5%-70% para dar el compuesto del título (47 mg, 43%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9 H), 3,29-3,45 (m, 1 H), 3,70-3,80 (m, 1 H), 4,01 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,05-4,18 (m, 2 H), 6,67-6,89 (m, 1 H), 7,44 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,73-7,90 (m, 2 H), 8,16 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 317.

C. Dihidrocloruro de la 8-(azetidin-3-ilfluorometil)quinolina racémico

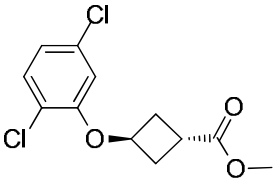


Al 3-(fluoro(quinolin-8-il)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 106B) (110 mg, 0,348 mmol) en DCM (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (0,087 ml, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (106 mg, cuantitativo). LC-MS (LC-ES) M+H = 217.

<u>Compuesto intermedio 107</u>: Ácido (*trans*)-3-(2,5-diclorofenoxi)ciclobutanocarboxílico



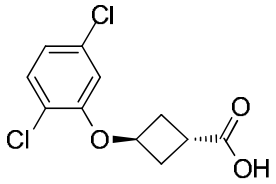
A. (*trans*)-3-(2,5-Diclorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (644 mg, 2,46 mmol) a una disolución de 2,5-diclorofenol (300 mg, 2,05 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (320 mg, 2,46 mmol), seguido de DIAD (0,48 ml, 2,5 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano al 10%-50% para dar el compuesto del título (275 mg, 81%) en forma de un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,47-2,58 (m,

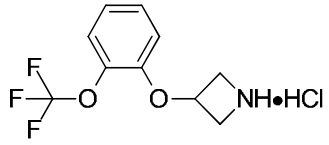
2 H), 2,76 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,15-3,26 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,90 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 275, 277, 279 (patrón de di-Cl).

B. Ácido (*trans*)-3-(2,5-diclorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

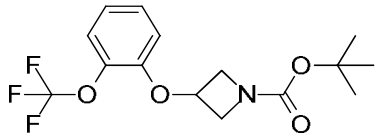


A una disolución de (*trans*)-3-(2,5-diclorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 107A) (265 mg, 0,963 mmol) en THF (5 ml), metanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió LiOH (69 mg, 2,9 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con agua y se acidificó con disolución acuosa de HCl 6 N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (175 mg, 70%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,03-2,15 (m, 2 H), 2,53-2,66 (m, 3 H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 6,69 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6,80 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 259, 261, 263 (patrón de di-Cl).

<u>Compuesto intermedio 108</u>: Hidrocloruro de la 3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina

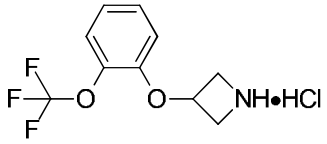


A. 3-(2-(Trifluorometoxi)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



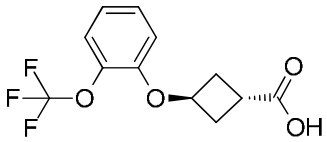
A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (355 mg, 1,41 mmol) y 2-(trifluorometoxi)fenol (250 mg, 1,40 mmol) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de cesio (510 mg, 1,57 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 2%-20%para dar el compuesto del título (416 mg, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,40 (s, 9 H), 3,78 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,33 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 5,06-5,14 (m, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,05-7,12 (m, 1 H), 7,30-7,46 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M-*t*-Bu = 278.

B. Hidrocloruro de la 3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina

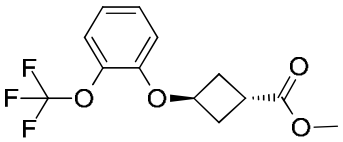


Al 3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 108A) (414 mg, 1,24 mmol) en metanol (2 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (8 ml, 32 mmol). Después de 3 h, el disolvente se separó a vacío y el sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (297 mg, 89%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,01 (dd, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 4,46 (dd, *J* = 12, 7 Hz, 2 H), 5,17 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,10-7,19 (m, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,07 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 234.

<u>Compuesto intermedio 109</u>: Ácido (*trans*)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

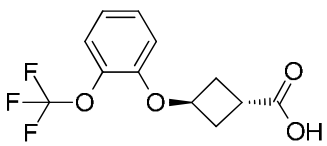


A. (*trans*)-3-(2-(Trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



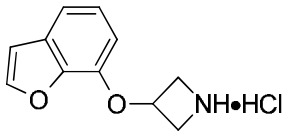
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 2-(trifluorometoxi)fenol (0,21 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (191 mg, 21%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,29-2,39 (m, 2 H), 2,64-2,72 (m, 2 H), 3,14-3,22 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 4,88-4,96 (m, 1 H), 6,99-7,04 (m, 2 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 7,29-7,36 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 289.

B. Ácido (*trans*)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

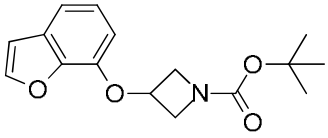


A una disolución de (*trans*)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 109A) (191 mg, 0,658 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (43 mg, 2,0 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (105 mg, 49%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,29 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,64 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 2,97-3,12 (m, 1 H), 4,88 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,91-7,06 (m, 2 H), 7,19-7,40 (m, 2 H), 12,32 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 275.

<u>Compuesto intermedio 110</u>: Hidrocloruro de la 3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina

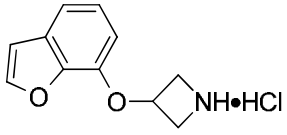


A. 3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (100 mg, 0,398 mmol) y benzofuran-7-ol (50 mg, 0,373 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de cesio (150 mg, 0,460 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-25% para dar el compuesto del título (60 mg, 56%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,39 (s, 9 H), 3,75-3,82 (m, 2 H), 4,32-4,38 (m, 2 H), 5,14-5,19 (m, 1 H), 6,70 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,94-6,97 (m, 1 H), 7,14 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,98-8,00 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-*t*-Bu = 234.

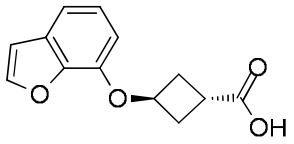
B. Hidrocloruro de la 3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina



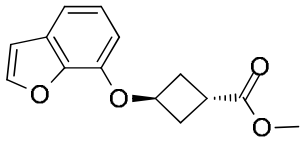
Al 3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo solo (Compuesto intermedio 110A) (58 mg, 0,20 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol). Después de 3 h, el disolvente se separó a vacío y el sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 88%). RMN

^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4,04-4,11 (m, 2 H), 4,44-4,51 (m, 2 H), 5,20-5,27 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,96-6,98 (m, 1 H), 7,14 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,98-8,01 (m, 1 H), 9,19 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 190.

Compuesto intermedio 111: Ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico

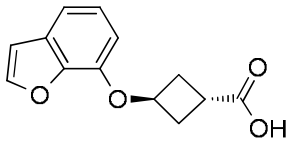


A. (*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



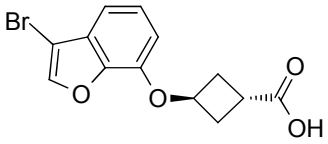
Se añadió trifenilfosfina (892 mg, 3,40 mmol) a una disolución de benzofuran-7-ol (380 mg, 2,83 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,36 ml, 3,4 mmol), seguido de DIAD (0,66 ml, 3,4 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (373 mg, 45%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,34-2,46 (m, 2 H), 2,65-2,73 (m, 2 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 4,90-5,01 (m, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,87-6,91 (m, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,90-7,93 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 247.

B. Ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico

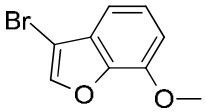


A una disolución de (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 111A) (373 mg, 1,52 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (109 mg, 4,54 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (332 mg, 86%). LC-MS (LC-ES) M+H = 233.

Compuesto intermedio 112: Ácido (*trans*)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico

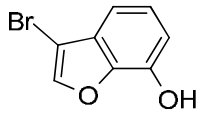


A. 3-Bromo-7-metoxibenzofurano



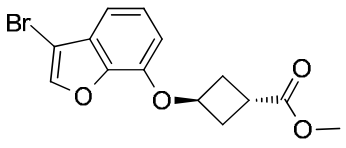
Se añadió gota a gota bromo (0,33 ml, 6,4 mmol) a una disolución de 7-metoxibenzofurano (0,70 ml, 5,4 mmol) en disulfuro de carbono (25 ml) se enfrió a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, y se añadieron etanol (25 ml) y etóxido sódico (548 mg, 8,05 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró. El material bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos al 0%-40%, y después en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con MeCN en agua (con TFA al 0,1%) al 10%-100% para dar el compuesto del título (1,25 g, 83%) en forma de una espuma amarillenta. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,91 (s, 3 H), 6,82-6,91 (m, 2 H), 7,36 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 226, 228 (patrón de Br).

B. 3-Bromobenzofuran-7-ol



Se añadió una disolución de tricloruro de boro 1 M de en DCM (8,92 ml, 8,92 mmol) al 3-bromo-7-metoxibenzofurano (Compuesto intermedio 112A) (0,60 ml, 3,0 mmol) y TBAI (1,32 g, 3,57 mmol) en DCM (6 ml) enfriada a -78 °C. Después de 6 h, la reacción después se inactivó con agua helada (50 ml). Después de agitar durante la noche, la capa acuosa se hizo básica con disolución acuosa de NaOH 5 N (a pH = 10), se agitó durante 1 h, se neutralizó con disolución acuosa de HCl 1 N (a pH = 7), y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (660 mg, 88%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 213, 215 (patrón de Br).

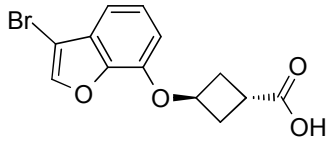
C. (*trans*)-3-((3-Bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (443 mg, 1,69 mmol) a una disolución de 3-

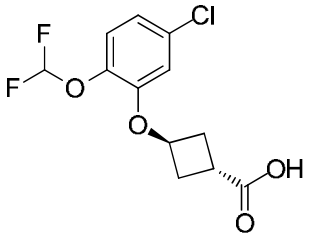
bromobenzofuran-7-ol (Compuesto intermedio 112B) (300 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,18 ml, 1,7 mmol), seguido de DIAD (0,33 ml, 1,7 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-70% para dar el compuesto del título (343 mg, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,30-2,44 (m, 2 H), 2,69 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 4,99 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325, 327 (patrón de Br).

D. Ácido (*trans*)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico

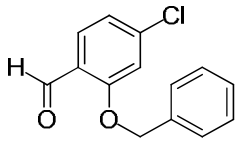


A una disolución de (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 112C) (343 mg, 1,06 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH (76 mg, 3,2 mmol) en agua (2,5 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (315 mg, 88%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,44 (m, 2 H), 2,66 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 4,97 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 12,34 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 311, 313 (patrón de Br).

<u>Compuesto intermedio 113</u>: Ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

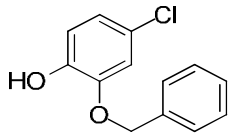


A. 2-(Benciloxi)-4-clorobenzaldehído



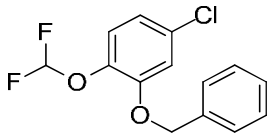
A una disolución agitada de 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (5,00 g, 12,8 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (2,12 g, 15,3 mmol) y bromuro de bencilo (1,72 ml, 15,3 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron y se secaron a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-40% para dar el compuesto del título (3,17 g, 98%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,33 (s, 2 H) 7,04-7,23 (m, 1 H) 7,25-7,58 (m, 6 H) 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 247, 249 (patrón de Cl).

B. 2-(Benciloxi)-4-clorofenol



Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoic (5,54 g, 3,21 mmol) a una disolución de 2-(benciloxi)-4-clorobenzaldehído (Compuesto intermedio 113A) (3,17 g, 12,9 mmol) en DCM (50 ml) y se agitó a 40 °C durante la noche, se enfrió y lavó con $NaHCO_3$ (disolución saturada, 3X) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y agua (25 ml), y se añadió hidróxido de litio (923 mg, 38,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido cítrico hasta pH neutro, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-40%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (2,08 g, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,12 (s, 2 H), 6,80 (d, *J* = 1 Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,23-7,53 (m, 5 H), 9,31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 233.

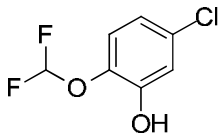
C. 2-(Benciloxi)-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno



A una disolución agitada, enfriada (-78 °C) de 2-(benciloxi)-4-clorofenol (Compuesto intermedio 113B) (2,08 g, 8,86 mmol) e hidróxido potásico (9,95 g, 177 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y agua (80 ml) se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (3,15 ml, 17,7 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se extrajo dos veces con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de

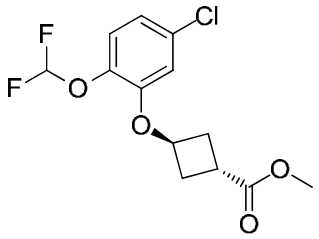
sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (1,94 g, 77%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,20 (s, 2 H), 6,91-7,15 (m, 2 H), 7,15-7,32 (m, 1 H), 7,32-7,51 (m, 6 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 283, 285 (patrón de Cl).

D. 5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenol



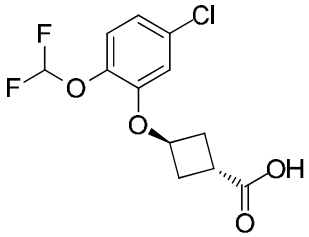
A una disolución agitada de 2-(benciloxi)-1-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno (Compuesto intermedio 113C) (332 mg, 1,17 mmol) en metanol (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd/C (60 mg, 0,56 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un balón lleno de hidrógeno y se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con DCM y EtOH. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título bruto (194 mg, 86%), el cual se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6,79-7,19 (m, 4 H) 10,42 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 193, 195 (patrón de Cl).

E. (*trans*)-3-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



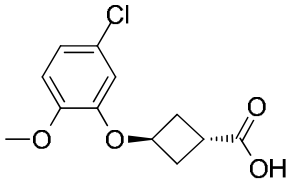
Se añadió trifenilfosfina (314 mg, 1,20 mmol) a una disolución de 5-cloro-2-(difluorometoxi)fenol (Compuesto intermedio 113D) (194 mg, 0,997 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,13 ml, 1,2 mmol), seguido de DIAD (0,23 ml, 1,2 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-70% para dar el compuesto del título (192 mg, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,42 (m, 2 H), 2,64-2,72 (m, 2 H), 3,20 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 4,93 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6,90-7,09 (m, 3 H), 7,21 (d, *J* = 9 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,91 min.

F. Ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

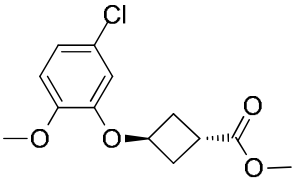


A una disolución de (*trans*)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 113E) (192 mg, 0,626 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH (45 mg, 1,9 mmol) en agua (2,5 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (200 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,44 (m, 2 H), 2,66 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 4,97 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 12,34 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 291, 293 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 114</u>: Ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico



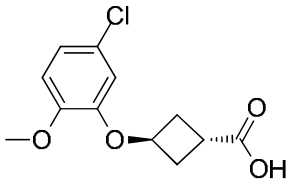
A. (*trans*)-3-(5-Cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (500 mg, 1,90 mmol) a una disolución de 5-cloro-2-metoxifenol (250 mg, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,30 ml, 1,9 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 h y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (228 mg, 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,25-2,38 (m, 2 H), 2,63 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,15 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H),

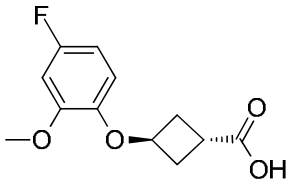
4,72-4,82 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,87-6,98 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H-OMe = 239, 241 (patrón de Cl).

B. Ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico

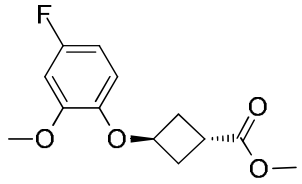


A una disolución de (*trans*)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 114A) (306 mg, 1,13 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (81 mg, 3,4 mmol) en agua (5 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (300 mg, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,13-2,30 (m, 2 H), 2,54-2,65 (m, 2 H), 2,92-3,08 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 4,72-4,85 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,85-6,95 (m, 2 H), 12,30 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 255, 257 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 115</u>: Ácido (*trans*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico



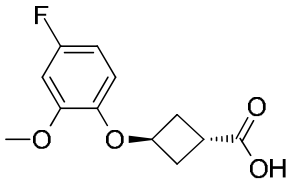
A. (*trans*)-3-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (830 mg, 3,16 mmol) a una disolución de 4-fluoro-2-metoxifenol (0,300 ml, 2,63 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,34 ml, 3,2 mmol), seguido de DIAD (0,61 ml, 3,2 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 h y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (666 mg, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,24-2,40 (m, 2

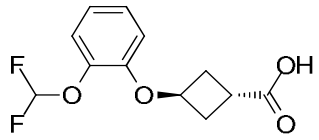
H), 2,58 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,09-3,18 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,71 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,56-6,66 (m, 1 H), 6,67-6,77 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 255.

B. Ácido (*trans*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico

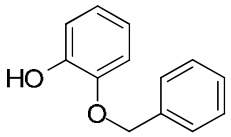


A una disolución de (*trans*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 115A) (666 mg, 2,62 mmol) en THF (15 ml) se añadió LiOH (190 mg, 7,86 mmol) en agua (7,5 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (690 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,21-2,38 (m, 2 H), 2,53-2,65 (m, 2 H), 2,95-3,08 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,69 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,61 (td, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6,66-6,72 (m, 1 H), 6,89 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 12,27 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 239.

<u>Compuesto intermedio 116</u>: Ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

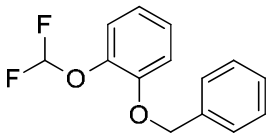


A. 2-(Benciloxi)fenol



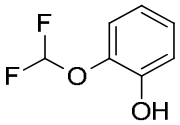
A una disolución agitada de pirocatecol (3,00 g, 27,2 mmol) en DMF (30 ml) se añadió carbonato potásico (4,14 g, 30,0 mmol) y bromuro de bencilo (3,89 ml, 32,7 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-30% para dar el compuesto del título (3,56 g, 59%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,07 (s, 2 H), 6,64-6,88 (m, 3 H), 6,94 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,19-7,41 (m, 3 H), 7,45 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 8,97 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 201.

B. 1-(Benciloxi)-2-(difluorometoxi)benceno



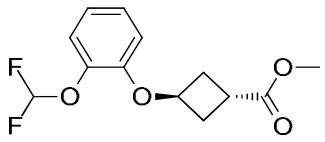
A una disolución agitada, enfriada (-78 °C) de 2-(benciloxi)fenol (Compuesto intermedio 116A) (2,50 g, 12,5 mmol) e hidróxido potásico (14,0 g, 250 mmol) en acetonitrilo (120 ml) y agua (120 ml) se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (4,44 ml, 25,0 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se extrajo dos veces con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (1,54 g, 49%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5,15 (s, 2 H), 6,87-7,00 (m, 2 H), 7,07 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,12-7,49 (m, 7 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 249.

C. 2-(Difluorometoxi)fenol



A una disolución agitada de 1-(benciloxi)-2-(difluorometoxi)benceno (Compuesto intermedio 116B) (1,53 g, 6,11 mmol) en etanol (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd/C (200 mg, 1,88 mmol). El recipiente de reacción se desgasificó, se equipó con un balón lleno de hidrógeno y se agitó 14 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con DCM. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título bruto (194 mg, 86%), el cual se usó sin más purificación. LC-MS (LC-ES) M-H = 159.

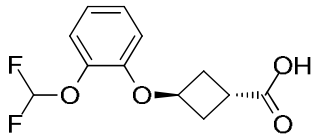
D. (*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (786 mg, 3,00 mmol) a una disolución de 2-(difluorometoxi)fenol (Compuesto intermedio 116C) (400 mg, 2,50 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,32 ml, 3,0 mmol), seguido de DIAD (0,58 ml, 3,0 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días, y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un

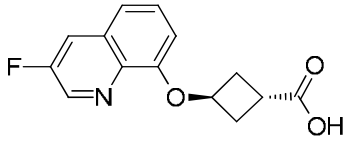
gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-50% para dar el compuesto del título (228 mg, 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,41 (m, 2 H), 2,64-2,70 (m, 2 H), 3,15-3,20 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 4,84-4,90 (m, 1 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,07 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,14-7,21 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,85 min.

E. Ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico

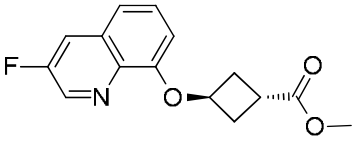


A una disolución de (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 116D) (228 mg, 0,837 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH (60 mg, 2,5 mmol) en agua (2,5 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (221 mg, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,25-2,32 (m, 2 H), 2,56-2,65 (m, 2 H), 3,01-3,09 (m, 1 H), 4,84 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,86-6,95 (m, 2 H), 7,05 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,11-7,19 (m, 2 H), 12,31 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 257.

Compuesto intermedio 117: Ácido (*trans*)-3-((3-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



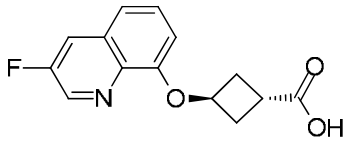
A. (*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (386 mg, 1,47 mmol) a una disolución de 3-fluoroquinolin-8-ol (200 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,16 ml, 1,5 mmol), seguido de DIAD (0,29 ml, 1,5 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (438 mg, 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,38-2,52 (m, 2 H), 2,68-2,71 (m, 2 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 4,94-5,01 (m, 1 H), 6,92-6,97 (m, 1 H), 7,45-

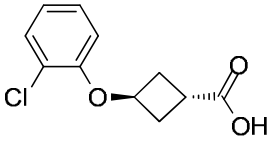
7,55 (m, 2 H), 8,13-8,21 (m, 1 H), 8,85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 276.

B. Ácido (*trans*)-3-((3-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico

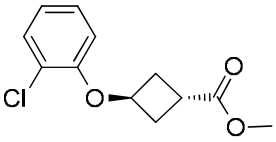


A una disolución de (*trans*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 117A) (440 mg, 1,60 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiOH (115 mg, 4,80 mmol) en agua (10 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (430 mg, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,42-2,48 (m, 2 H), 2,70-2,77 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 1 H), 4,96-5,04 (m, 1 H), 6,92-6,95 (m, 1 H), 7,47-7,55 (m, 2 H), 8,16-8,20 (m, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 12,35 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 262.

<u>Compuesto intermedio 118</u>: Ácido (*trans*)-3-(2-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

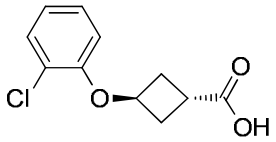


A. (*trans*)-3-(2-Clorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



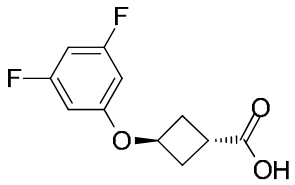
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 2-clorofenol (0,17 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (365 mg, 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,38 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,68 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,11-3,20 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 4,88 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,77-7,00 (m, 2 H), 7,24 (td, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 241, 243 (patrón de Cl).

B. Ácido (*trans*)-3-(2-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

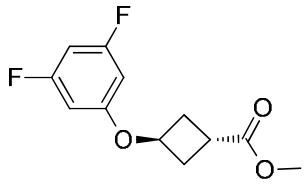


A una disolución de (*trans*)-3-(2-clorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 118A) (365 mg, 1,52 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (109 mg, 4,55 mmol) en agua (5 ml). Después de 1 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (327 mg, 93%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,28-2,35 (m, 2 H), 2,65 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,01-3,10 (m, 1 H), 4,86 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,85-6,92 (m, 2 H), 7,24 (td, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 12,32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 225, 227 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 119</u>: Ácido (*trans*)-3-(3,5-Difluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

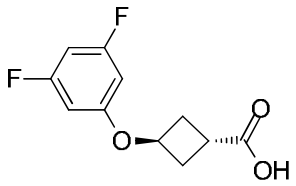


A. (*trans*)-3-(3,5-Difluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



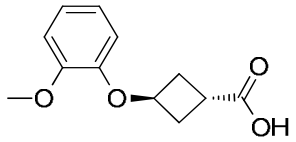
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 3,5-difluorofenol (208 mg, 1,60 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (371 mg, 82%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,22-2,39 (m, 2 H), 2,63-2,72 (m, 2 H), 3,17 (dd, *J* = 5, 5 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 4,83 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6,56 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 2 H), 6,72-6,89 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 240.

B. Ácido (*trans*)-3-(3,5-difluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

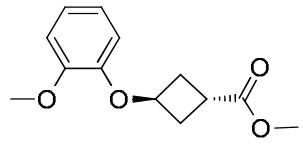


A una disolución de (*trans*)-3-(3,5-difluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 119A) (371 mg, 1,53 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (110 mg, 4,60 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (325 mg, 91%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,19-2,31 (m, 2 H), 2,58-2,63 (m, 2 H), 3,00-3,09 (m, 1 H), 4,82 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6,49-6,60 (m, 2 H), 6,75 (tt, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 12,31 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 227.

<u>Compuesto intermedio 120</u>: Ácido (*trans*)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico

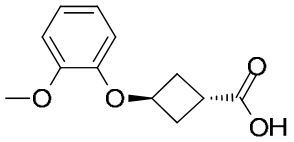


A. (*trans*)-3-(2-Metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



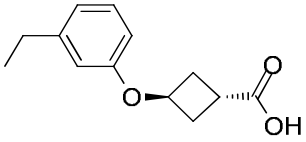
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 2-metoxifenol (0,18 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol) se añadió, seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (206 mg, 54%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,58-2,67 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,71-4,79 (m, 1 H), 6,68-6,81 (m, 1 H), 6,78-6,89 (m, 2 H), 6,91-6,95 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-OMe = 205.

B. Ácido (*trans*)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico

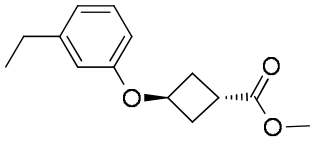


A una disolución de (*trans*)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 120A) (206 mg, 0,872 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (63 mg, 2,6 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (209 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,24-2,31 (m, 2 H), 2,54-2,62 (m, 2 H), 2,98-3,08 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,74 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,71 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 6,76-6,88 (m, 2 H), 6,91-6,96 (m, 1 H), 12,30 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 221.

<u>Compuesto intermedio 121</u>: Ácido (*trans*)-3-(3-etilfenoxi)ciclobutanocarboxílico

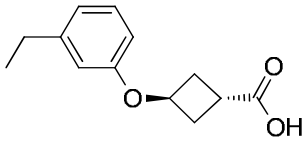


A. (*trans*)-3-(3-Etilfenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



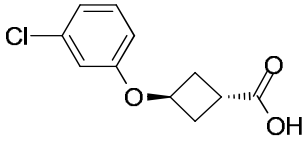
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 3-etilfenol (0,20 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (169 mg, 41%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,13 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 2,22-2,31 (m, 2 H), 2,45-2,56 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), 3,10-3,19 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 4,72-4,81 (m, 1 H), 6,56-6,61 (m, 2 H), 6,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,11-7,16 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 235.

B. Ácido (*trans*)-3-(3-etilfenoxi)ciclobutanocarboxílico

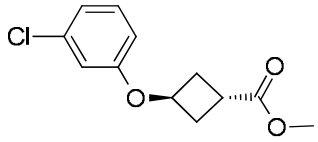


A una disolución de (*trans*)-3-(3-etilfenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 121A) (169 mg, 0,721 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (52 mg, 2,2 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (172 mg, 96%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,13 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 2,15-2,29 (m, 2 H), 2,42-2,65 (m, 4 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 4,68-4,79 (m, 1 H), 6,56-6,62 (m, 2 H), 6,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 12,34 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 219.

<u>Compuesto intermedio 122</u>: Ácido (*trans*)-3-(3-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

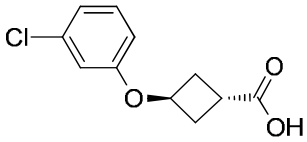


A. (*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



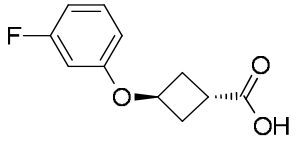
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 3-clorofenol (206 mg, 1,60 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (291 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,28-2,36 (m, 2 H), 2,61-2,68 (m, 2 H), 3,11-3,20 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 4,80-4,88 (m, 1 H), 6,76-6,78 (m, 1 H), 6,83-6,86 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 241, 243 (patrón de Cl).

B. Ácido (*trans*)-3-(3-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

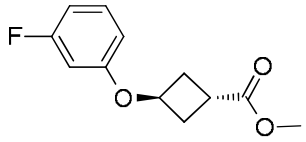


A una disolución de (*trans*)-3-(3-clorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 122A) (291 mg, 1,21 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (87 mg, 3,6 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (282 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,24-2,32 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), 3,01-3,10 (m, 1 H), 4,78-4,86 (m, 1 H), 6,76-6,79 (m, 1 H), 6,83-6,86 (m, 1 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 12,44 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 225, 227 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 123</u>: Ácido (*trans*)-3-(3-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

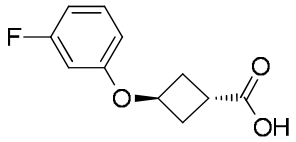


A. (*trans*)-3-(3-Fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



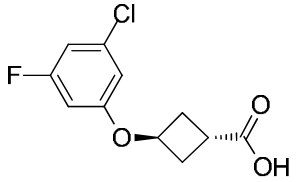
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 3-fluorofenol (0,14 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (291 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,22-2,35 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 4,74-4,82 (m, 1 H), 6,59-6,65 (m, 2 H), 6,70-6,76 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H+CH_3CN = 266.

B. Ácido (*trans*)-3-(3-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

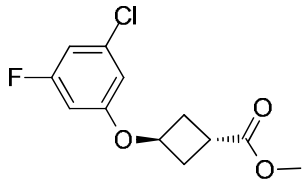


A una disolución de (*trans*)-3-(3-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 123A) (330 mg, 1,47 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (106 mg, 4,42 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (325 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,21-2,31 (m, 2 H), 2,57-2,67 (m, 2 H), 3,05 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,70-4,81 (m, 1 H), 6,59-6,65 (m, 2 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 12,32 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 209.

<u>Compuesto intermedio 124</u>: Ácido (*trans*)-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

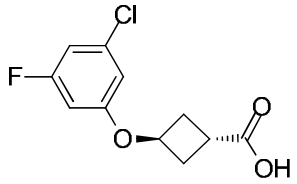


A. (*trans*)-3-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



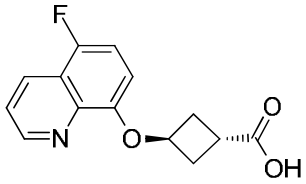
Se añadió trifenilfosfina (504 mg, 1,92 mmol) a una disolución de 3-cloro-5-fluorofenol (0,17 ml, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,92 mmol), seguido de DIAD (0,37 ml, 1,9 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (291 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,25-2,31 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 2 H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 4,80-4,89 (m, 1 H), 6,51-6,58 (m, 1 H), 6,70-6,78 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-CO_2Me = 201, 203 (patrón de Cl).

B. Ácido (*trans*)-3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico

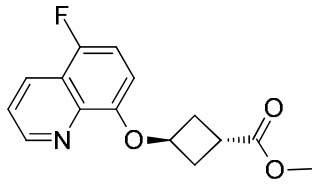


A una disolución de (trans)-3-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 124A) (295 mg, 1,14 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (82 mg, 3,4 mmol) en agua (5 ml). Después de 3 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (244 mg, 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,19-2,30 (m, 2 H), 2,58-2,67 (m, 2 H), 3,01-3,11 (m, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6,68-6,75 (m, 2 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 12,30 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 245, 247 (patrón de Cl).

<u>Compuesto intermedio 125</u>: Ácido (*trans*)-3-((5-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



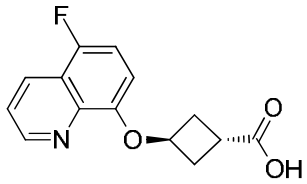
A. (*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (1,21 g, 4,60 mmol) a una disolución de 5-fluoroquinolin-8-ol (500 mg, 3,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,49 ml, 4,6 mmol), seguido de DIAD (0,89 ml, 4,6 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar una mezcla de isómeros *cis* y *trans* que se separaron en una columna Whelk O RR 20 X 250 mm eluyendo con EtOH en hexanos al 40% para dar el compuesto del título (415 mg, 49%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,48-2,55 (m, 2 H), 2,77 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 5,04 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 10, 9

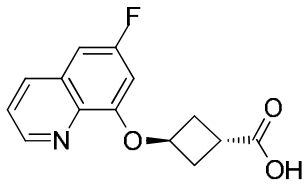
Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,44 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,97 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 276.

B. Ácido (*trans*)-3-((5-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico

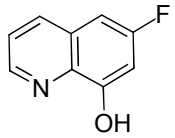


A una disolución de (trans)-3-((5-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 125A) (415 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (108 mg, 4,52 mmol) en agua (2 ml). Después de 2 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (400 mg, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,38-2,50 (m, 2 H), 2,66-2,75 (m, 2 H), 3,05-3,12 (m, 1 H), 4,92-5,01 (m, 1 H), 6,89-6,93 (m, 1 H), 7,23-7,31 (m, 1 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 8,38-8,42 (m, 1 H), 8,91-8,95 (m, 1 H),12,38 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 262.

<u>Compuesto intermedio 126</u>: Ácido (*trans*)-3-((6-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



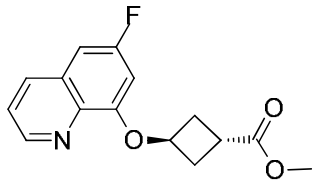
A. 6-Fluoroquinolin-8-ol



Se añadió cloruro de aluminio (4,52 g, 33,9 mmol) a una disolución de 6-fluoro-8-metoxiquinolina (2,00 g, 11,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta pH neutro y se filtró. Se retuvo el sólido recogido. La capa acuosa del filtrado se extrajo con DCM (3X), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice usando EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar 186 mg del compuesto del título. El sólido previamente retenido se agitó en THF (20 ml) durante la noche, y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se secó a vacío para dar 500 mg adicionales del el compuesto del título (37% de rendimiento total).

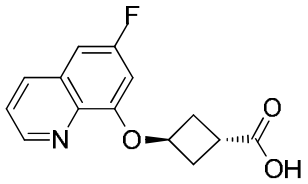
LC-MS (LC-ES) pico a T = 0,37 min; M+H = 164.

B. (*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



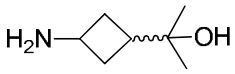
Se añadió trifenilfosfina (916 mg, 3,49 mmol) a una disolución de 6-fluoroquinolin-8-ol (Compuesto intermedio 126A) (380 mg, 2,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (0,37 ml, 3,5 mmol), seguido de DIAD (0,68 ml, 3,5 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-100% para dar una mezcla de isómeros *cis* y *trans* que se separaron en una columna IC 30 X 250 mm eluyendo con EtOH en hexanos al 50% para dar el compuesto del título (137 mg, 21%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,48-2,59 (m, 2 H), 2,82 (ddd, *J* = 14, 7, 5 Hz, 2 H), 3,22-3,32 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 5,07 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,30 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 276.

C. Ácido (*trans*)-3-((6-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico

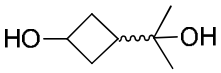


A una disolución de (*trans*)-3-((6-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 126B) (167 mg, 0,607 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH (44 mg, 1,8 mmol) en agua (1 ml). Después de 2 h, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (155 mg, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,41-2,51 (m, 2 H), 2,71-2,79 (m, 2 H), 3,07-3,15 (m, 1 H), 4,98-5,05 (m, 1 H), 6,84-6,89 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 8,25-8,30 (m, 1 H), 8,78-8,82 (m, 1 H),12,35 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 262.

<u>Compuesto intermedio 127</u>: 2-(3-Aminociclobutil)propan-2-ol

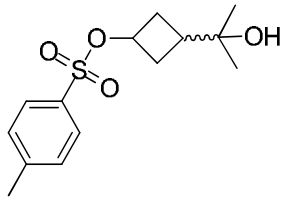


A. 3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutanol



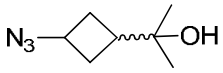
A una disolución en éter dietílico (30 ml) que contenía bromuro de metilmagnesio (7,63 ml de una disolución en éter dietílico 3,0 M) se añadió gota a gota una disolución en éter dietílico (5 ml) que contenía 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo (2,05 g, 6,94 mmol). Después de 2 h la reacción se inactivó con cuidado con disolución acuosa de HCl 3 M. Se añadió $MgSO_4$ hasta que se detuvo la evolución de gas. La disolución se filtró, y el disolvente se separó a vacío dando un aceite viscoso que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 50%-100%) para dar el compuesto del título (419 mg, 46%). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,13 (s, 6 H), 1,74-1,86 (m, 4 H), 2,23-2,39 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 1 H), 4,03-4,09 (m, 1 H).

B. 4-Metilbencenosulfonato de 3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutilo



A una disolución de piridina (15 ml) que contenía 3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutanol (Compuesto intermedio 127A) (415 mg, 3,19 mmol) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (638 mg, 3,35 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, y los extractos orgánicos se recogieron en Et_2O. La disolución se lavó con agua, disolución saturada de $NaHCO_3$ y disolución saturada de $NaHSO_4$ seguido de secado sobre $MgSO_4$. El disolvente se separó a vacío dando el compuesto del título (792 mg) en forma de un aceite viscoso que se recogió en forma bruta. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,08 (s, 6 H), 1,71-1,88 (m, 1 H), 1,98-2,11 (m, 2 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 4,65 (quin, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 2 H).

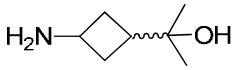
C. 2-(3-Azidociclobutil)propan-2-ol



Una disolución en DMF (40 ml) de 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutilo (Compuesto intermedio 127B) (2,50 g, 8,79 mmol) y azida sódica (686 mg, 10,6 mmol) se calentó a 90 °C durante la noche. Tras enfriar, los extractos orgánicos se recogieron en Et_2O y se lavaron con agua (2X) y disolución saturada de $NaHCO_3$ seguido

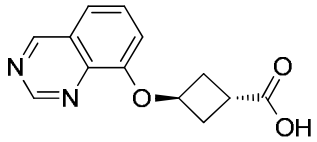
de secado sobre $MgSO_4$. El disolvente se separó con cuidado a vacío dando el compuesto del título (1,19 g) en forma de un aceite que se recogió en forma bruta. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,14 (s, 6 H), 2,03-2,16 (m, 2 H), 2,26-2,34 (m, 2 H), 2,35-2,44 (m, 1 H), 3,87-4,01 (m, 1 H).

D. 2-(3-Aminociclobutil)propan-2-ol

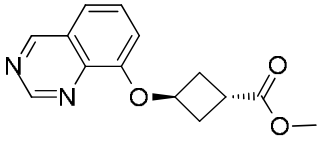


A una disolución en EtOH (25 ml) que contenía Pd/C al 10% (809 mg, Degussa húmedo) se añadió una disolución en EtOH (5 ml) de 2-(3-azidociclobutil)propan-2-ol (Compuesto intermedio 127C) (1,18 g, 7,60 mmol). Después se extrajo el aire del matraz con vacío y se volvió a llenar con hidrógeno mediante un balón. Este procedimiento se repitió dos veces más y después la reacción se agitó con 1 atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó con filtración a vacío a través de una almohadilla de Celite®. La Celite® se lavó con DCM y el disolvente se separó a vacío dando el compuesto del título (920 mg) en forma de un aceite. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,12 (s, 6 H), 1,66-1,77 (m, 2 H), 2,16-2,28 (m, 2 H), 2,27-2,42 (m, 1 H), 3,40-3,52 (m, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 128</u>: Ácido (*trans*)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico



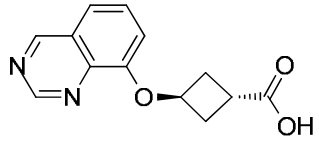
A. (*trans*)-3-(Quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (538 mg, 2,05 mmol) a una disolución de quinazolin-8-ol (250 mg, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (245 mg, 1,88 mmol), seguido de DIAD (0,40 ml, 2,1 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (178 mg, 40%) en forma de un aceite marrón claro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,65-2,75 (m, 2 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 3,74 (s, 3

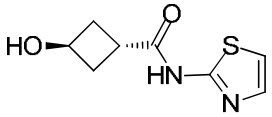
H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 7,04-7,08 (m, 1 H), 7,47-7,57 (m, 2 H), 9,35-9,37 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 258.

B. Ácido (*trans*)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico

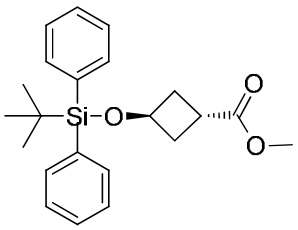


A una disolución de (*trans*)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 128A) (175 mg, 0,678 mmol) en THF (3 ml) se añadió LiOH hidrato (85 mg, 2,0 mmol) en agua (1,5 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se ajustó a pH = 4,5 con la adición de disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (190 mg, cuantitativo) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 2,68-2,77 (m, 2 H), 3,08-3,17 (m, 1 H), 4,99-5,05 (m, 1 H), 7,21-7,25 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 9,24-9,27 (m, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 12,40 (s ancho, 1 H).

<u>Compuesto intermedio 129</u>: (*trans*)-3-Hidroxi-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutano-carboxamida

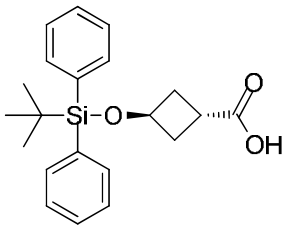


A. (*trans*)-3-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



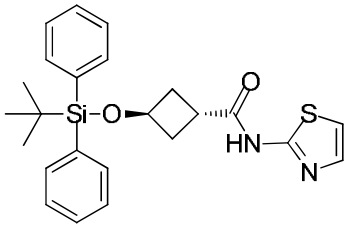
Al (*trans*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (1,00 g, 7,68 mmol) e imidazol (1,15 g, 16,9 mmol) en DMF (35 ml) a 0 °C se añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (2,32 g, 8,45 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0%-30%) para dar el compuesto del título (3,05 g, cuantitativo) en forma de un aceite transparente. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,01 (s, 9 H), 2,28-2,44 (m, 4 H), 2,92-2,98 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 4,50-4,56 (m, 1 H), 7,32-7,42 (m, 6 H), 7,59-7,66 (m, 4 H).

B. Ácido (*trans*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclobutanocarboxílico



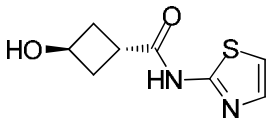
A una disolución de (*trans*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 129A) (3,00 g, 1,84 mmol) en THF (40 ml) se añadió LiOH hidrato (1,03 g, 24,4 mmol) en agua (20 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se hizo ácida con la adición de disolución acuosa de HCl 1 N, y la mezcla se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (2,80 g, 97%) en forma de un aceite. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (s, 9 H), 2,28-2,42 (m, 4 H), 2,93-3,01 (m, 1 H), 4,48-4,56 (m, 1 H), 7,32-7,42 (m, 6 H), 7,58-7,62 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 353.

C. (*trans*)-3-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (50 ml) de ácido (*trans*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 129B) (2,00 g, 5,64 mmol) se añadió HATU (2,68 g, 5,64 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,96 ml, 16,9 mmol). Después de 5 minutos, se añadió tiazol-2-amina (706 mg, 7,05 mmol), y la mezcla se agitó durante 6,5 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos al 0%-65% para dar el compuesto del título (1,92 g, 78%) en forma de una espuma blanca. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (s, 9 H), 2,38-2,46 (m, 2 H), 2,52-2,60 (m, 2 H), 3,12-3,20 (m, 1 H), 4,61-4,68 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,33-7,44 (m, 7 H), 7,61-7,65 (m, 4 H), 10,90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

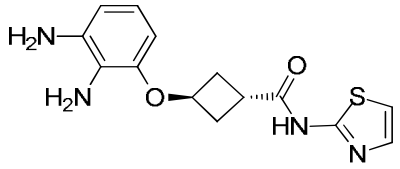
D. (*trans*)-3-Hidroxi-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en THF (25 ml) de (*trans*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 129C) (1,92 g, 4,40 mmol) a 0 °C se

añadió 1 M TBAF en THF (22,0 ml, 22,0 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró, y se añadió disolución acuosa saturada $NaHCO_3$ (30 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (6X), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-75% para dar el compuesto del título (1,92 g, 78%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,26-2,35 (m, 2 H), 2,68-2,74 (m, 2 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 4,62-4,70 (m, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 11,20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 199.

Compuesto intermedio 130: (*trans*)-3-(2,3-Diaminofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

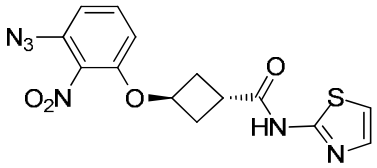


A. 1-Azido-3-fluoro-2-nitrobenceno



A una disolución de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (4,80 g, 30,2 mmol) en DMSO (35 ml) se añadió azida sódica (2,26 g, 34,7 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2 X 150 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para dar el compuesto del título (5,40 g, 98%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 6,99-7,11 (m, 2 H), 7,46-7,52 (m, 1 H).

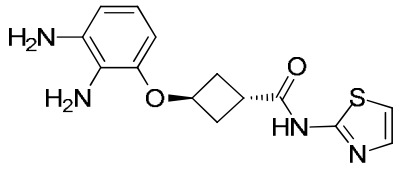
B. (*trans*)-3-(3-Azido-2-nitrofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución de (*trans*)-3-hidroxi-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 129) (105 mg, 0,527 mmol) en THF (2 ml) se añadió una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (39 mg, 0,97 mmol). Después de 40 min, la reacción se enfrió a -78 °C, y se añadió 1-azido-3-fluoro-2-nitrobenceno (Compuesto intermedio 130A) (80 mg, 0,44 mmol) en THF (2,0 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 2 h y se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH

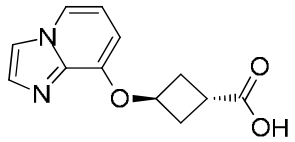
(3:1) en hexanos al 0%-100%para dar el compuesto del título (30 mg, 19%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,49-2,57 (m, 2 H), 2,80-2,89 (m, 2 H), 3,31-3,39 (m, 1 H), 5,04-5,11 (m, 1 H), 6,63-6,66 (m, 1 H), 6,84-6,86 (m, 1 H), 7,04-7,06 (m, 1 H), 7,35-7,39 (m, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 11,20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 361.

C. (*trans*)-3-(2,3-Diaminofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

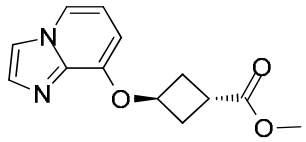


A una disolución en MeOH (4 ml) que contenía Pd/C al 10% (12 mg, 0,011 mmol) se añadió (*trans*)-3-(3-azido-2-nitrofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 130B) (27 mg, 0,075 mmol). Después se extrajo el aire del matraz con vacío y se volvió a llenar con hidrógeno mediante un balón. La reacción se agitó con 1 atmósfera de hidrógeno 5 h, se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró para dar el compuesto del título (27 mg, cuantitativo) en forma de un vidrio. LC-MS (LC-ES) M+H = 305.

<u>Compuesto intermedio 131</u>: Ácido (*trans*)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico



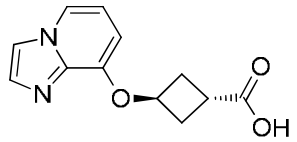
A. (*trans*)-3-(Imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmol) a una disolución de imidazo[1,2-a]piridin-8-ol (125 mg, 0,932 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió (*cis*)-3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (133 mg, 1,03 mmol), seguido de DIAD (0,22 ml, 1,1 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla se repartió, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (110 mg, 48%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,61-2,70 (m, 2 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 3,18-3,27 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 6,23-6,26 (m, 1 H),

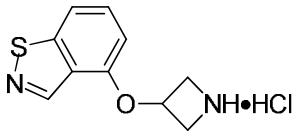
6,60-6,66 (m, 1 H), 7,53-7,56 (m, 2 H), 7,73-7,76 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 248.

B. Ácido (*trans*)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico

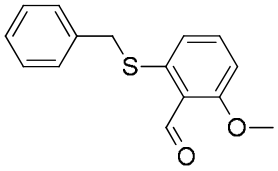


A una disolución de (*trans*)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo de metilo (Compuesto intermedio 131A) (80 mg, 0,33 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiOH monohidrato (34 mg, 0,81 mmol) en agua (2 ml). Después de agitar durante la noche, la reacción se ajustó a pH = 4 con la adición de disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (72 mg, 96%) en forma de un sólido blanco pegajoso. LC-MS (LC-ES) M+H = 233.

<u>Compuesto intermedio 132</u>: Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo-[d]isotiazol

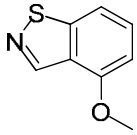


A. 2-(Benciltio)-6-metoxibenzaldehído



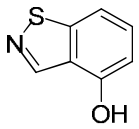
A una suspensión agitada, enfriada (0 °C) de *terc*-butóxido sódico (750 mg, 7,80 mmol) en THF (10 ml) se añadió bencilmercaptano (0,80 ml, 6,8 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (1,00 g, 6,49 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 1 h se vertió en agua (30 ml). El precipitado resultante se agitó durante 5 minutos, se recogió por filtración con vacío y se lavó con agua (10 ml) y Et_2O (10 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,71 g, cuantitativo) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,91 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 6,98 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,40-7,47 (m, 2 H), 7,56 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 259.

B. 4-Metoxibenzo[d]isotiazol



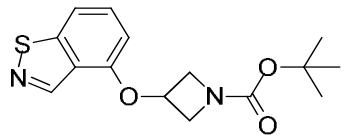
Una mezcla de 2-(benciltio)-6-metoxibenzaldehído (Compuesto intermedio 132A) (1,71 g, 6,62 mmol) y tioanisol (1,60 ml, 13,5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y agua (15 ml) se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico (1,15 g, 10,2 mmol). Después de 2 h, la mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (40 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-10% para dar el compuesto del título (682 mg, 62%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4,00 (s, 3 H), 6,99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,07 (d, *J* = 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 166.

C. Benzo[d]isotiazol-4-ol



Una mezcla de 4-metoxibenzo[d]isotiazol (Compuesto intermedio 132B) (674 mg, 4,08 mmol) e hidrocloruro de piridina (4,30 g, 37,2 mmol) se calentó a 195 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió y se diluyó con agua y EtOAc y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos al 0%-25% para dar el compuesto del título (480 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,06 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 152.

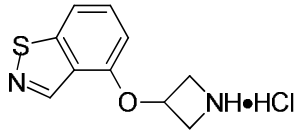
D. 3-(Benzo[d]isotiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (260 mg, 1,04 mmol) y benzo[d]isotiazol-4-ol (Compuesto intermedio 132C) (150 mg, 0,992 mmol) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de cesio (360 mg, 1,11 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material que quedaba se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-40% para dar el compuesto del título (178 mg, 69%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,40 (s, 9 H), 3,95 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,35-4,46 (m, 2 H), 5,18-5,27 (m, 1 H),

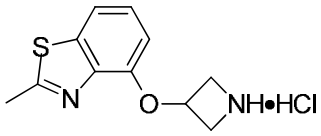
6,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307.

E. Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]isotiazol

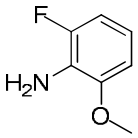


Al 3-(benzo[d]isotiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo solo (Compuesto intermedio 132D) (177 mg, 0,578 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (3,0 ml, 12 mmol). Después de 2,5 h, la mezcla se diluyó con éter dietílico, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (138 mg, 98%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 4,05-4,19 (m, 2 H), 4,45-4,60 (m, 2 H), 5,32 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207.

<u>Compuesto intermedio 133</u>: Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-2-metilbenzo[d]tiazol

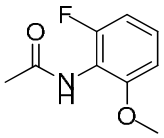


A. 2-Fluoro-6-metoxianilina



A una disolución de EtOH (400 ml) que contenía Pd/C al 10% (7,46 g, 70,1 mmol) en un recipiente Parr se añadió 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (40,0 g, 234 mmol). Se extrajo el aire del recipiente con vacío y se volvió a llenar con hidrógeno (3,5 kg/cm^2 (50 psi)). La reacción se agitó 5 h, se filtró a través de Celite® y se concentró para dar el compuesto del título (30,0 g, 83%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 (s ancho, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 6,58-6,71 (m, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 142.

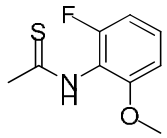
B. *N*-(2-Fluoro-6-metoxifenil)acetamida



A una suspensión de 2-fluoro-6-metoxianilina (Compuesto intermedio 133A) (30,0 g, 193 mmol) en anhídrido acético (21,9 ml, 232 mmol) y DCM (200 ml) se añadió trietilamina (40,4 ml, 290 mmol), gota a gota. Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico

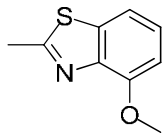
(250 ml). El sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (25,0 g, 65%). LC-MS (LC-ES) pico a T = 1,29 min; M+H = 184.

C. *N*-(2-Fluoro-6-metoxifenil)etanotioamida



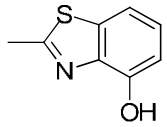
A una disolución de *N*-(2-fluoro-6-metoxifenil)acetamida (Compuesto intermedio 133B) (5,00 g, 24,8 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió reactivo de Lawesson (5,02 g, 12,4 mmol), y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con pentano (50 ml) para dar el compuesto del título (5,20 g, 77%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,77 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,69-6,90 (m, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 200.

D. 4-Metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol



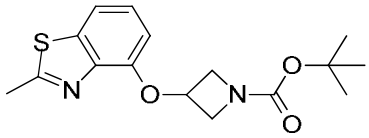
A una disolución de *N*-(2-fluoro-6-metoxifenil)etanotioamida (Compuesto intermedio 133C) (5,20 g, 19,1 mmol) en DMF (50 ml) se añadió una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (762 mg, 19,1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (4,00 g, 86%) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (LC-ES) M+H = 180.

E. 2-Metilbenzo[d]tiazol-4-ol



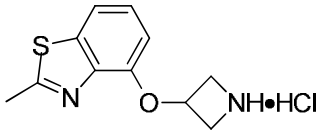
Una mezcla de 4-metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 133D) (4,00 g, 16,4 mmol) e hidrocloruro de piridina (18,90 g, 164 mmol) se calentó a 150 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió y se diluyó con agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (3,00 g, 75%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,81 (s, 3 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 166.

F. 3-((2-Metilbenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



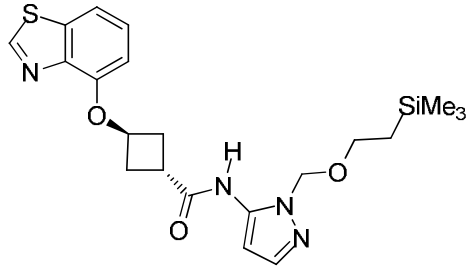
A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1) (3,39 g, 13,5 mmol) y 2-metilbenzo[d]tiazol-4-ol (Compuesto intermedio 133E) (3,00 g, 12,3 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de cesio (5,19 g, 15,9 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h, se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-hexanos al 0%-15%para dar el compuesto del título (800 mg, 20%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9 H), 2,86 (s, 3 H), 4,20-4,28 (m, 2 H), 4,33-4,40 (m, 2 H), 5,09-5,19 (m, 1 H), 6,57-6,61 (m, 1 H), 7,21-7,28 (m, 1 H), 7,43-7,49 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

G. Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-2-metilbenzo[d]tiazol

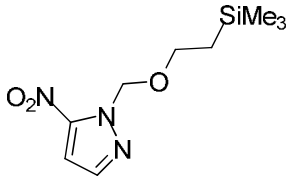


Al 3-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 133F) (800 mg, 2,49 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (2,49 ml, 9,96 mmol). Después de 1 h, la mezcla se concentró, y el residuo se trituró con éter dietílico (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (610 mg, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,79 (s, 3 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 4,43-4,52 (m, 2 H), 5,26-5,35 (m, 1 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,63-7,70 (m, 1 H), 9,49 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 221.

<u>Compuesto intermedio 134</u>: (trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida

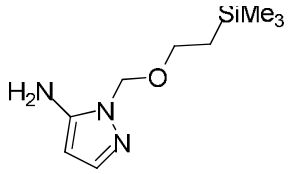


A. 5-Nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil-1H-pirazol



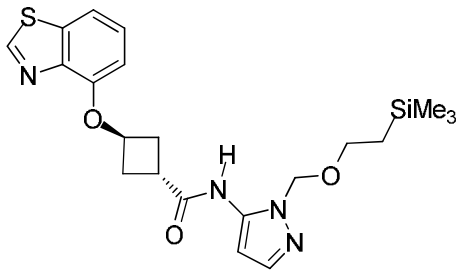
A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 5-nitro-1H-pirazol (1,00 g, 8,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió lentamente carbonato potásico (2,44 g, 17,1 mmol), seguido de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,77 g, 10,6 mmol). El progreso de la reacción se siguió por TLC (sílice, EtOAc en hexano al 30%). Tras completarse, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo, 3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (560 mg, 17,5%). Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,08-0,01 (m, 9 H), 0,84-0,96 (m, 2 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 6,96 (d, *J* = 3 Hz, 1 H) 7,60-7,73 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 244.

B. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-amina



A una disolución de 5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (560 mg, 2,30 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio sobre carbón (245 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida. El material bruto se diluyó con diclorometano, se preadsorbió en gel de sílice, y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 10-20% para dar el compuesto del título (250 mg, 47%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,09-0,02 (m, 9 H), 0,80-0,99 (m, 2 H), 3,47-3,63 (m, 2 H), 3,86 (s ancho, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,14-7,36 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 214.

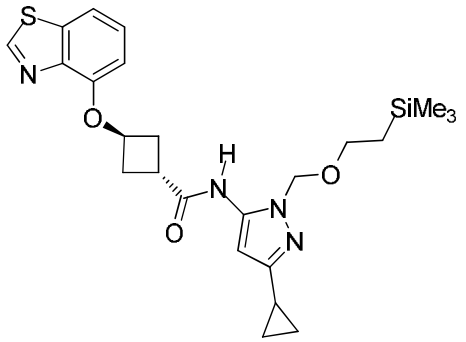
C. (trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida



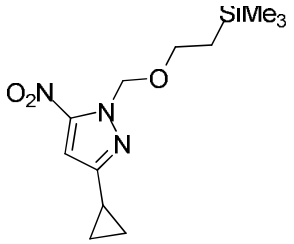
A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-

iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,602 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió lentamente gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,315 ml, 1,805 mmol), seguido de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-amina (128 mg, 0,602 mmol) y después hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (458 mg, 1,203 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (250 mg, 83%) en forma de un aceite gomoso. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,06-0,08 (m, 9 H), 0,76-0,95 (m, 2 H), 2,40-2,54 (m, 2 H), 2,69-2,81 (m, 2 H), 3,30-3,42 (m, 1 H), 3,51-3,60 (m, 2 H), 5,12-5,21 (m, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 6,67 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41-7,51 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 10,58 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 445.

<u>Compuesto intermedio 135</u>: (trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida



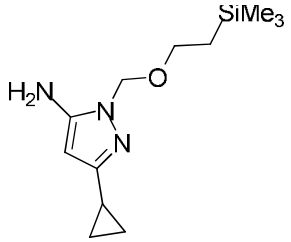
A. 3-Ciclopropil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 3-ciclopropil-5-nitro-1H-pirazol (600 mg, 3,92 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió carbonato potásico (1,08 g, 7,84 mmol), seguido de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (719 mg, 4,31 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos 4:1 para dar el compuesto del título (500

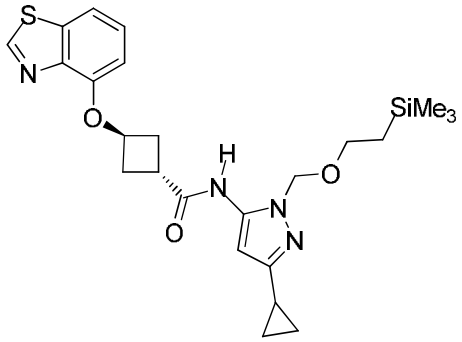
mg, 45%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0,08-0,03 (m, 9 H), 0,75-0,80 (m, 2 H), 0,84-0,95 (m, 2 H), 0,94-1,02 (m, 2 H), 1,83-2,05 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 5,59 (s, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 6,48 (s, 0,4 H), 6,78 (s, 0,6 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 284.

B. 3-Ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-amina



A una disolución de 3-ciclopropil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (500 mg, 0,998 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió paladio sobre carbón (500 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 17 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 10-15% para dar el compuesto del título (150 mg, 54%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0,02 (s, 9 H), 0,62-0,68 (m, 2 H), 0,85-1,00 (m, 4 H), 1,73-1,91 (m, 1 H), 3,51-3,71 (m, 4 H), 5,27 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 254.

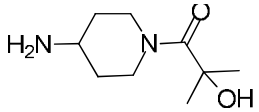
C. (trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida



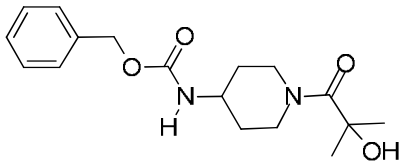
A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,602 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-amina (167 mg, 0,66 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,312 ml, 1,79 mmol), y después hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (453 mg, 1,19 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato

de etilo en hexanos al 10-15% para dar el compuesto del título (220 mg, 64%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,09 (s, 9 H), 0,69-0,83 (m, 2 H), 0,86-1,06 (m, 2 H), 1,25-1,34 (m, 3 H), 2,61-2,77 (m, 2 H), 2,85-2,92 (m, 2 H), 3,14-3,28 (m, 1 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 5,20-5,28 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 485.

Compuesto intermedio 136: 1-(4-Aminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona

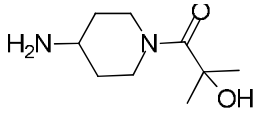


A. (1-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)carbamato de bencilo



Se añadió piperidin-4-ilcarbamato de bencilo (512 mg, 2,18 mmol) al ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (227 mg, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) a temperatura ambiente. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,55 mmol) a la mezcla y se continuó agitando durante cinco minutos. Se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (830 mg, 2,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en disolución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (3X), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexanos (de 1:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (315 mg, 43 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,28 (s, 6 H), 1,28-1,36 (m, 2 H), 1,74 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,60-3,24 (m, 2 H), 3,48-3,62 (m, 1 H), 4,10-4,70 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 5,33 (s, 1 H), 7,26-7,40 (m, 6 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

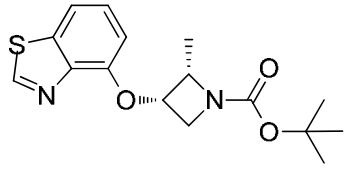
B. 1-(4-Aminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona



Se añadió paladio sobre carbón (0,105 g, 0,098 mmol) al (1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)carbamato de bencilo (0,315 g, 0,984 mmol) en metanol (3,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se equipó con un balón de hidrógeno y se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con hidrógeno, después se agitó durante 16 horas. Se extrajo el aire del recipiente repetidas veces y se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar el compuesto del

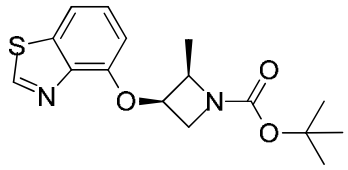
título (0,175 g, 91 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,00-1,80 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H), 1,54 (s ancho, 2 H), 1,67 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,76 (p, *J* = 5 Hz, 1 H), 2,54-3,18 (m, 2 H), 4,02-4,72 (m, 2 H), 5,28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 187.

Compuesto intermedio 137: (2S,3S)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



y

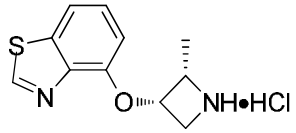
Compuesto intermedio 138: (2R,3R)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 2-metil-3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 99A) (1,40 g, 5,28 mmol) y benzo[d]tiazol-4-ol (0,800 g, 5,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de cesio (1,90 g, 5,83 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo to hexanos al 0%-50% para dar el producto deseado (1,20 g, 71%) como una mezcla de diastereoisómeros. Los isómeros se separaron por SFC quiral en una columna IC (30 mm x 250 mm x 5 um con IPA al 45%. El compuesto intermedio 137 (29 mg, 1,7%) se obtuvo en forma de una espuma pegajosa. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,31 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1,41 (s, 9 H), 3,85 (s ancho, 1 H), 4,30 (s ancho, 1 H), 4,68 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,27 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321. El compuesto intermedio 138 (18 mg, 1,1%) se obtuvo en forma de una espuma pegajosa. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,31 (d, *J* = 6 Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 3,85 (s ancho, 1 H) 4,30 (s ancho, 1 H) 4,68 (t, *J* = 6 Hz, 1 H) 5,27 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H) 6,92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

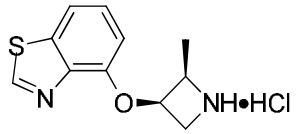
Compuesto intermedio 139: Hidrocloruro del 4-(((2S,3S)-2-

Metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol



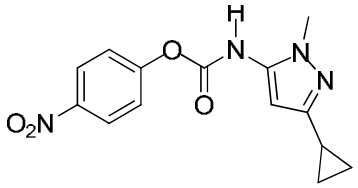
A una disolución agitada de (2S,3S)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 137) (29 mg, 0,091 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,5 ml, 2,00 mmol) en dioxano. Después de agitar durante 3 horas, el disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se puso a vacío para dar el compuesto del título. Este material se usó sin caracterización adicional. LC-MS (LC-ES) M+H = 221.

<u>Compuesto intermedio 140</u>: Hidrocloruro del 4-(((2R,3R)-2-Metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol



A una disolución agitada de (2R,3R)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 138) (18 mg, 0,056 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 N (0,5 ml, 2,00 mmol) en dioxano. Después de agitar durante 3 horas, el disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se puso a vacío para dar el compuesto del título. Este material se usó sin caracterización adicional. LC-MS (LC-ES) M+H = 221.

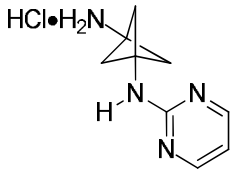
<u>Compuesto intermedio 141</u>: (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de 4-nitrofenilo



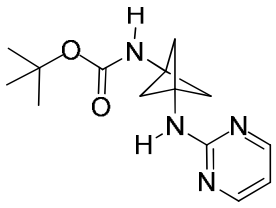
Una mezcla de 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,729 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,125 ml, 0,716 mmol) disuelta en diclorometano (3 ml) se añadió a una disolución agitada, enfriada (0 °C) de cloroformiato de 4-nitrofenilo (150 mg, 0,744 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota a lo largo de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1,5 horas y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La mezcla bifásica se filtró para separar el material insoluble y la capa acuosa se extrajo más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se separaron las capas. Empezó a precipitar material sólido. El disolvente se separó a presión reducida y el material sólido que quedaba se trituró con acetato de etilo:hexano 1:1, se recogió por filtración con

vacío, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (117 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo pálido. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,54-0,61 (m, 2 H), 0,75-0,82 (m, 2 H), 1,71-1,80 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 8,38-8,43 (m, 2 H), 9,34 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 302.

<u>Compuesto intermedio 142</u>: Hidrocloruro de la N1-(Pirimidin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina

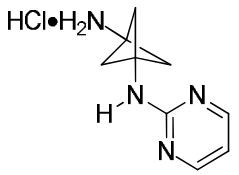


A. (3-(Pirimidin-2-ilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de (3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,706 mmol) y 2-cloropirimidina (81 mg, 0,706 mmol) en un vial se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,247 ml, 1,412 mmol). El vial se selló y se calentó a 125 °C en un baño de aceite durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 1% modificador) para dar el compuesto del título (21 mg, 11%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9 H), 2,24-2,52 (m, 6 H), 5,06 (s ancho, 1 H), 5,68-6,03 (m, 1 H), 6,59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 277.

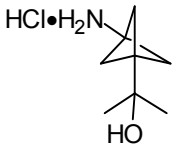
B. Hidrocloruro de la N1-(Pirimidin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina



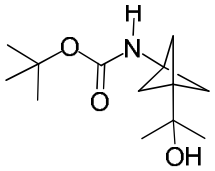
A una disolución agitada de (3-(pirimidin-2-ilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,072 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol). Después de agitar durante 5 horas, el análisis por LCMS de la mezcla mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (18 mg, 117%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400

MHz, CD_3OD) δ 2,59 (s, 6 H), 7,13 (s ancho, 1 H), 8,68 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 177.

<u>Compuesto intermedio 143</u>: Hidrocloruro del 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propan-2-ol

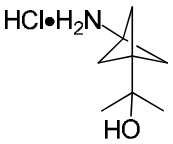


A. (3-(2-Hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0,829 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (0,9 ml, 2,70 mmol). Después de agitar durante ~10 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico adicional (0,9 ml, 2,70 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y después se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (176 mg, 88%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03 (s, 6 H), 1,37 (s, 9 H), 1,70 (s, 6 H), 4,11 (s, 1 H), 7,38 (s ancho, 1 H).

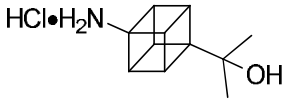
B. Hidrocloruro del 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propan-2-ol



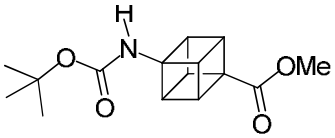
A una disolución agitada de (3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,704 mmol) en metanol (2,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,88 ml, 3,52 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el aceite incoloro que quedaba se volvió sólido tras raspado para dar el compuesto del título (144 mg, 115 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,05 (s, 6 H), 1,80 (s, 6 H), 3,17 (s, 1 H), 8,72 (s ancho, 3 H).

<u>Compuesto intermedio 144</u>: Hidrocloruro del 4-(aminocuban-1-

il)propan-2-ol

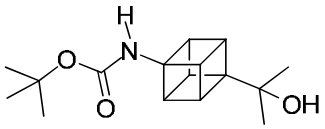


A. 4-((terc-Butoxicarbonil)amino)cubano-1-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)cubano-1-carboxílico (500 mg, 2,42 mmol) en terc-butanol (10 ml) se añadió trietilamina (1,40 ml, 10,0 mmol), seguido de difenilfosforilazida (0,80 ml, 3,71 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a temperatura de reflujo mientras se agitaba durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo que quedaba se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada (3X), se secó sobre sulfato sódico, y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida. El sólido que quedaba se trituró con acetato de etilo-hexano, se recogió por filtración a vació y se descartó. El filtrado se evaporó a presión reducida. El material que quedaba se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de etanol en hexanos al 5%-25% para dar el compuesto del título (134 mg, 20%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,39 (s, 9 H), 3,62 (s, 3 H), 3,98 (s ancho, 6 H).

B. 4-(2-Hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)cubano-1-carboxilato de metilo (132 mg, 0,476 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M (0,7 ml, 2,10 mmol) en éter dietílico. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. El análisis de TLC (gel de sílice, acetato de etilo-hexano 1:1, tinción con PMA) de la mezcla mostró 2 manchas principales. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M adicional (0,35 ml, 1,05 mmol) en éter dietílico. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 6 horas. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos al 0%-100% para

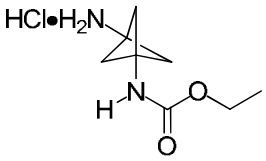
dar el compuesto del título (58 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,99 (s, 6 H), 1,38 (s, 9 H), 3,62 (s ancho, 3 H), 3,73 (s ancho, 3 H), 4,07 (s, 1 H).

C. Hidrocloruro del 4-(Aminocuban-1-il)propan-2-ol

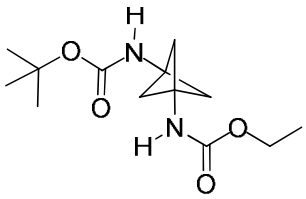


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)carbamato de terc-butilo (58 mg, 0,209 mmol) en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 4 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se trituró con éter dietílico, se evaporó a presión reducida y se trituró con hexano. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se puso a vacío para dar el compuesto del título (45 mg, 101%) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,62 (s, 6 H), 2,61 (t, J = 5 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J = 7, 5 Hz, 2 H), 3,30-3,38 (m, 3 H), 5,30 (s, 1 H), 8,50 (s ancho, 3 H).

<u>Compuesto intermedio 145</u>: Hidrocloruro del (3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de etilo

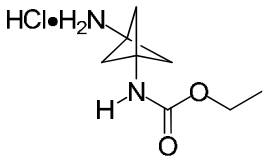


A. Biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildicarbamato de *terc*-butilo y etilo



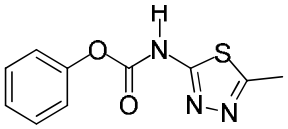
A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de (3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,43 mmol), seguido de cloroformiato de etilo (0,11 ml, 1,15 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La suspensión blanca resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg, 110%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,14 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 2,03 (s, 6 H), 3,95 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,52 (s ancho, 1 H), 7,78 (s ancho, 1 H).

B. Hidrocloruro del (3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de etilo



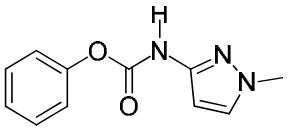
Se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1,5 ml, 6,00 mmol) al biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo y etilo (300 mg, 1,11 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1,75 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se puso a vacío para dar el compuesto del título (225 mg, 98%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,15 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,14 (s, 6 H), 3,98 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 8,76 (s ancho, 3 H).

<u>Compuesto intermedio 146</u>: (5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de fenilo



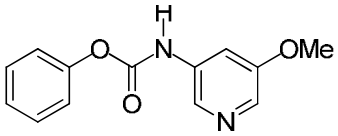
A una disolución agitada, enfriada (5 °C) de 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (100 mg, 0,868 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió piridina (0,28 ml, 3,47 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió cloroformiato de fenilo (204 mg, 1,30 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (185 mg, 83%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,61 (s, 3 H), 7,20-7,34 (m, 3 H), 7,42-7,51 (m, 2 H), 12,45 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 236.

<u>Compuesto intermedio 147</u>: (1-Metil-1H-pirazol-3-il)carbamato de fenilo



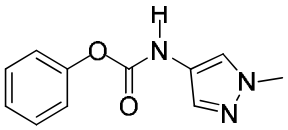
A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (1,00 g, 10,30 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió piridina (3,33 ml, 41,2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después cloroformiato de fenilo (2,42 g, 15,5 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg, 13%) con 59% de pureza. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,74 (s, 3 H), 6,23 (s, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,22-7,31 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 10,42 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 218.

Compuesto intermedio 148: (5-Metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo



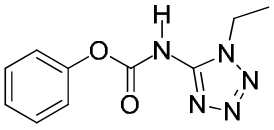
A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 5-metoxipiridin-3-amina (100 mg, 0,806 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió piridina (0,26 ml, 3,22 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió cloroformiato de fenilo (189 mg, 1,21 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (120 mg, 45%) con 73% de pureza en forma de un sólido rosa. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,84 (s, 3 H), 7,20-7,53 (m, 5 H), 7,73 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 10,70 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 245.

Compuesto intermedio 149: (1-Metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de fenilo



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 1-metil-1H-pirazol-4-amina (100 mg, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió piridina (0,33 ml, 4,12 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió cloroformiato de fenilo (177 mg, 1,13 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 55%) con 62% de pureza. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 3,79 (s, 3 H), 7,14-7,20 (m, 2 H), 7,25-7,37 (m, 4 H), 7,46-7,53 (m, 1 H), 9,98 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 218.

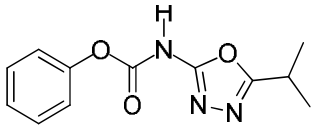
Compuesto intermedio 150: (1-Etil-1H-tetrazol-5-il)carbamato de fenilo



A una disolución agitada de 1-etil-1H-tetrazol-5-amina (250 mg, 2,21 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió carbonato potásico (611 mg, 4,42 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (519 mg, 3,32 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas. El sólido material se recogió por filtración a vacío, se lavó con pentano, y se secó para dar el compuesto del título (180 mg, 27%) con 77% de pureza en forma de un sólido blanquecino. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 4,64 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,18-7,29 (m, 3 H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,90 (s ancho, 1 H); LC-

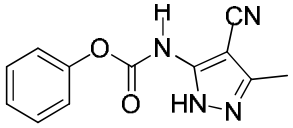
MS (LC-ES) M+H = 234.

Compuesto intermedio 151: (5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de fenilo



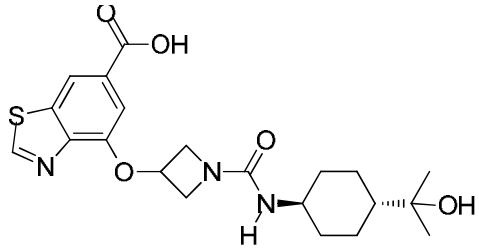
A una disolución agitada enfriada (0 °C) de 5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (100 mg, 0,787 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió cloroformiato de fenilo (135 mg, 0,865 mmol) y piridina (0,254 ml, 3,15 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg, 32%) con 34% de pureza. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,16-1,35 (m, 6 H), 2,94-3,03 (m, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26-7,41 (m, 2 H), 7,46-7,58 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 248.

Compuesto intermedio 152: (4-Ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

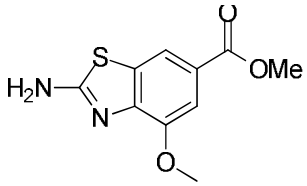


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 5-amino-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (300 mg, 2,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloroformiato de fenilo (423 mg, 2,70 mmol) y piridina (0,795 ml, 9,83 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (245 mg, 11%) con 26% de pureza. Este material se usó sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,12 (s, 3 H), 7,09-7,54 (m, 5 H), 9,34 (s ancho, 1 H), 13,15 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 243.

Compuesto intermedio 153: Ácido 4-((1-(((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

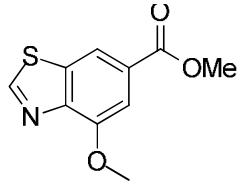


A. 2-Amino-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (2,00 g, 11,04 mmol) en metanol (25 ml) se añadió una mezcla íntima de tiocianato potásico (10,0 g, 103 mmol) y sulfato de cobre(II) anhidro (8,00 g, 50,1 mmol) en una porción. La mezcla negra resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La suspensión de la reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar un sólido coreado oscuro. Este material se volvió a disolver en metanol, se diluyó con agua, y se calentó a ebullición hasta formarse una disolución transparente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se reposaba durante la noche. El sólido resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,26 g, 48%) en forma de un sólido amarillo. El filtrado acuoso del día previo contenía material sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se secó a vacío para dar el compuesto del título (181 mg, 1,6%) en forma de un sólido amarillo. La capa acuosa todavía contenía sólido. El sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua y se secó a vacío para dar compuesto del título adicional (988 mg, 9%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,85 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,41 (s, 1 H), 8,03 (s ancho, 1 H), 8,24 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 239.

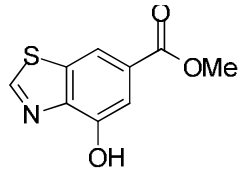
B. 4-Metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



A una suspensión agitada de 2-amino-4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,839 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,60 ml, 4,46 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 5%-40% para dar el compuesto del título (62 mg, 33%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,91 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 7,53 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 1 Hz, 1 H),

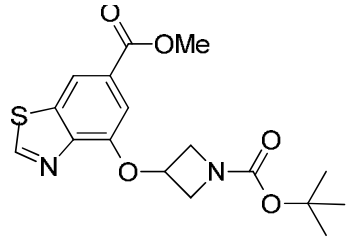
9,47 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 224.

C. 4-Hidroxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



A una disolución agitada, enfriada (-78 °C) de 4-metoxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (775 mg, 3,47 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota tribromuro de boro 1 M (16,5 ml, 16,5 mmol) en diclorometano. La mezcla se agitó durante 3 horas a -78 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. Se añadió gota a gota metanol (20 ml) al residuo con agitación durante 5 minutos y después se evaporó a presión reducida. El material que quedaba se trituró con agua y el sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (157 mg, 22%) en forma de un sólido amarillo. Se obtuvo sólido adicional a partir del filtrado y se recristalizó en metanol, mientras reposaba durante 3 días, para dar compuesto del título adicional (44 mg, 6%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,88 (s, 3 H), 7,47 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 210.

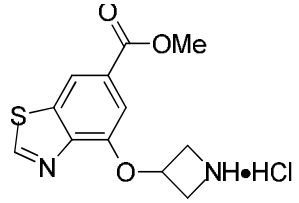
D. 4-((1-(terc-Butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto intermedio 1) (265 mg, 1,055 mmol) y 4-hidroxibenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (198 mg, 0,946 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de cesio (340 mg, 1,044 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 5%-50% para dar el compuesto del título (199 mg, 58%) en forma de un aceite que solidificó lentamente. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,41 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 3,94 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 4,38 (s ancho, 2 H), 5,32-

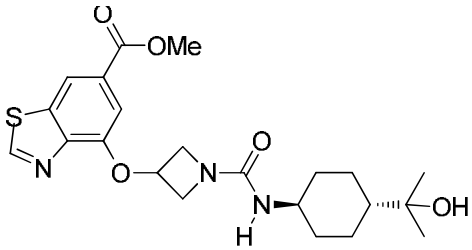
5,38 (m, 1 H), 7,27 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

E. Hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de 4-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (197 mg, 0,541 mmol) en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml, 8,00 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas durante cuyo tiempo se formó un precipitado amarillo. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se secó a vacío para dar el compuesto del título (183 mg, 113%) en forma de un sólido amarillo. Este material se usó sin más purificación. LC-MS (LC-ES) M+H = 301.

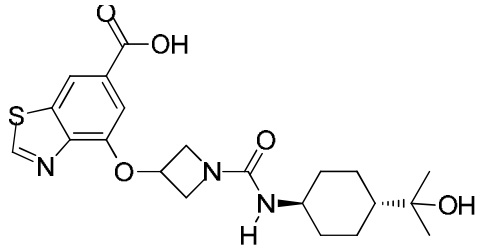
F. 4-((1-(((trans)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo



A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (163 mg, 0,542 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,718 mmol), seguido de ((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (200 mg, 0,620 mmol). La mezcla amarilla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-80% para dar el compuesto del título (151 mg, 62%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,02 (s, 6 H), 1,06-1,15 (m, 5 H), 1,79 (t, *J* = 11 Hz, 4 H), 3,25 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,00-4,07 (m, 1 H), 4,31 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,30 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 6,23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,48 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9,51

(s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 448.

G. Ácido 4-((1-(((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

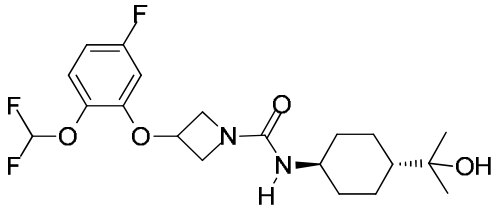


A una mezcla agitada de 4-((1-(((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (136 mg, 0,304 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de litio 1 M (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla se agitó 1,5 horas y después se evaporó a presión reducida. El material que quedaba se diluyó con agua, se vertió en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se formó una suspensión gelatinosa blanca en la capa acuosa. La capa acuosa se separó y se intentó extraer con diclorometano. La mezcla seguía siendo una suspensión gelatinosa y se filtró a vacío. El sólido recogido se puso a vacío para dar el compuesto del título (84 mg, 64%) en forma de un sólido blanco. La capa de acetato de etilo de la extracción inicial se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido que quedaba se puso a vacío para dar compuesto del título adicional (30 mg, 23%) en forma de un sólido amarillo. Las dos capas de tratamiento acuoso se combinaron y se extrajeron más con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido que quedaba se puso a vacío para dar compuesto del título adicional (17 mg, 13%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 (s, 6 H), 1,06-1,18 (m, 5 H), 1,74-1,84 (m, 4 H), 3,29 (s ancho, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4,30 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,29 (s ancho, 1 H), 6,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 434.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

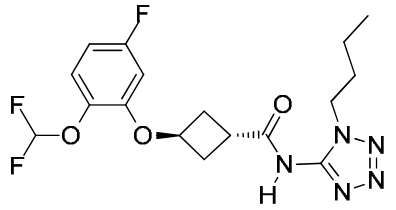
3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida



A una mezcla agitada de hidrocloruro de la 3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)azetidina (Compuesto intermedio 2) (21 mg, 0,08 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol), seguido de ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (27 mg, 0,084 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 0%-50%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (25 mg, 77%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,99 (s, 6 H), 1,01-1,16 (m, 5 H), 1,71-1,79 (m, 4 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,70 (dd, *J* = 12, 8 Hz, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 12, 8 Hz, 2 H), 4,97-5,03 (m, 1 H), 6,13 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,78-6,87 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 2

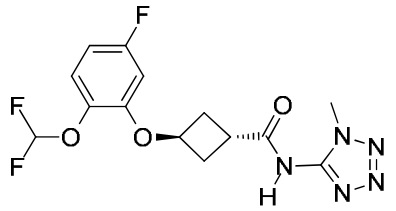
(*trans*)-*N*-(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (75 mg, 0,27 mmol) se añadió 1-*n*-butil-1H-tetrazol-5-amina (19 mg, 0,2 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (346 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (5 mg, 5%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,97 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,38 (dq, *J* = 15, 7 Hz, 2 H), 1,82-1,96 (m, 2 H), 2,52-2,70 (m, 2 H), 2,76-2,95 (m, 2 H), 3,57 (s ancho,1 H,) 4,42 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,90-4-95 (m, 1 H), 6,50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,50-6,54 (m, 1 H), 6,59-6,66 (m, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 3

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (75 mg, 0,27 mmol) se añadió 1-metil-1H-tetrazol-5-amina (19 mg, 0,2 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol) seguido de la adición gota a gota de T3P (346 mg, 0,54 mmol) (disolución al 50% en EtOAc). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (5 mg, 5%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,57-2,73 (m, 2 H), 2,76-2,87 (m, 2 H), 3,46-3,85 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 4,90-4,96 (m, 1 H), 6,50 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,49-6,53 (m, 1 H), 6,57-6,65 (m, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 358.

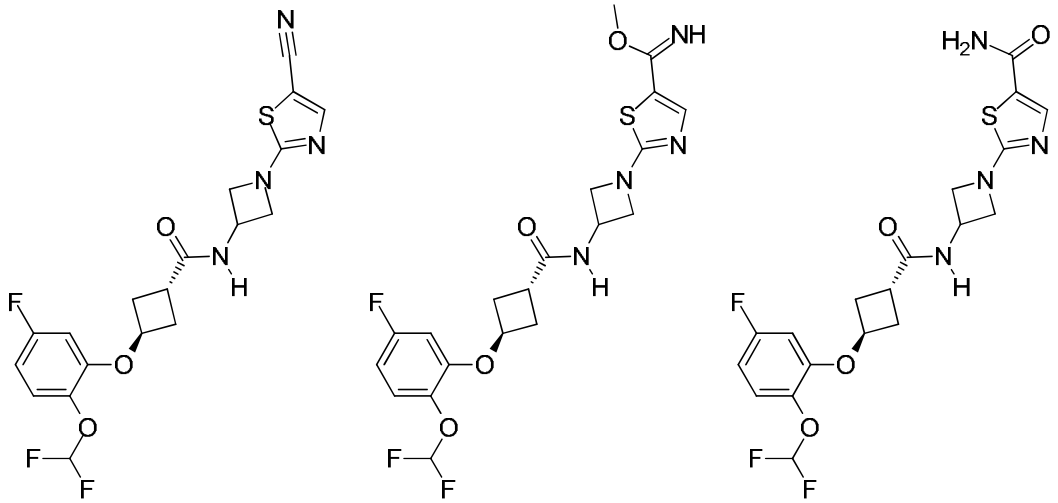
Ejemplo 4

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida,

2-(3-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo,

y

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (75 mg, 0,27 mmol) se añadió dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (bruto, Compuesto intermedio 5) (69 mg, ~0,27 mmol), dihidrocloruro 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo (bruto, Compuesto intermedio 5) (77 mg, ~0,27 mmol), dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida (bruto, Compuesto intermedio 5) (74 mg, ~0,27 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (346 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar la (*trans*)-*N*-(1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida (42 mg, 35%), 2-(3-((trans)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo (8 mg, 6%) y 2-(3-((trans)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida (30 mg, 24%).

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,29-2,51 (m, 2 H), 2,61-2,74 (m, 2 H), 3,04-3,25 (m, 1 H), 4,01-4,11 (m, 2 H), 4,46-4,50 (m, 2 H), 4,78-4,85 (m, 1 H), 4,86-4,97 (m, 1 H), 6,64-6,68 (m, 2 H), 6,67 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7,07-7,29 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 439.

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,33-2,51 (m, 2 H), 2,66-2,73 (m, 2 H), 3,09-3,22 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95-4,02 (m, 2 H), 4,36-4,42 (m, 2 H), 4,77-4,85 (m, 1 H), 4,89-4,98 (m, 1 H), 6,62-6,69 (m, 2 H), 6,67 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 471.

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida

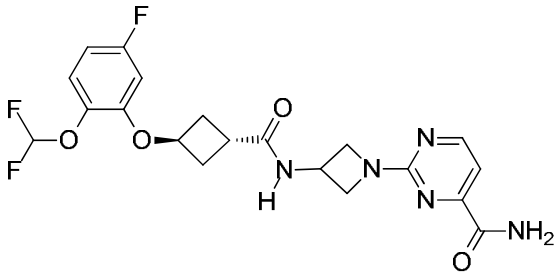
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,36-2,52 (m, 2 H), 2,63-2,76 (m, 2 H), 3,08-3,24 (m, 1 H), 3,96-4,02 (m, 2 H), 4,39-4,44 (m, 2 H), 4,74-4,85 (m, 1 H), 4,89-5,01 (m, 1 H), 6,60-6,69 (m, 2 H), 6,67 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 457.

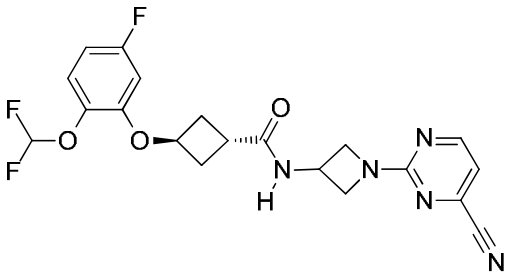
Ejemplo 5

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida,

y

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida





A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (75 mg, 0,27 mmol) se añadió dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida (bruto, Compuesto intermedio 6) (33 mg, ~0,12 mmol), dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carbonitrilo (bruto, Compuesto intermedio 6) (47 mg, ~0,19 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (346 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar la 2-(3-((trans)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida (60 mg, 49%) y (trans)-N-(1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida (35 mg, 30%).

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40-2,51 (m, 2 H), 2,70-2,79 (m, 2 H), 2,94-3,14 (m, 1 H), 3,94-4,00 (m, 2 H), 4,48-4,57 (m, 2 H), 4,81-4,90 (m, 1 H), 4,91-5,00 (m, 1 H), 5,57 (s ancho, 1 H), 6,08 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,48-6,55 (m, 1 H), 6,56-6,66 (m, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,62 (s ancho, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 452.

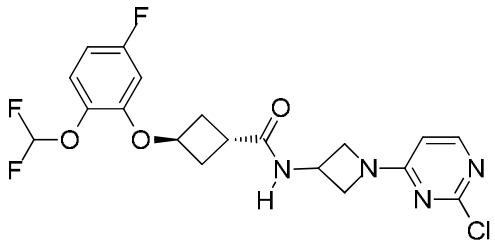
(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40-2,52 (m, 2 H), 2,71-2,81 (m, 2 H), 2,92-3,13 (m,

1 H), 3,85-4,06 (m, 2 H), 4,48-4,58 (m, 2 H), 4,81-4,88 (m, 1 H), 4,88-5,00 (m,1 H), 5,83-5,96 (m, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,50-6,56 (m, 1 H), 6,59-6,65 (m, 1 H), 6,84 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,06-7,16 (m, 1 H), 8,47 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 434.

Ejemplo 6

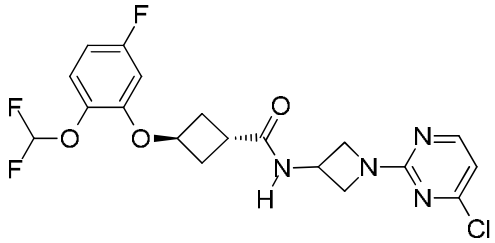
(*trans*)-*N*-(1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió dihidrocloruro de la 1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 7) (40 mg, 0,18 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,095 ml, 0,54 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (230 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (48 mg, 60%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,31-2,51 (m, 2 H), 2,64-2,79 (m, 2 H), 2,96-3,11 (m,1 H), 3,86-4,04 (m, 2 H), 4,36-4,56 (m, 2 H), 4,75-5,06 (m, 2 H), 6,04-6,31 (m, 2 H), 6,44-6,66 (m, 3 H), 7,04-7,16 (m, 1 H), 7,95-8,11 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443, 445 (patrón de Cl).

Ejemplo 7

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida

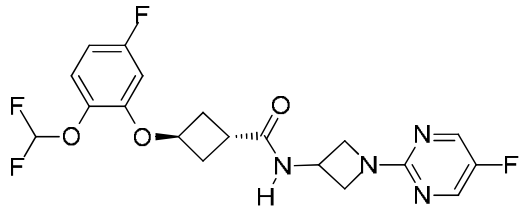


A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (25 mg, 0,09 mmol) se añadió hidrocloruro de la 1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 8) (20 mg, 0,09 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (115 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (37 mg, 92%). RMN ^1H

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,37-2,55 (m, 2 H), 2,67-2,84 (m, 2 H), 2,96-3,07 (m,1 H), 3,93-3,99 (m, 2 H), 4,46-4,55 (m, 2 H), 4,81-4,87 (m, 1 H), 4,92-5,00 (m, 1 H), 5,86-5,94 (m, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,52-6,56 (m, 1 H), 6,59-6,66 (m, 2 H), 7,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443, 445 (patrón de Cl).

Ejemplo 8

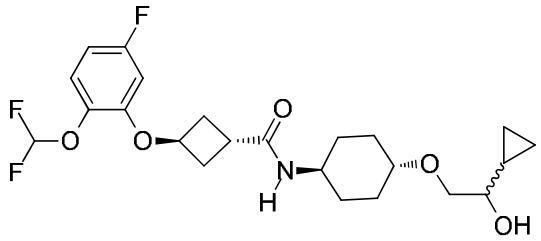
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (40 mg, 0,15 mmol) se añadió dihidrobromuro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 9) (48 mg, 0,15 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (184 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 18%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,71-2,79 (m, 2 H), 2,95-3,04 (m,1 H), 3,89-3,94 (m, 2 H), 4,44-4,51 (m, 2 H), 4,80-4,90 (m, 1 H), 4,91-5,00 (m, 1 H), 5,89-5,96 (m, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,53-6,56 (m, 1 H), 6,56-6,65 (m, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 8,22 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 427.

Ejemplo 9

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida racémico

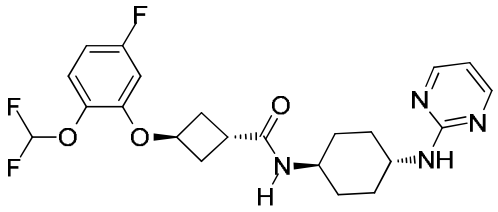


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (40 mg, 0,15 mmol) se añadió 2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-1-ciclopropiletanol (Compuesto intermedio 10) (35 mg, 0,17 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (184 mg, 0,29 mmol). La mezcla

resultante se agitó durante 18 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48 mg, 73%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,21 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 0,37 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 0,43-0,59 (m, 2 H), 0,76-0,93 (m, 1 H), 1,31-1,49 (m, 2 H), 1,33-1,44 (m, 2 H), 1,95-2,14 (m, 4 H), 2,31-2,51 (m, 2 H), 2,72 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,84-2,97 (m, 1 H), 3,03 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3,18-3,33 (m, 1 H), 3,36-3,45 (m, 1 H), 3,63 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 3,71-3,88 (m, 1 H), 4,95 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,50-6,55 (m, 1 H), 6,61-6,67 (m, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 458.

Ejemplo 10

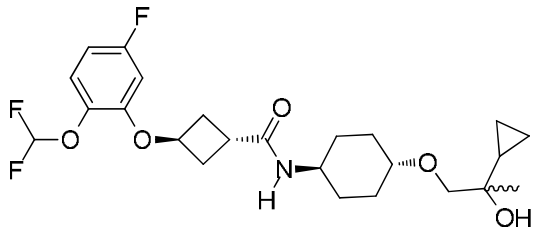
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió dihidrobromuro de la (*trans*)-*N*1-(pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 11) (64 mg, 0,18 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,5 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (230 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19-1,51 (m, 4 H), 2,10 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,20 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,34-2,55 (m, 2 H), 2,66-2,82 (m, 2 H), 2,89-3,07 (m, 1 H), 3,77-3,90 (m, 2 H), 4,91-5,05 (m, 1 H), 5,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,46 (s ancho, 1 H), 6,50 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,59-6,66 (m, 3 H), 7,14 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1 H), 8,32 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

Ejemplo 11

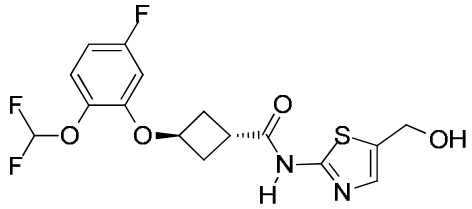
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (40 mg, 0,15 mmol) se añadió 1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-ciclopropilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 12) (37 mg, 0,17 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol), seguido de la adición gota a gota de una disolución de T3P al 50% en EtOAc (184 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg, 67%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,29-0,37 (m, 3 H), 0,40-0,46 (m, 1 H), 0,79-0,93 (m, 1 H), 1,09 (s, 3 H), 1,11-1,27 (m, 2 H), 1,33-1,50 (m, 2 H), 2,03 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 2,34-2,49 (m, 2 H), 2,67-2,77 (m, 2 H), 2,89-2,96 (m, 1 H), 3,20-3,31 (m, 1 H), 3,32-3,40 (m, 2 H), 3,67-3,92 (m, 1 H), 4,85-5,05 (m, 1 H), 5,26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,60 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 470.

Ejemplo 12

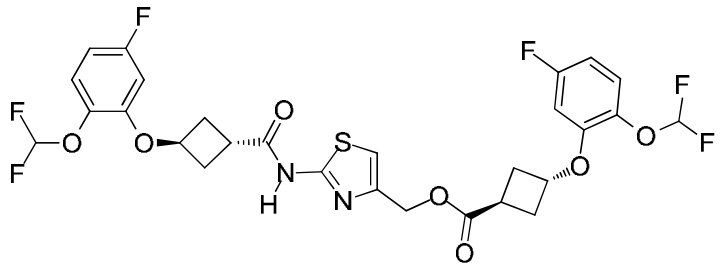
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol), seguido de *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió (2-aminotiazol-5-il)metanol (24 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24 mg, 34%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,48-2,66 (m, 2 H), 2,82-2,97 (m, 2 H), 3,36-3,43 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,94-5,04 (m, 1 H), 6,50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,54-6,59 (m, 1 H), 6,61-6,66 (m, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,36 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

Ejemplo 13

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de (2-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-il)metilo



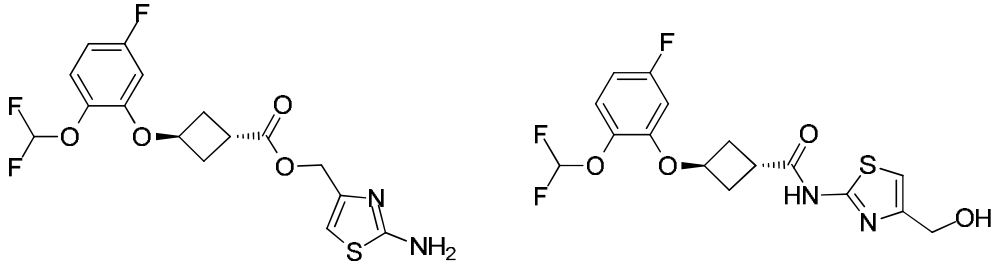
A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió (2-aminotiazol-4-il)metanol (24 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 13%) así como la (trans)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-N-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida (19 mg, 27%, véase el ejemplo 14) y el 3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de trans-(2-aminotiazol-4-il)metilo (16 mg, 23%, véase el ejemplo 14). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,43-2,63 (m, 4 H), 2,75 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 2,87 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,13-3,41 (m, 2 H), 4,81-4,91 (m, 1 H), 4,96-5,06 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,48-6,56 (m, 2 H), 6,61-6,68 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,08-7,19 (m, 2 H), 9,22 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 647.

Ejemplo 14

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de (2-aminotiazol-4-il)metilo,

y

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,36 mmol). Después de 10 minutos, se añadió (2-aminotiazol-4-il)metanol (24 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-

fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de (2-aminotiazol-4-il)metilo en forma de un sólido blanco (16 mg, 22%) así como la *trans*-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-N-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida (9 mg, 13%) en forma de un sólido blanco.

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de (2-aminotiazol-4-il)metilo

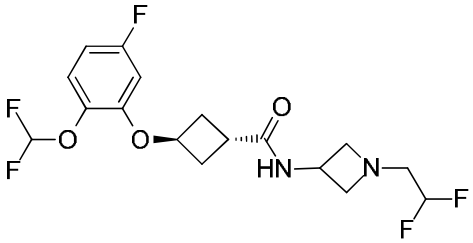
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,39-2,57 (m, 2 H), 2,71-2,79 (m, 2 H), 3,14-3,31 (m, 1 H), 4,84-4,92 (m, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 5,15 (s ancho, 2 H), 6,46 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,47-6,51 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,58-6,64 (m, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,44-2,56 (m, 2 H), 2,79-2,88 (m, 2 H), 3,21-3,31 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,91-5,05 (m, 1 H), 6,48 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,51-6,56 (m, 1 H), 6,59-6,68 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

Ejemplo 15

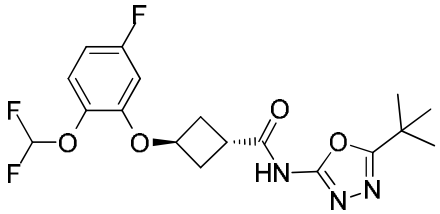
(*trans*)-*N*-(1-(2,2-Difluoroetil)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en dioxano (2 ml) de sal del ácido trifluoroacético de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida (30 mg, 0,07 mmol) (Compuesto intermedio 13) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (29 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 18 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8 mg, 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,29-2,43 (m, 2 H), 2,61-2,71 (m, 2 H), 2,84-2,94 (m, 1 H), 3,04-3,07 (m, 2 H), 3,62-3,68 (m, 2 H), 4,45-4,61 (m, 1 H), 4,86-4,91 (m, 1 H), 5,54-5,91 (m, 2 H), 6,40 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,44-6,49 (m, 1 H), 6,50-6,60 (m, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

Ejemplo 16

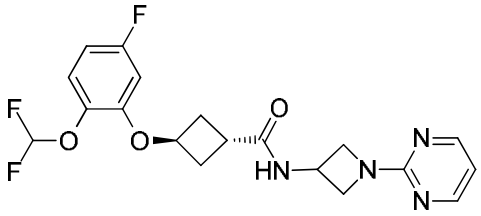
(*trans*)-*N*-(5-(*terc*-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 5-(*terc*-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (26 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (39 mg, 54%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (s, 9 H), 2,56-2,70 (m, 2 H), 2,81-2,87 (m, 2 H), 3,45-3,60 (m, 1 H), 4,89-5,00 (m, 1 H), 6,50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,51-6,56 (m, 1 H), 6,59-6,63 (m, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 17

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

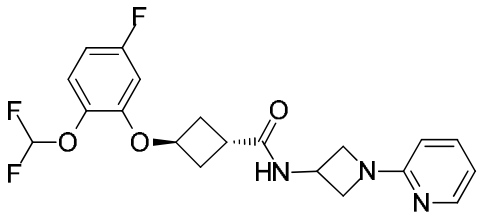


A una disolución en NMP (1 ml) de (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 13) (33 mg, 0,07 mmol) y 2-cloropirimidina (17 mg, 0,15 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol). La reacción se calentó en un microondas (150 °C) durante 90 minutos, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para la purificación. Se recogieron las fracciones adecuadas, se concentraron y se repartieron entre DCM y disolución acuosa saturada $NaHCO_3$. La fase de DCM se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19 mg, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,41-2,52 (m, 2 H), 2,71-2,81 (m, 2 H), 2,99-3,06 (m, 1 H), 3,91-3,96 (m, 2 H), 4,48-4,54 (m, 2 H), 4,83-4,89 (m, 1 H), 4,90-5,00 (m, 1 H), 5,91-5,99 (m, 1 H), 6,47 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,53-6,56 (m, 1 H), 6,61-6,67 (m, 2 H), 7,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

Ejemplo 18

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-

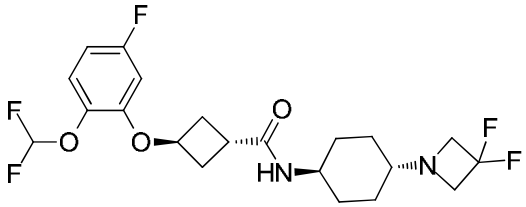
il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en NMP (1 ml) de (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 13) (80 mg, 0,2 mmol) y 2-fluoropiridina (22 mg, 0,23 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol). La reacción se calentó en un microondas (120 °C) durante 2 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (6 mg, 12%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,43-2,52 (*m*, 2 H), 2,66-2,76 (m, 2 H), 3,17-3,24 (m, 1 H), 4,21-4,27 (m, 2 H), 4,59-4,66 (m, 2 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 4,91-5,03 (m, 2 H), 6,64-6,76 (m, 3 H), 6,86-6,99 (m, 2 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,93 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,95-8,03 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

Ejemplo 19

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida

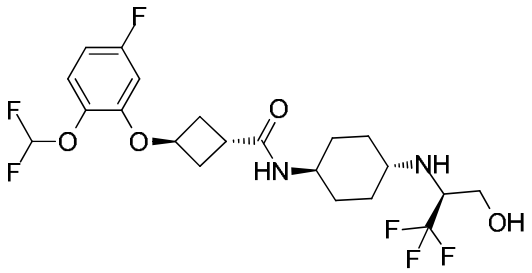


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió *trans*-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 14) (34 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54 mg, 67%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05-1,29 (m, 4 H), 1,72-1,83 (m, 2 H), 1,99-2,11 (m, 3 H), 2,29-2,44 (m, 2 H), 2,64-2,75 (m, 2 H), 2,80-2,94 (m, 1 H), 3,47-3,57 (m, 4 H), 3,66-3,81 (m,1 H), 4,89-4,99 (m, 1 H), 5,24 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,46 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,48-6,54 (m, 1 H), 6,56-6,63 (m, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 449.

Ejemplo 20

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(((*S*)-1,1,1-trifluoro-

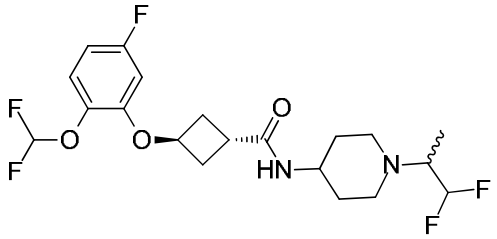
3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió (*S*)-2-((*trans*-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (Compuesto intermedio 15) (31 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 49%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09-1,29 (m, 3 H), 1,29-1,39 (m, 2 H), 1,86-1,92 (m, 1 H), 1,99-2,08 (m, 3 H), 2,39-2,46 (m, 2 H), 2,46-2,52 (m, 1 H), 2,66-2,76 (m, 3 H), 2,93 (tt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,24-3,31 (m, 1 H), 3,45-3,51 (m, 1 H), 3,72-3,81 (m, 2 H), 4,94-5,00 (m, 1 H), 5,26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 80 Hz, 1 H), 6,50-6,57 (m, 1 H), 6,59-6,66 (m, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 485.

Ejemplo 21

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida racémico

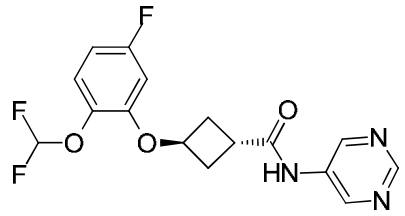


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 1-(1,1-difluoropropan-2-il)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 16) (32 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso (49 mg, 61%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,36-1,48 (m, 2 H), 1,89-1,99 (m, 2 H), 2,41-2,50 (m, 3 H), 2,48-2,59 (m, 2 H), 2,70-2,79 (m, 2 H), 2,81-2,91 (m, 2 H), 2,89-3,03 (m, 2 H), 3,75-3,87 (m, 1 H), 4,93-

5,03 (m, 1 H), 5,29-5,38 (m, 1 H), 5,80 (dt, *J* = 4, 56 Hz , 1 H), 6,50 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,54-6,57 (m, 1 H), 6,59-6,66 (m, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

Ejemplo 22

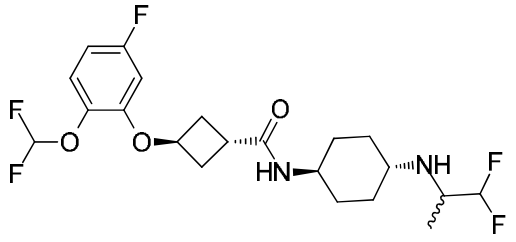
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(pirimidin-5-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió pirimidin-5-amina (21 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (43 mg, 67%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,49-2,59 (m, 2 H), 2,82-2,92 (m, 2 H), 3,24-3,31 (m, 1 H), 4,95-5,02 (m, 1 H), 6,48 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,51-6,59 (m, 1 H), 6,61-6,69 (m, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,65 (s ancho, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 9,04 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 354.

Ejemplo 23

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico

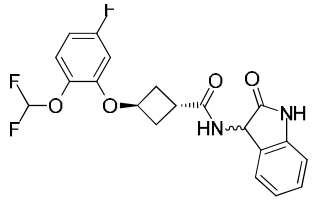


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió (*trans*)-*N*1-(1,1-difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 17) (42 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (47 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (d, *J* = 4 Hz, 3 H), 1,12-1,29 (m, 4 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 1,98-2,07 (m, 2 H), 2,35-

2,46 (m, 2 H), 2,52-2,62 (m, 1 H), 2,68-2,74 (m, 2 H), 2,87-2,97 (m, 1 H), 2,97-3,09 (m, 1 H), 3,69-3,81 (m, 1 H), 4,92-5,00 (m, 1 H), 5,26 (d ancho, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,59 (dt, *J* = 4, 56 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,52 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,60 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

Ejemplo 24

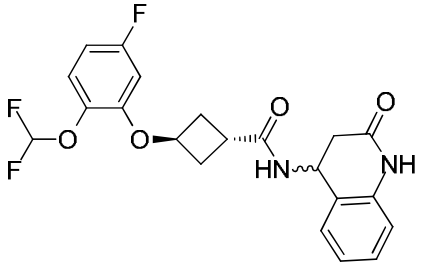
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(2-oxoindolin-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió hidrocloruro de la 3-aminoindolin-2-ona (33 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el producto, que se purificó más por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en EtOAc:hexanos (3:1) al 10-60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 37% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,44-2,54 (m, 2 H), 2,74-2,84 (m, 2 H), 3,05-3,16 (m, 1 H), 4,91-5,02 (m, 1 H), 5,29 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,12-6,18 (m, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,49-6,55 (m, 1 H), 6,59-6,66 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,04-7,13 (m, 2 H), 7,25-7,34 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

Ejemplo 25

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida racémico

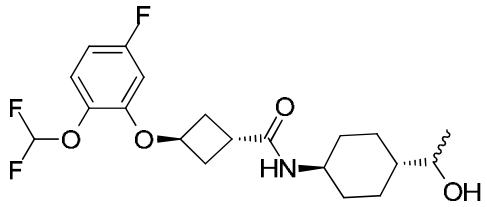


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,54 mmol). Después de 10 minutos, se añadió hidrocloruro de la 4-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-

ona (36 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (53 mg, 70% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,36-2,48 (m, 2 H), 2,69-2,79 (m, 2 H), 2,89 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1 H), 2,89-3,01 (m, 1 H), 3,49 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 4,90-5,01 (m, 1 H), 5,29-5,39 (m, 1 H), 5,66-5,76 (m, 1 H), 6,46 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,57-6,68 (m, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,04-7,14 (m, 2 H), 7,27-7,40 (m, 1 H), 7,74-7,87 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 421.

Ejemplo 26

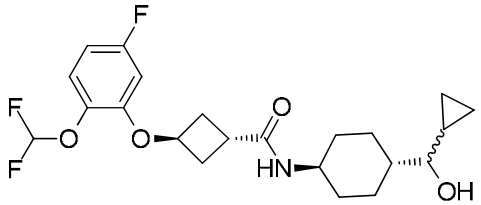
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(*trans*)-4-(1-hidroxietil)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (1,2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (0,10 g, 0,36 mmol), hidrocloruro del (*R*,*S*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)etanol (Compuesto intermedio 18) (0,078 g, 0,43 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol), se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,33 ml, 0,56 mmol). La mezcla se agitó 18 horas, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10-60%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 26%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-1,32 (m, 9 H), 1,68-1,76 (m, 1 H), 1,88-1,96 (m, 3 H), 2,34 - 2,46 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 2 H), 3,10 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,49 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 3,55-3,64 (m, 1 H), 4,94 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,61-6,73 (m, 2 H), 6,67 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 402.

Ejemplo 27

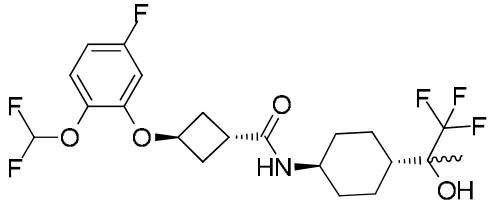
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(Ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (1,2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (0,08 g, 0,3 mmol), ((*trans*)-4-aminociclohexil)(ciclopropil)metanol (Compuesto intermedio 19) (0,068 g, 0,40 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol), se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,26 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó 17 horas, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta un pH de 8-9. La reacción se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10-50%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (95 mg, 76%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,16-0,30 (m, 2 H), 0,41-0,57 (m, 2 H), 0,79-0,92 (m, 1 H), 1,15-1,31 (m, 4 H), 1,39-1,50 (m, 1 H), 1,84-2,05 (m, 4 H), 2,33-2,44 (m, 2 H), 2,57 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 2,66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,10 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,62 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 4,94 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,44-6,89 (m, 3 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 428.

Ejemplo 28

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico

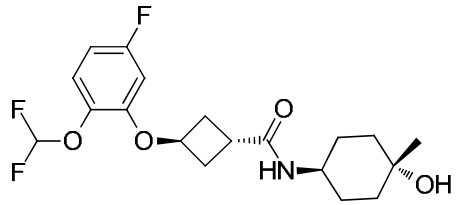


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (0,15 g, 0,54 mmol), 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Compuesto intermedio 20) (0,126 g, 0,597 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,49 ml, 0,82 mmol). La mezcla se agitó 17 horas, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta un pH de 8-9. La reacción se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se

filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10-50%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (190 mg, 67%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,14-1,37 (m, 7 H), 1,66 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 1,90 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 1,94-2,05 (m, 3 H), 2,31-2,47 (m, 2 H), 2,66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 4,94 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,63-6,72 (m, 2 H), 6,67 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 470.

Ejemplo 29

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (75 mg, 0,27 mmol), (*trans*)-4-amino-1-metilciclohexanol (39 mg, 0,30 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,25 ml, 0,42 mmol). La mezcla se agitó 17 horas, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta un pH de 8-9. La reacción se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido de salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptanos al 10-50%. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (54 mg, 51%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,23 (s, 3 H), 1,34-1,46 (m, 2 H), 1,50-1,60 (m, 2 H), 1,63-1,72 (m, 2 H), 1,80-1,92 (m, 2 H), 2,36-2,46 (m, 2 H), 2,59-2,70 (m, 2 H), 3,06-3,18 (m, 1 H), 3,70-3,82 (m, 1 H), 4,93 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,61-6,71 (m, 2 H), 6,66 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 388.

Ejemplo 30

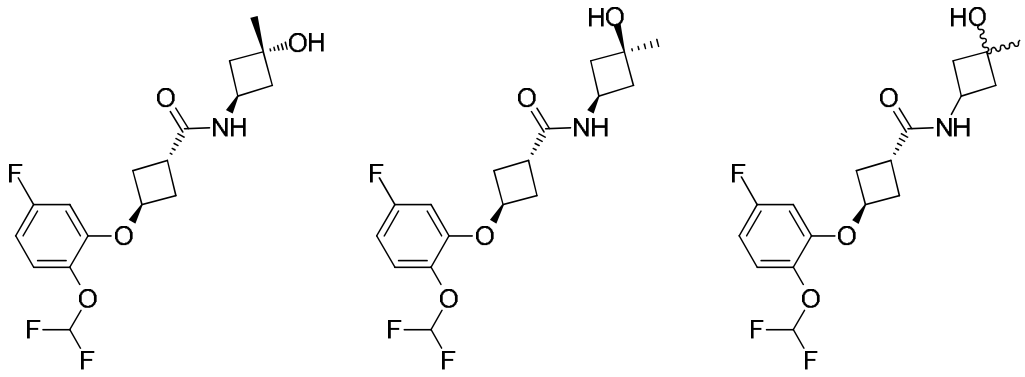
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida,

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida,

y

(trans)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(3-hidroxi-3-

metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida



El ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (0,05 g, 0,2 mmol) se disolvió en DMF (1,8 ml) seguido de la adición de *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) y HATU (0,083 g, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 min, y se añadió hidrocloruro del 3-amino-1-metilciclobutanol (Compuesto intermedio 21) (0,030 g, 0,22 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente 15 h antes de purificar por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de ACN:H_2O:NH_4OH al 0,1% al 20-95% para dar los compuestos del título (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida (9 mg, 11%), (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida (12 mg, 14%) y mezcla de (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida (40 mg, 55%).

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,43 (s, 3 H), 1,94-2,03 (m, 2 H), 2,36-2,48 (m, 2 H), 2,50-2,59 (m, 2 H), 2,74 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,91-3,00 (m, 1 H), 4,53 (sxt, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,96 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,55 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,46 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,61 (ddd, *J* = 9, 8, 3 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida

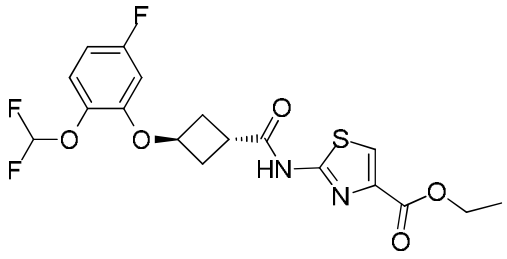
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,39 (s, 3 H), 2,00-2,09 (m, 2 H), 2,38-2,47 (m, 2 H), 2,52-2,58 (m, 2 H), 2,73 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,91-3,01 (m, 1 H), 4,02 (sxt, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,95 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,77 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,61 (ddd, *J* = 9, 8, 3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

(trans)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 1,34 (s, 3 H), 1,94-2,06 (m, 2 H), 2,37-2,44 (m, 4 H), 2,65 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,06-3,17 (m, 1 H), 3,89-3,98 (m, 1 H), 4,30-4,41 (m, 1 H), 4,89-4,97 (m, 1 H), 6,42 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 6,45-6,59 (m, 2 H), 7,13 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

Ejemplo 31

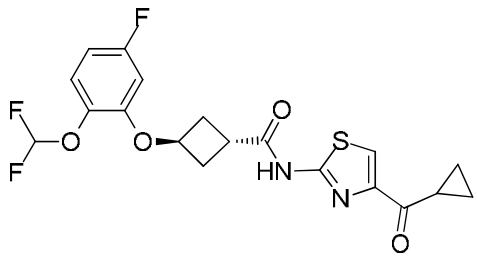
2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución en DMF (8 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (200 mg, 0,73 mmol) se añadió HATU (330 mg, 0,87 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (15 mg, 0,87 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (70 mg, 23%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,21-1,29 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,29-2,45 (m, 2 H), 2,68-2,77 (m, 2 H), 3,23-3,33 (m, 1 H), 4,25 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,82-4,91 (m, 1 H), 6,70-6,80 (m, 2 H), 7,03 (t, *J* = 72 Hz, 1 H), 7,12-7,20 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 431.

Ejemplo 32

(*trans*)-*N*-(4-(Ciclopropanecarbonil)tiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida

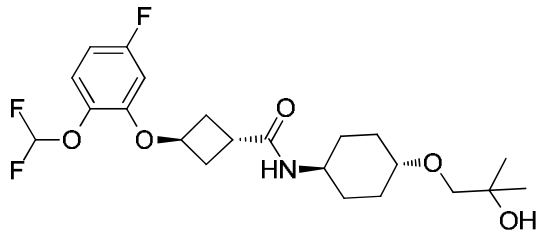


A la 2-((*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)-*N*-

metoxi-*N*-metiltiazol-4-carboxamida (Compuesto intermedio 22) (15 mg, 0,03 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió una disolución bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en 2-metilTHF (0,034 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (10 mg, 73%). (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,10-1,21 (m, 2 H), 1,21-1,58 (m, 2 H), 2,30-2,41 (m, 2 H), 2,66-2,77 (m, 2 H), 2,89-2,94 (m, 1 H), 3,35-3,41 (m, 1 H), 4,94-4,97 (m, 1 H), 6,76-6,80 (m, 1 H), 6,81-6,89 (m, 1 H), 7,05 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 427.

Ejemplo 33

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

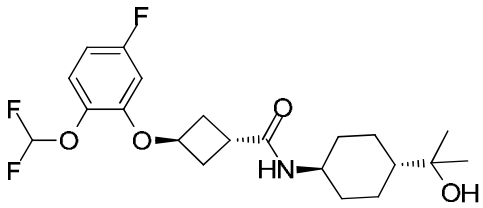


A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (80 mg, 0,29 mmol) se añadió HATU (147 mg, 0,39 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,96 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 23) (60 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (104 mg, 73%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,05 (s, 6 H), 1,12-1,31 (m, 4 H), 1,79 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 1,95 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 2,11-2,36 (m, 2 H), 2,54-2,64 (m, 1 H), 3,01 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,15 (s, 2 H), 3,16-3,22 (m, 1 H), 3,54 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 4,87 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,68-6,93 (m, 2 H), 7,02 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,17-7,29 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

Ejemplo 34

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-

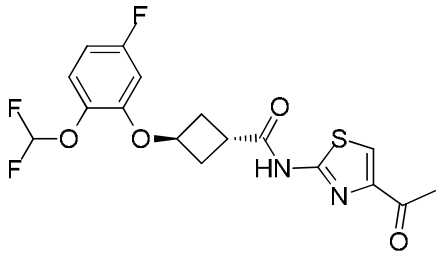
il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico ácido (Compuesto intermedio 4) (80 mg, 0,29 mmol) se añadió HATU (147 mg, 0,39 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,96 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (50 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (69 mg, 52%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,02 (s, 6 H), 1,03-1,10 (m, 5 H), 1,72-1,93 (m, 4 H), 2,24 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,56 (ddd, *J* = 13, 7, 6 Hz, 2 H), 2,91-3,07 (m, 1 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 4,88 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,71-6,81 (m, 2 H), 7,02 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,13-7,36 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416.

Ejemplo 35

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida

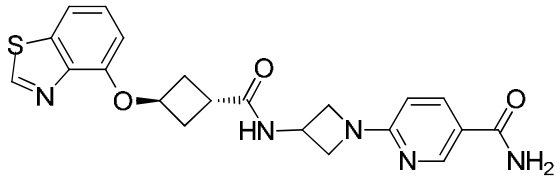


A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 4) (80 mg, 0,29 mmol) se añadió HATU (132 mg, 0,35 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,87 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (45 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (50 mg, 41%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ

2,25-2,44 (m, 2 H), 2,74 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,36-3,49 (m, 1 H), 4,91 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,65-6,71 (m, 1 H), 6,72-6,88 (m, 1 H), 7,03 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,15-7,21 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 36

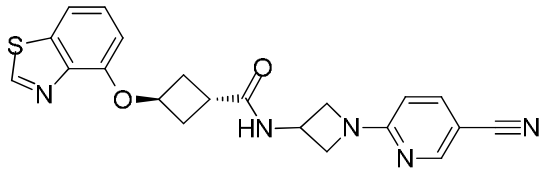
6-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)nicotinamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (20 mg, 0,08 mmol), dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)nicotinamida (Compuesto intermedio 24) (21 mg, 0,08 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (102 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó 15 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (21 mg, 62%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,25-2,46 (m, 2 H), 2,61-2,78 (m, 2 H), 3,02-3,15 (m, 1 H), 3,84 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,29 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,58-4,76 (m, 1 H), 5,07 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,16 (s ancho, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (s ancho, 1 H), 7,96 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,60 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 424.

Ejemplo 37

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

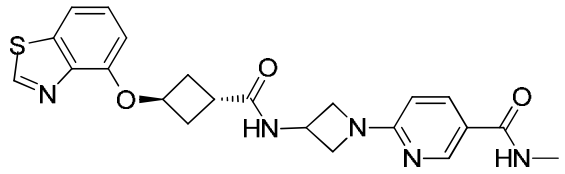


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (20 mg, 0,08 mmol), dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)nicotinamida (Compuesto intermedio 24) (21 mg, 0,08 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (102 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó 3 h, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (16 mg, 49%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,51-2,66 (m, 2 H), 2,79

(qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3,25 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,46 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,80 (tt, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 5,17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

Ejemplo 38

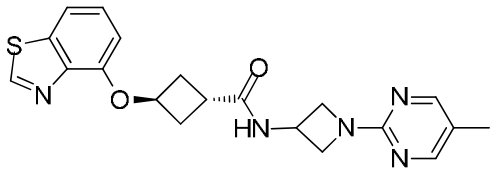
6-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)-*N*-metilnicotinamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (30 mg, 0,12 mmol), dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)-*N*-metilnicotinamida (Compuesto intermedio 26) (34 mg, 0,12 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (153 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó 20 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (41 mg, 78%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,34-2,45 (m, 2 H), 2,68 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,75 (d, *J* = 5 Hz, 3 H), 3,11 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,84 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,29 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,60-4,77 (m, 1 H), 5,07 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,93 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 438.

Ejemplo 39

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

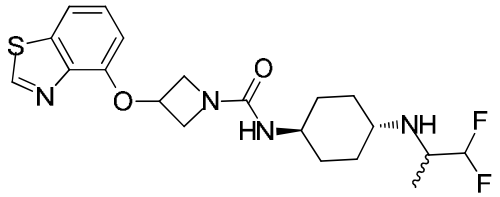


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (40 mg, 0,16 mmol), dihidrocloruro de la 1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 27) (46 mg, 0,19 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,56 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (204 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó 20 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,1 mg, 15,7%). RMN ^1H (400

MHz, $CDCl_3$) δ 2,15 (s, 3 H), 2,60-2,72 (m, 2 H), 2,87 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,04-3,19 (m, 1 H), 3,93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,49 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,82-4,96 (m, 1 H), 5,22 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,18 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

Ejemplo 40

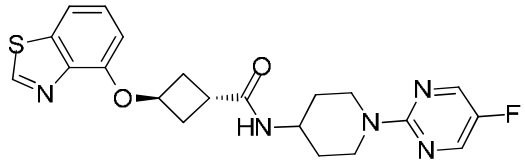
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida racémico



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (42 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente (*trans*)-*N*1-(1,1-difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 17) (40 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml). Después de una hora, se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol), y después de 3 h el disolvente se separó *a vacío*. Al residuo se añadió DMF (1 ml), después hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (43 mg, 0,21 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (31 mg, 35% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,07-1,36 (m, 7 H), 1,77-2,09 (m, 4 H), 2,60 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 2,97-3,19 (m, 1 H), 3,51 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,32-4,50 (m, 2 H), 5,17-5,36 (m,1 H), 5,68 (dt, *J* = 56, 4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

Ejemplo 41

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida

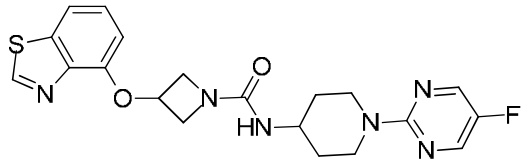


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (40 mg, 0,16 mmol), dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 29) (43 mg, 0,16 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (204 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó 30 min, se

inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (37 mg, 54%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 1,82 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,29-2,41 (m, 2 H), 2,55-2,69 (m, 2 H), 3,02-3,17 (m, 3 H), 3,84-3,93 (m, 1 H), 4,43 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 5,03-5,11 (m, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,47 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,44 (s, 2 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 428.

Ejemplo 42

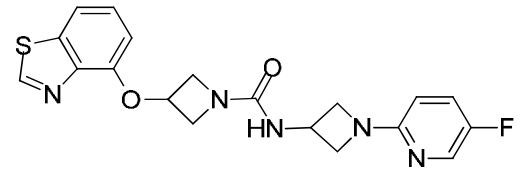
3-(Benzo[d]tiazol-7-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida



Al (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 30) (145 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (16 mg, 0,06 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol). La reacción se agitó 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (20 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,35-1,56 (m, 2 H), 1,92 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,00 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,80 (t, *J* = 11 Hz, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4,37-4,51 (m, 2 H), 4,67 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 5,29 (s ancho, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

Ejemplo 43

3-(Benzo[d]tiazol-7-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida

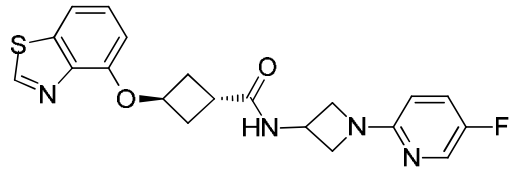


Al (1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 31) (19 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (16 mg, 0,06 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (22 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (21 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63-3,88 (m, 2 H), 4,22-4,29 (m, 2 H), 4,32 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,44 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,69-4,81 (m, 1 H),

4,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,27 (s ancho, 1 H), 6,26 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20-7,30 (m, 1 H), 7,33-7,43 (m, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,01 (s ancho, 1 H), 8,95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 44

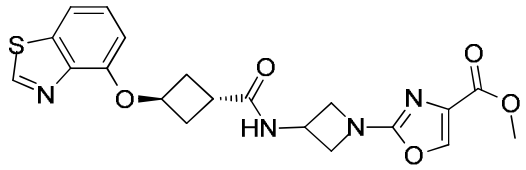
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (18 mg, 0,072 mmol), 1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 31B) (12 mg, 0,072 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,1 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (91 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó 10 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de una espuma (21 mg, 73%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,44-2,66 (m, 2 H), 2,71-2,81 (m, 2 H), 3,15-3,30 (m, 1 H), 3,75-3,97 (m, 2 H), 4,32 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,69-4,80 (m, 1 H), 5,10-5,29 (m, 1 H), 6,33-6,57 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,48 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,94 (s ancho, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 399.

Ejemplo 45

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de metilo

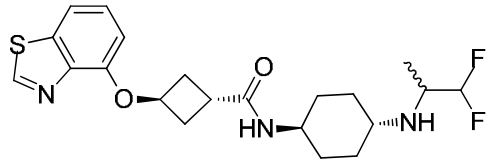


Al hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 32) (100 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadió 2-clorooxazol-4-carboxilato de metilo (45 mg, 0,28 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 125 °C durante 2 h, se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-20% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (46 mg, 40%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,48-2,65 (m, 2 H), 2,70-2,84 (m, 2 H), 3,24 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,07 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,74-4,82 (m, 1 H), 5,05-5,24 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz,

1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

Ejemplo 46

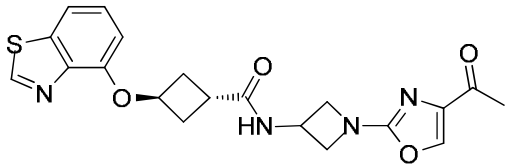
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol), (*trans*)-*N*1-(1,1-difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 17) (39 mg, 0,20 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (255 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (54 mg, 64%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,14 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 1,17-1,39 (m, 4 H), 1,89-2,04 (m, 4 H), 2,50-2,59 (m, 2 H), 2,59-2,67 (m, 1 H), 2,74 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,08 (ddd, *J* = 10, 7, 3 Hz, 1 H), 3,16 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,67 (ddd, *J* = 11, 7, 4 Hz, 1 H), 5,12-5,20 (m, 1 H), 5,71 (t, *J* = 56 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 424.

Ejemplo 47

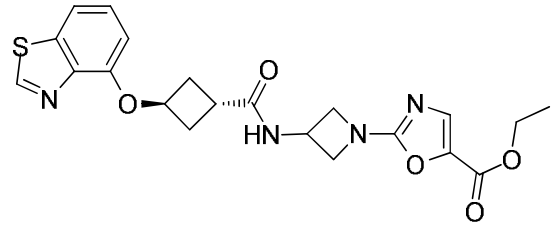
(*trans*)-*N*-(1-(4-Acetiloxazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida



El 2-(3-((*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 45) (40 mg, 0,09 mmol) se agitó en THF (3,5 ml), y se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,07 ml, 0,2 mmol) en éter dietílico. La reacción se agitó 1 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en HPLC semi-prep para dar el compuesto del título (3,5 mg, 9%). RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 2,41 (s, 3 H), 2,54-2,64 (m, 2 H), 2,72-2,80 (m, 2 H), 3,16-3,29 (m, 1 H), 3,98-4,13 (m, 2 H), 4,47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,75-4,81 (m, 1 H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

Ejemplo 48

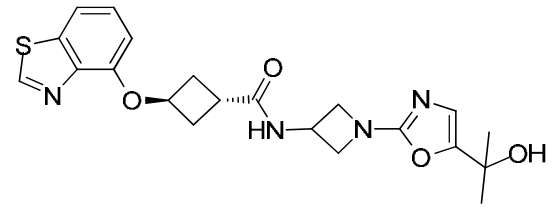
2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-5-carboxilato de etilo



Al hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 32) (100 mg, 0,27 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadió 2-clorooxazol-5-carboxilato de etilo (56 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 125 °C durante 2 h, se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM al 5%-20% para dar el compuesto del título (96 mg, 82%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,35 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,49-2,66 (m, 2 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 3,18-3,29 (m, 1 H), 4,14 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,14 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,32 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,54 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 5,11-5,21 (m, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,53-7,72 (m, 2 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443.

Ejemplo 49

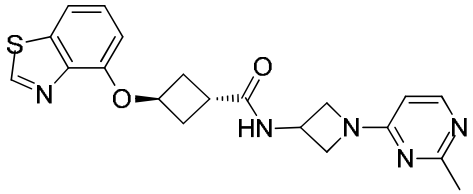
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



El 2-(3-((*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 48) (40 mg, 0,09 mmol) se agitó en THF (2 ml) a 0 °C, y se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,07 ml, 0,2 mmol) en éter dietílico. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 1 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (6 mg, 15%). RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 1,52 (s, 6 H), 2,47-2,66 (m, 2 H), 2,69-2,86 (m, 2 H), 3,16-3,29 (m, 1 H), 3,94-4,07 (m, 2 H), 4,42 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,74-4,83 (m, 1 H), 5,17 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-H_2O = 411.

Ejemplo 50

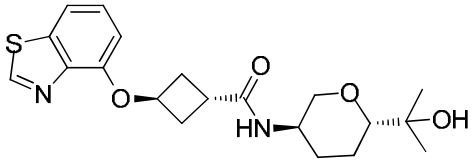
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (35 mg, 0,14 mmol), 1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 33) (23 mg, 0,14 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (179 mg, 0,28 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (39 mg, 70%). RMN ^1H (CD_3OD) δ 2,45 (s, 3 H), 2,49-2,66 (m, 2 H), 2,79 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,25 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,45 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,79 (tt, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 5,17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,27 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

Ejemplo 51

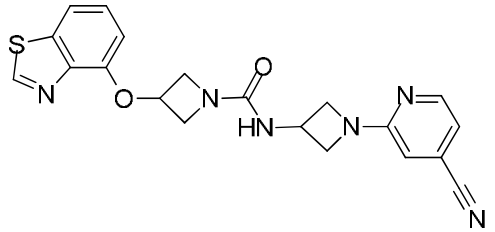
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (40 mg, 0,16 mmol), 2-((*trans*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 34) (26 mg, 0,16 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (204 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (36 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 1,42-1,59 (m, 2 H), 1,78-1,88 (m, 1 H), 1,99-2,11 (m, 1 H), 2,47-2,61 (m, 2 H), 2,69-2,78 (m, 2 H), 3,00-3,23 (m, 3 H), 3,71-3,91 (m, 1 H), 3,96-4,15 (m, 1 H), 5,11-5,20 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 391.

Ejemplo 52

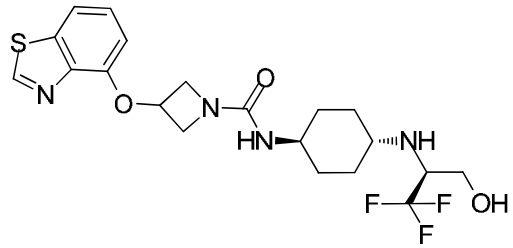
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (12 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente 2-(3-aminoazetidin-1-il)isonicotinonitrilo (Compuesto intermedio 35) (10 mg, 0,06 mmol). Después de 3 h, se añadieron *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) y el hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (16 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó 3 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (6 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,26 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,34-4,51 (m, 4 H), 4,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,73-4,88 (m, 1 H), 5,14-5,36 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,54-7,72 (m, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5 Hz,1 H), 8,95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

Ejemplo 53

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

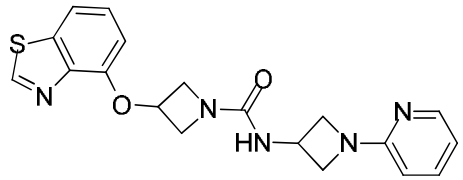


A una disolución agitada de trifosgeno (9,6 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de (*S*)-2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (Compuesto intermedio 15) (24 mg, 0,11 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) en DCM (1,5 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (30 mg, 0,11 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la mezcla se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (12 mg, 24%), en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09-1,21 (m, 4 H), 1,96-2,07 (m, 4 H), 2,60-2,72 (m, 1 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 3,44-3,52 (m, 1

H), 3,52-3,66 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,95 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,19 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,32-4,40 (m, 2 H), 5,14-5,30 (m, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 459.

Ejemplo 54

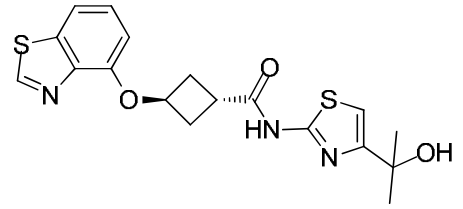
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (21 mg, 0,070 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de dihidrocloruro de la 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 37) (50 mg, 0,23 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol) en DCM (1,5 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (65 mg, 0,23 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (46 mg, 52%), en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,76 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,24 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,34 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,42 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,81-4,89 (m, 1 H), 5,18-5,28 (m, 1 H), 6,27 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,57-6,63 (m, 1 H), 6,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,39-7,48 (m, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 55

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

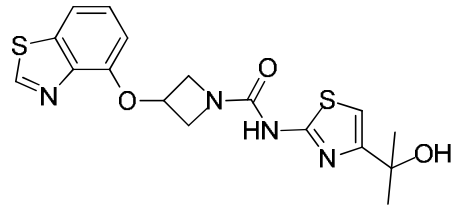


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol), sal del ácido trifluoroacético del 2-(2-aminotiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 38) (55 mg, 0,20 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (255 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó 1 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del

título en forma de un sólido blanco (33 mg, 42%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,53 (s, 6 H), 2,61-2,69 (m, 2 H), 2,80-2,96 (m, 2 H), 3,39-3,53 (m, 1 H), 5,18-5,25 (m, 1 H), 6,74-7,00 (m, 2 H), 7,39-7,44 (m, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 56

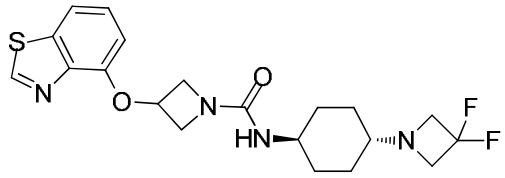
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (120 mg, 0,60 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió lentamente la sal del ácido trifluoroacético del 2-(2-aminotiazol-4-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 38) (136 mg, 0,50 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2 mmol) . Después de 30 min, se añadieron THF (10 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2 mmol) y el hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (133 mg, 0,5 mmol). La reacción se agitó 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El sólido resultante se trituró con DCM y se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,5 mg, 5,6%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (s, 6 H), 4,11-4,36 (m, 2 H), 4,52-4,69 (m, 2 H), 5,24-5,44 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,84-6,97 (m, 1 H), 7,34-7,49 (m, 1 H), 7,64-7,87 (m, 1 H), 9,20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 391.

Ejemplo 57

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

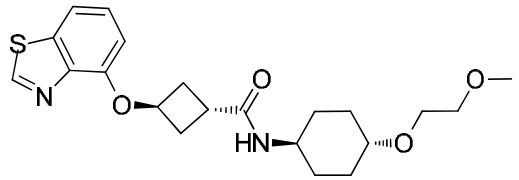


A una disolución agitada de trifosgeno (31 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de (*trans*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 14) (68 mg, 0,36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) en DCM (1 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (100 mg, 0,36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1

mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (38 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,99-1,32 (m, 4 H), 1,76 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 1,99-2,08 (m, 3 H), 3,43-3,69 (m, 5 H), 3,93 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,38 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5,17-5,25 (m, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,41 (m, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

Ejemplo 58

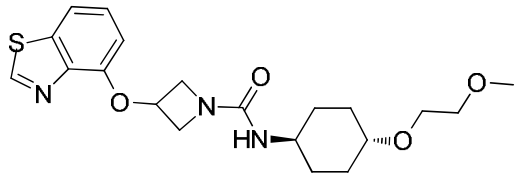
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol), (*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 39) (42 mg, 0,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (255 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó 1 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el producto parcialmente puro que se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos al 10-70% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (59 mg, 73% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94-1,17 (m, 2 H), 1,25-1,46 (m, 2 H), 1,87-2,09 (m, 4 H), 2,48-2,61 (m, 2 H), 2,67-2,76 (m, 2 H), 2,85-2,97 (m, 1 H), 3,11-3,24 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,41-3,48 (m, 2 H), 3,50-3,59 (m, 2 H), 3,64-3,83 (m, 1 H), 5,06-5,15 (m, 1 H), 5,28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

Ejemplo 59

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

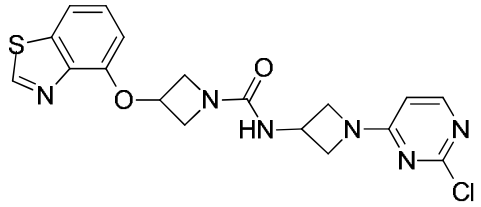


A una disolución agitada de trifosgeno (26 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una mezcla de (*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 39) (50 mg, 0,29 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota

a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (80 mg, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,9 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (68 mg, 59%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05-1,19 (m, 2 H), 1,31-1,47 (m, 2 H), 1,88-2,16 (m, 4 H), 3,16-3,30 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,46-3,54 (m, 2 H), 3,56-3,65 (m, 3 H), 3,92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,15-4,20 (m, 2 H), 4,34-4,40 (m, 2 H), 5,14-5,28 (m, 1 H), 6,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

Ejemplo 60

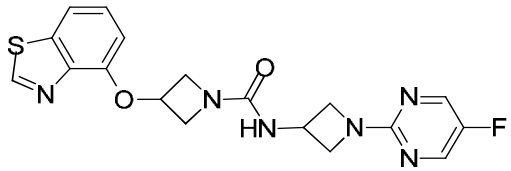
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente una suspensión de dihidrocloruro de la 1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 7) (75 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (80 mg, 0,58 mmol) en THF (2 ml). Después de 2 h, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol) y el hidrocloruro de la 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (60 mg, 0,29 mmol) en DCM. La reacción se agitó 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (55 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,25 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,36-4,50 (m, 4 H), 4,73-4,81 (m, 1 H), 5,18-5,28 (m, 1 H), 5,31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,03 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 6 Hz, 1 H, 8,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 61

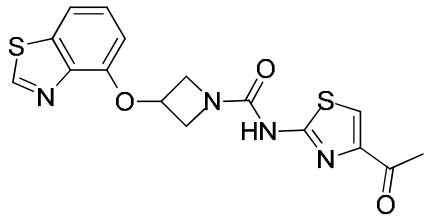
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (40 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente una mezcla de dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 9) (40 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 2 h, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) y el hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (34 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó 2,5 h, se concentró, se recogió en MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (24 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,92-4,01 (m, 2 H), 4,10-4,19 (m, 2 H), 4,31-4,40 (m, 2 H), 4,42-4,51 (m, 2 H), 4,56-4,68 (m,1 H), 5,20-5,40 (m, 1 H), 6,75-6,96 (m, 1 H), 7,32-7,53 (m, 1 H), 7,61-7,81 (m, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 62

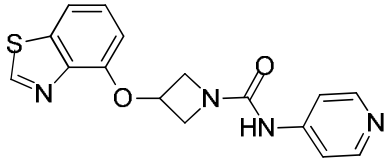
***N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamida**



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (102 mg, 0,51 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente una suspensión de 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (60 mg, 0,42 mmol) y carbonato sódico (1,03 g, 9,71 mmol) en THF (1 ml). Después de 3 h, la reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en DCM (1 ml). Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,3 mmol) y el hidrocloruro de la 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (118 mg, 0,42 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (7 mg, 4% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,56 (s, 3 H), 4,41 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,58-4,65 (m, 2 H), 5,33-5,42 (m, 1 H), 6,70-6,77 (m, 1 H), 7,35-7,44 (m, 1 H), 7,63-7,68 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 375.

Ejemplo 63

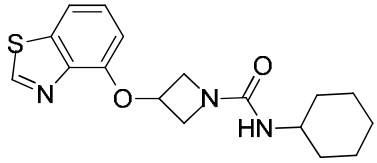
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida



Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (25 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) y 4-isocianatopiridina (14 mg, 0,12 mmol). Después de 18 h, la reacción se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar producto parcialmente puro, que se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos al 10-80%para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 34% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,24 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,57 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5,27-5,35 (m, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,44 (m, 1 H), 7,55 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327.

Ejemplo 64

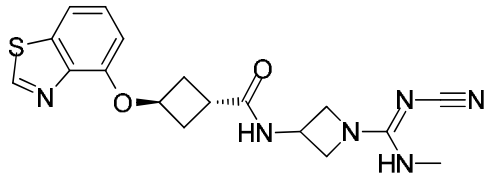
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-ciclohexilazetidina-1-carboxamida



Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (25 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) e isocianatociclohexano (15 mg, 0,12 mmol). Después de 0,5 h, la reacción se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg, 77% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,99-1,45 (m, 5 H), 1,56-1,98 (m, 5 H), 3,47 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4,08 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,41 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 5,16-5,43 (m, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39-7,44 (m, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 332.

Ejemplo 65

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-((E)-*N'*-ciano-*N*-metilcarbamimidoil)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

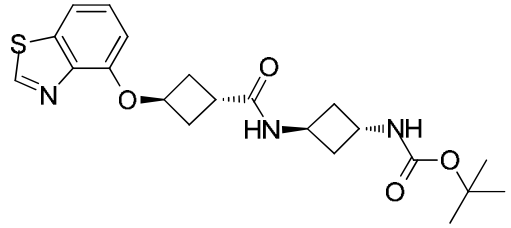


Al hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 32) (70 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) en EtOH (15 ml), se añadió (E)-*N'*-ciano-*N*-metilcarbamimidotioato de etilo (24 mg, 0,19 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 3 h, después a 160 °C durante 5 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH

como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg, 10% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,52-2,61 (m, 2 H), 2,70-2,84 (m, 5 H), 3,19-3,27 (m, 1 H), 4,06-4,17 (m, 2 H), 4,51-4,59 (m, 2 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) pico a 0,45 min.

Ejemplo 66

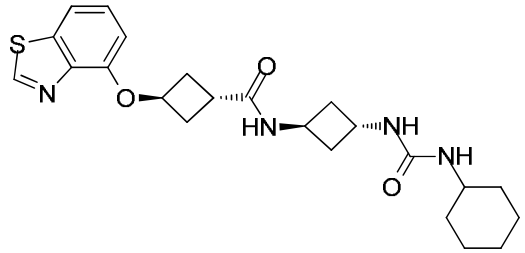
((trans)-3-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,60 mmol), hidrocloruro del ((*trans*)-3-aminociclobutil)carbamato de *terc*-butilo (174 mg, 0,78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (766 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó 30 min, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (191 mg, 76% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (s, 9 H), 2,13-2,41 (m, 4 H), 2,51-2,69 (m, 2 H), 2,74-2,85 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 1 H), 4,14-4,26 (m, 1 H), 4,39-4,46 (m, 1 H), 4,74-4,83 (m, 1 H), 5,16-5,24 (m, 1 H), 5,67-5,76 (m, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

Ejemplo 67

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-3-(3-ciclohexilureido)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida

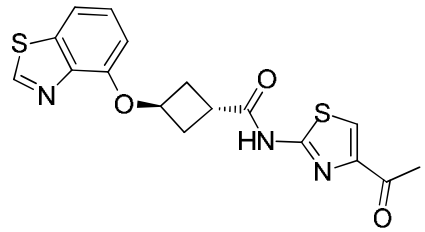


Al hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-((*trans*)-3-aminociclobutil)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 40) (60 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) e isocianatociclohexano (19 mg,

0,15 mmol). Después de 0,5 h, la reacción se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 46% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,06-1,25 (m, 4 H), 1,27-1,44 (m, 2 H), 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,67-1,78 (m, 2 H), 1,79-1,90 (m, 2 H), 2,15-2,37 (m, 3 H), 2,49-2,59 (m, 2 H), 2,68-2,78 (m, 2 H), 3,11-3,23 (m, 1 H), 3,40-3,52 (m, 1 H), 4,16-4,25 (m, 1 H), 4,26-4,35 (m, 1 H), 5,09-5,16 (m, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443.

Ejemplo 68

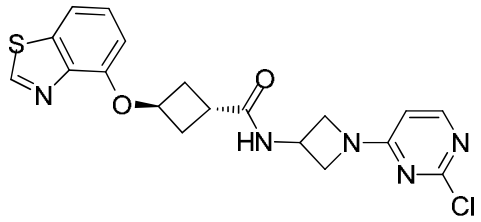
(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (3,48 g, 13,2 mmol) en THF (40 ml) y agua (15 ml) se añadió hidróxido de litio (0,790 g, 33,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, los disolventes se separaron a vacío y el residuo resultante se trituró con éter dando la sal de litio en forma de un sólido blanco. A una parte de la sal de litio (70 mg, 0,27 mmol), 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (39 mg, 0,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol) en DMF (2 ml) se añadió, gota a gota, T3P (50% en acetato de etilo) (348 mg, 0,55 mmol). La reacción se agitó 18 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar producto parcialmente puro, que se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos al 10-70% para dar el compuesto del título (10 mg, 10% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,57 (s, 3 H), 2,61-2,78 (m, 2 H), 2,83-3,00 (m, 2 H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 5,14-5,22 (m, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,43 (m, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

Ejemplo 69

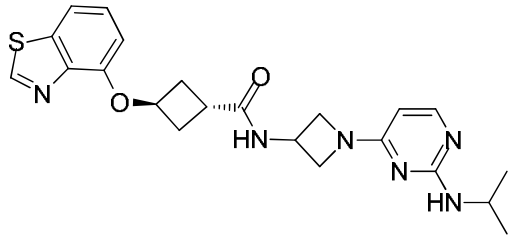
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (75 mg, 0,30 mmol), dihidrocloruro de la 1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 7) (42 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,9 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (383 mg, 0,60 mmol). La reacción se agitó 1 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (101 mg, 81% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,67 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,84 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,06-3,14 (m, 1 H), 3,94-4,01 (m, 2 H), 4,44-4,54 (m, 2 H), 4,81-4,90 (m, 1 H), 5,19-5,25 (m, 1 H), 6,04-6,11 (m, 2 H), 6,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32-7,38 (m, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416, 418 (patrón de Cl).

Ejemplo 70

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en acetonitrilo (2,5 ml) de (*trans*)- 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 69) (21 mg, 0,05 mmol) se añadió propan-2-amina (38 mg, 0,64 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 135 °C durante 3 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg, 18% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2,51-2,61 (m, 2 H), 2,76 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 3,88 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 3,97-4,11 (m, 1 H), 4,30-4,38 (m, 2 H), 4,65-4,76 (m, 1 H), 5,11-5,20 (m, 1 H), 5,67 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,41 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 439.

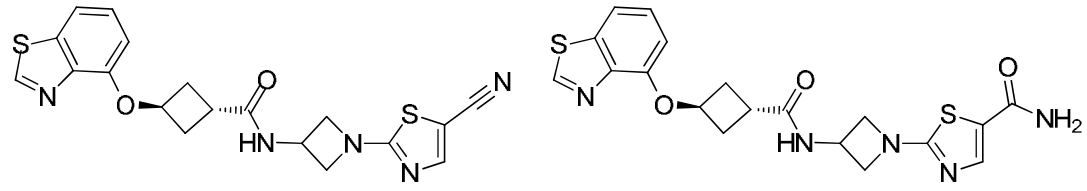
Ejemplo 71

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-

il)ciclobutanocarboxamida,

y

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (100 mg, 0,40 mmol), dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carbonitrilo (Compuesto intermedio 5) (102 mg, 0,40 mmol), dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida (Compuesto intermedio 5) (109 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (522 mg, 0,80 mmol). La reacción se agitó 20 min, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar la (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida en forma de un sólido blanco (31 mg, 19% de rendimiento) y la 2-(3-((*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida en forma de un sólido blanco (13 mg, 8% de rendimiento).

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

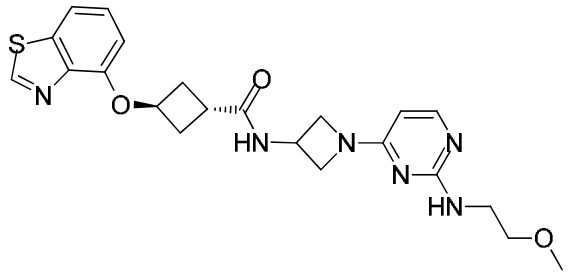
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,63-2,70 (m, 2 H), 2,78-2,89 (m, 2 H), 3,04-3,19 (m, 1 H), 4,06 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,48-4,55 (m, 2 H), 4,90-5,02 (m, 1 H), 5,15-5,23 (m, 1 H), 6,06 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 412.

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,53-2,64 (m, 2 H), 2,72-2,86 (m, 2 H), 3,21-3,27 (m, 1 H), 4,03 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4,39-4,49 (m, 2 H), 4,78-4,84 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38-7,46 (m, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 430.

Ejemplo 72

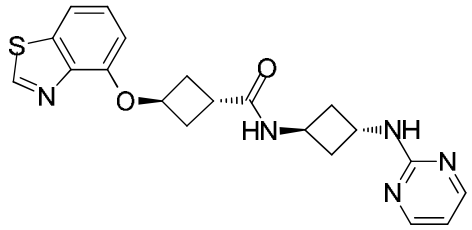
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en acetonitrilo (2,5 ml) de (*trans*)- 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 69) (21 mg, 0,05 mmol) se añadió 2-metoxietanamina (38 mg, 0,51 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 2 h. Se añadió amina adicional (20 eq), y la reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 5 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19 mg, 83% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,56-2,72 (m, 2 H), 2,83 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,02-3,16 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,50-3,62 (m, 4 H), 3,80 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,30-4,31 (m, 2 H), 4,79-4,90 (m, 1 H), 5,08-5,15 (m, 1 H), 5,19-5,23 (m, 1 H), 5,57 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,21 (s ancho, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32-7,38 (m, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 455.

Ejemplo 73

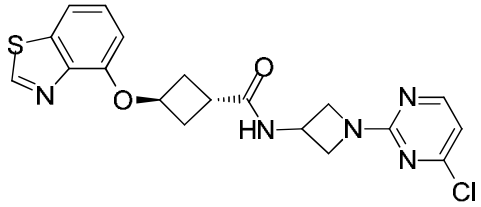
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida



Al hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-((*trans*)-3-aminociclobutil)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 40) (40 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) y 2-cloropirimidina (18 mg, 0,15 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 5 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 54% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,36-2,44 (m, 4 H), 2,57-2,70 (m, 2 H), 2,79-2,86 (m, 2 H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 4,46-4,56 (m, 2 H), 5,16-5,24 (m, 1 H), 5,44-5,51 (m, 1 H), 5,81 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,56 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

Ejemplo 74

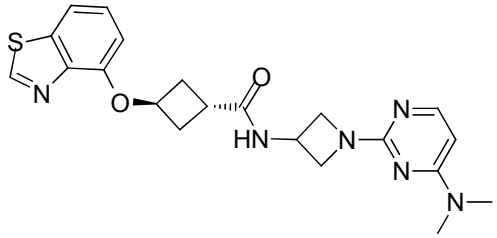
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (30 mg, 0,12 mmol), hidrocloruro de la 1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 8) (27 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (153 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó 1 h, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 68% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60-2,70 (m, 2 H), 2,80-2,88 (m, 2 H), 3,06-3,14 (m,1 H), 3,98 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,49-4,58 (m, 2 H), 4,77-4,91 (m, 1 H), 5,16-5,26 (m, 1 H), 5,92 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416, 418 (patrón de Cl).

Ejemplo 75

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

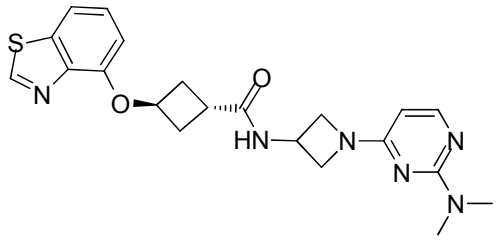


A una disolución en acetonitrilo (1 ml) de (*trans*)- 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 74) (10 mg, 0,02 mmol) se añadió dimetilamina (0,12 ml, 0,24 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 2 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 74% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55-2,69 (m, 2 H), 2,84 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,03 (s, 6 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,40-4,48 (m, 2 H), 4,74-4,81 (m, 1 H), 5,16-5,24 (m, 1 H), 5,84 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,12 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J*

= 8 Hz, 1 H), 7,31-7,35 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

Ejemplo 76

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



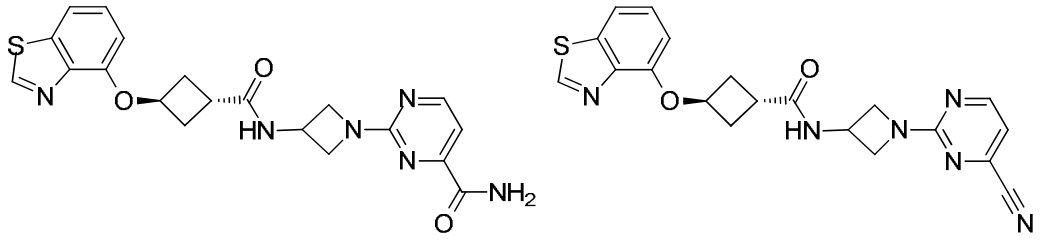
A una disolución en acetonitrilo (2,5 ml) de (*trans*)- 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 69) (25 mg, 0,06 mmol) se añadió dimetilamina (0,3 ml, 0,6 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 2 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 70% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59-2,70 (m, 2 H), 2,84 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 2,98-3,22 (m, 7 H), 4,31-4,39 m, 2 H), 4,81-4,89 (m, 1 H), 5,19-5,23 (m, 1 H), 5,50 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,29-7,36 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

Ejemplo 77

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida,

y

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (130 mg, 0,52 mmol), dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida (Compuesto intermedio 6) (139 mg, 0,52 mmol), dihidrocloruro de la 2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidina-

4-carbonitrilo (Compuesto intermedio 6) (129 mg, 0,52 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,6 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (664 mg, 1,04 mmol). La reacción se agitó 20 min, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar la 2-(3-((trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (110 mg, 50% de rendimiento) y (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida en forma de un sólido blanco (58 mg, 27% de rendimiento).

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida

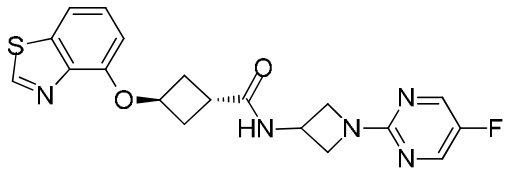
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,34-2,45 (m, 2 H), 2,63-2,70 (m, 2 H), 3,04-3,15 (m, 1 H), 3,94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,34-4,41 (m, 2 H), 4,61-4,69 (m, 1 H), 5,04-5,14 (m, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,35-7,42 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74-7,85 (m, 1 H), 7,94-8,04 (m, 1 H), 8,56 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,45 (m, 2 H), 2,62-2,77 (m, 2 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 3,94 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,31-4,38 (m, 2 H), 4,61-4,71 (m, 1 H), 5,03-5,11 (m, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz,1 H), 7,22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,53-8,73 (m, 2 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

Ejemplo 78

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

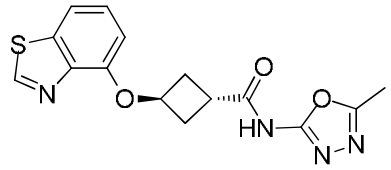


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (20 mg, 0,08 mmol), dihidrobromuro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 9) (27 mg, 0,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (102 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó 18 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg, 9% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59-2,70 (m, 2 H), 2,85 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz,

2 H), 3,05-3,14 (m, 1 H), 3,93 (dd, *J* = 10, 5,0 Hz, 2 H), 4,45-4,54 (m, 2 H), 4,84-4,91 (m, 1 H), 5,16-5,25 (m, 1 H), 5,97 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,22 (s, 2 H), 8,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 79

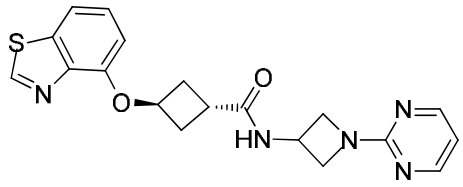
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



Se disolvió el ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y HATU (92 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (20 mg, 0,20 mmol). Después de 2 h, la reacción se inactivó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 44% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,54 (s, 3 H), 2,73-2,84 (s, 2 H), 2,89-2,96 (m,2 H), 3,51-3,63 (m, 1 H), 5,19-5,27 (m, 1 H), 6,75-6,80 (m, 1 H), 7,34-7,38 (s, 1 H), 7,50-7,56 (m, 1 H), 8,96 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 331.

Ejemplo 80

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

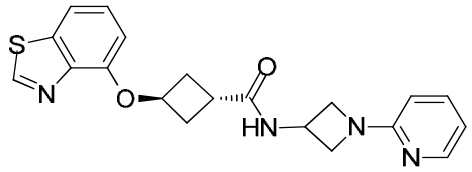


A una disolución en NMP (2 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 32) (22 mg, 0,07 mmol) se añadió 2-cloropirimidina (10 mg, 0,08 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 145 °C durante 2,5 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (17 mg, 70% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60-2,70 (m, 2 H), 2,85 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,05-3,20 (m, 1 H), 3,99 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,46-4,55 (m, 2 H), 4,86-4,95 (m, 1 H), 5,18-5,26 (m, 1 H), 6,10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 8,34 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8,91

(s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 81

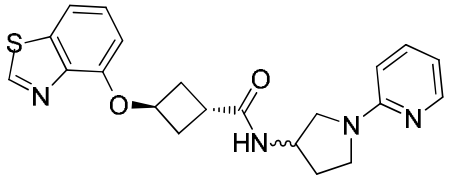
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



Se disolvió el ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol) en DMF (8 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y HATU (92 mg, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 41) (30 mg, 0,20 mmol). Después de 1 h, la reacción se inactivó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49 mg, 64% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2,58-2,72 (m, 2 H), 2,78-2,88 (m, 2 H), 3,06-3,14 (m, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,36-4,42 (m, 2 H), 4,86-4,94 (m, 1 H), 5,16-5,24 (m, 1 H), 6,13 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,64 (dd, *J* = 7, 6 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,43-7,50 (m, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

Ejemplo 82

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico

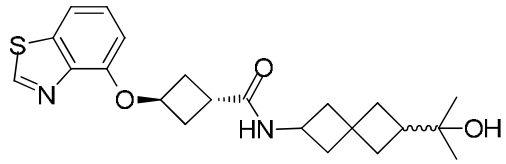


A una disolución en NMP (1 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 42) (30 mg, 0,09 mmol) se añadió 2-fluoropiridina (25 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,3 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h, después a 150 °C durante 2 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 mg, 6% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,97-2,10 (m, 1 H), 2,24-2,38 (m, 1 H), 2,47-2,63 (m, 2 H), 2,68-2,84 (m, 2 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 3,30-3,47 (m, 1 H), 3,45-3,66 (m, 2 H), 3,71-3,78 (m, 1 H), 4,45-4,61 (m, 1 H), 5,10-5,24 (m, 1 H), 6,45-6,54 (m, 1 H), 6,56-6,63 (m, 1 H), 6,82-6,92

(m, 1 H), 7,33-7,43 (m, 1 H), 7,49-7,55 (m, 1 H), 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,96-8,07 (m, 1 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

Ejemplo 83

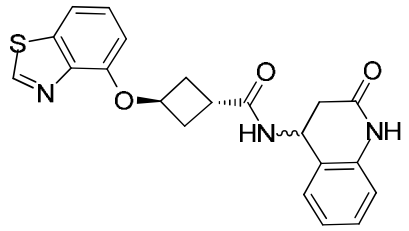
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida racémico



Se disolvió el ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min y se añadió 2-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 43) (41 mg, 0,24 mmol). Después de 2 h, la reacción se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 19% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,03-1,09 (m, 6 H), 1,71-2,07 (m, 6 H), 2,15-2,38 (m, 2 H), 2,49-2,68 (m, 2 H), 2,76-2,88 (m, 2 H), 2,93-3,02 (m, 1 H), 4,23-4,39 (m, 1 H), 5,14-5,23 (m, 1 H), 5,52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 84

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida racémico

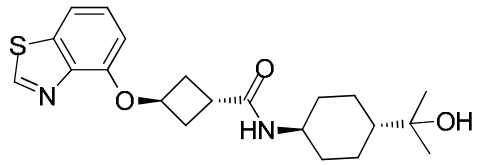


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (114 mg, 0,30 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió hidrocloruro de la 4-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (48 mg, 0,24 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (13 mg, 17% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,56-2,67 (m, 2 H), 2,78-2,86 (m, 2 H), 2,89 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 3,02 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,22 (quin,

J = 7 Hz, 1 H), 5,32-5,42 (m, 1 H), 5,90 (s ancho, 1 H), 6,76-6,82 (m, 2 H), 7,04-7,10 (m, 1 H), 7,20-7,29 (m, 1 H), 7,30-7,39 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,23 (s ancho, 1 H), 8,90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

Ejemplo 85

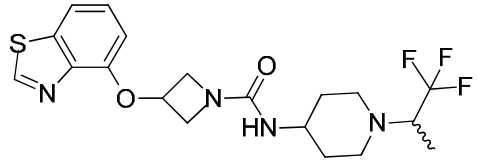
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (32,1 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (2,80 g, 11,2 mmol), 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (2,12 g, 13,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,90 ml, 28,1 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (14,3 g, 22,5 mmol). La reacción se agitó 1 h, se diluyó con agua y precipitó un sólido blanco, que se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (3X), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo, junto con el producto sólido previamente recogido, se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH 3:1 en hexanos al 10%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (3,88 g, 89%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,15 (s, 6 H), 1,16-1,30 (m, 5 H), 1,89-1,94 (m, 2 H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 2,49-2,59 (m, 2 H), 2,70-2,73 (m, 2 H), 3,11-3,24 (m, 1 H), 3,55-3,69 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,42 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

Ejemplo 86

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida racémico

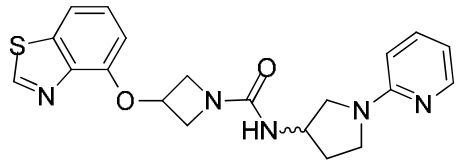


Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (15 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) y (1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 44) (21 mg, 0,06 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos al 10-75% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 60% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,15 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,37 (dt, *J* = 11, 6 Hz, 2 H), 1,70 (s ancho, 2 H), 2,30-2,48 (m, 2 H), 2,84 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,38-3,54 (m, 1 H), 3,84 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,23-4,35 (m, 2 H), 5,22 (s ancho, 1 H), 6,25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

Ejemplo 87

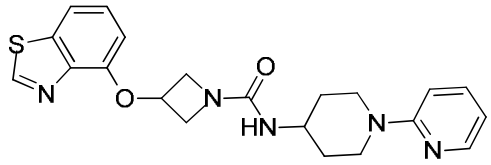
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)azetidina-1-carboxamida racémico



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (45 mg, 0,22 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente una mezcla de 1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-amina (35 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) en DCM (2 ml). Después de 30 min, la mezcla se dejó calentar a t.a. Después de 3 h, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) y el hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos al 10-100% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (46 mg, 54% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,81-1,93 (m, 1 H), 2,14 (dd, *J* = 13, 6 Hz, 1 H), 3,14-3,25 (m, 1 H), 3,37-3,67 (m, 3 H), 3,89 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 4,17-4,39 (m, 3 H), 5,24 (s ancho, 1 H), 6,41 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,48-6,57 (m, 1 H), 6,64 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,35-7,54 (m, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

Ejemplo 88

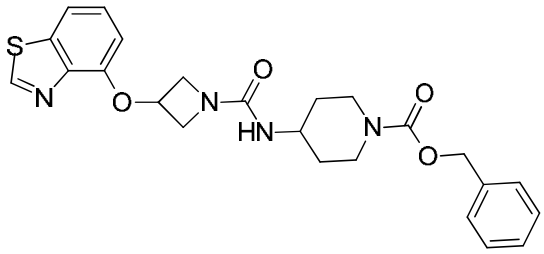
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (45 mg, 0,22 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente una mezcla de 1-(piridin-2-il)piperidin-4-amina (40 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) en DCM (2 ml). Después de 30 min, la reacción se dejó calentar a t.a. Después de 3 h, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) y el hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos al 5-100% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (43 mg, 47% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,30-1,45 (m, 2 H), 1,71-1,83 (m, 2 H), 2,87 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,68 (s ancho, 1 H), 3,81-3,91 (m, 2 H), 4,18-4,38 (m, 4 H), 5,23 (s ancho, 1 H), 6,28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,53-6,64 (m, 1 H), 6,80-6,91 (m, 2 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,10 (s ancho, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

Ejemplo 89

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo

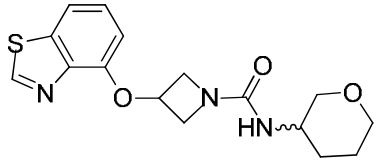


Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (75 mg, 0,31 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,97 mmol) y 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Compuesto intermedio 45) (125 mg, 0,31 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un al gradiente de EtOAc:EtOH 3:1 en hexanos 5-75% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (98

mg, 68% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,22-1,36 (m, 2 H), 1,68-1,80 (m, 2 H), 2,91 (s ancho, 2 H), 3,59 (s ancho, 1 H), 3,85 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 3,95 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 4,25-4,37 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 5,23 (s ancho, 1 H), 6,29 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,28-7,45 (m, 5 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 467.

Ejemplo 90

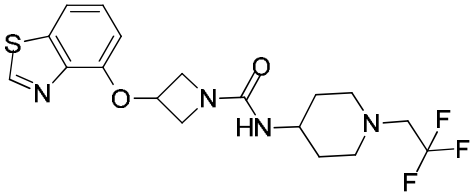
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida racémico



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (42 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió lentamente una mezcla de tetrahidro-2H-piran-3-amina (20 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) en DCM (2 ml). Después de 15 min, la mezcla se dejó calentar a t.a. Después de 3 h, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) y el hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se cargaron en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,5 mg, 13% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,34-1,56 (m, 2 H), 1,61-1,69 (m, 1 H), 1,78-1,87 (m, 1 H), 3,01 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 3,45-3,55 (m, 1 H), 3,71 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 3,86 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,26-4,36 (m, 2 H), 5,23 (s ancho, 1 H), 6,24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 334.

Ejemplo 91

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida

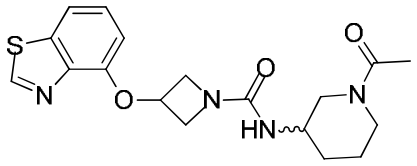


Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (55 mg, 0,23 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,72 mmol) y

(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 46) (80 mg, 0,23 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se cargaron en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32 mg, 35% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,37-1,48 (m, 2 H) 1,69 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,36 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,88 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 3,13 (q, *J* = 10 Hz, 2 H), 3,33-3,43 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4,24-4,36 (m, 2 H), 5,23 (s ancho, 1 H), 6,23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 415.

Ejemplo 92

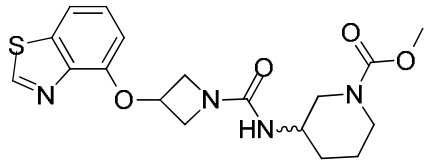
***N*-(1-Acetilpiperidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamida racémico**



Al hidrocloruro de la 1-(3-aminopiperidin-1-il)etanona (Compuesto intermedio 48) (50 mg, 0,28 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 47) (40 mg, 0,11 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h, se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se cargaron en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (6 mg, 14% de rendimiento). El análisis de RMN mostró una mezcla de rotámeros. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,22-1,32 (m, 1 H), 1,35-1,49 (m, 1 H), 1,62-1,72 (m, 1 H), 1,79-1,86 (m, 1 H), 1,95 (s, 1,5 H), 1,99 (s, 1,5 H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 2,85-2,93 (m, 1 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 3,64-3,74 (m, 1 H), 3,82-3,89 (m, 2 H), 3,93-4,00 (m, 1 H), 4,26-4,38 (m, 2 H), 5,19-5,26 (m, 1 H), 6,31 (d, *J* = 12 Hz, 0,5 H), 6,41 (d, *J* = 12 Hz, 0,5 H), 6,85 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 375.

Ejemplo 93

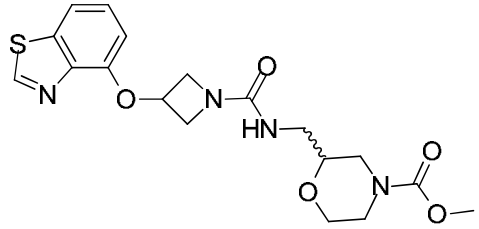
3-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de metilo racémico



Al hidrocloruro del 3-aminopiperidina-1-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 49) (80 mg, 0,41 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) y 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 47) (50 mg, 0,14 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 66 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (14 mg, 27% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,31-1,39 (m, 2 H), 1,62-1,71 (m, 1 H), 1,75-1,82 (m, 1 H), 2,55-2,67 (m, 2 H), 2,70-2,79 (m, 1 H), 3,34-3,45 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,73-3,81 (m, 1 H), 3,82-3,90 (m, 2 H), 4,28-4,35 (m, 2 H), 5,19-5,26 (m, 1 H), 6,34 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 391.

Ejemplo 94

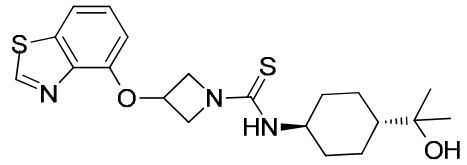
2-((3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de metilo racémico



A una disolución de 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(morfolin-2-ilmetil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto intermedio 50) (18 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trietilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (0,01 ml, 0,1 mmol). Después de 18 h, la reacción se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 39% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,52-2,65 (m, 1 H), 2,82-2,96 (m, 1 H), 2,99-3,14 (m, 2 H), 3,30-3,39 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,69-3,74 (m, 1 H), 3,78-3,89 (m, 4 H), 4,28-4,36 (m, 2 H), 5,20-5,27 (m, 1 H), 6,63 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 407.

Ejemplo 95

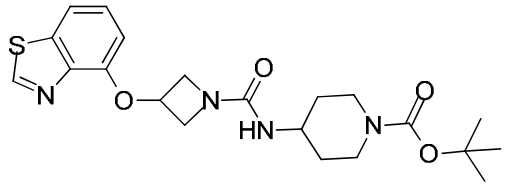
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil) azetidina-1-carbotioamida



A una disolución agitada de 2-((*trans*)-4-isotiocyanatociclohexil)propan-2-ol (Compuesto intermedio 51) (51 mg, 0,256 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (0,04 ml, 0,3 mmol) seguido de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (60 mg, 0,25 mmol). Después de 18 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 10%-75%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (23 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,02 (s, 6 H), 1,04-1,25 (m, 5 H), 1,76-1,84 (m, 2 H), 1,86-1,93 (m, 2 H), 3,87-3,95 (m, 1 H), 3,95-4,02 (m, 2 H), 4,44-4,49 (m, 2 H), 5,23-5,28 (m, 1 H), 6,89 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

Ejemplo 96

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

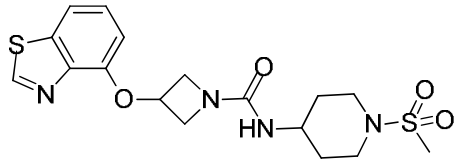


Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (145 mg, 0,597 mmol) en DCM (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol) y 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 52) (237 mg, 0,649 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos de 0% a 75% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (195 mg, 75% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,20-1,29 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,65-1,72 (m, 2 H), 2,71-2,82 (m, 2 H), 3,52-3,59 (m, 1 H), 3,82-3,90 (m, 4 H), 4,28-4,32 (m, 2 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 6,28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*

= 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 433.

Ejemplo 97

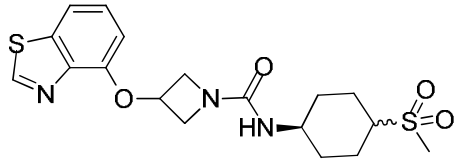
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución de 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida (Compuesto intermedio 53) (30 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trietilamina (0,04 ml, 0,3 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,02 ml, 0,2 mmol). Después de 1 h, el disolvente se separó a presión reducida, y el material que quedaba se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de HCl 0,5 N. La capa acuosa se extrajo más con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se cargaron en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 27% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,36-1,49 (m, 2 H), 1,78-1,86 (m, 2 H), 2,72-2,82 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,45-3,56 (m, 3 H), 3,82-3,88 (m, 2 H), 4,29-4,35 (m, 2 H), 5,19-5,26 (m, 1 H), 6,37 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 411.

Ejemplo 98

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(metilsulfonil)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

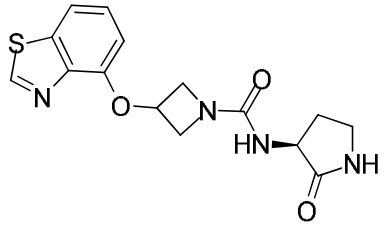


Al hidrocloruro de la 4-(metilsulfonil)ciclohexanamina (50 mg, 0,23 mmol) en NMP (0,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) y 3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 47) (40 mg, 0,11 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h, y se añadieron hidrocloruro de la 4-(metilsulfonil)ciclohexanamina (50 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) adicionales. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 h, se disolvió en MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido beige (16 mg, 35% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,42-1,55 (m, 2 H), 1,73-1,85 (m, 6 H), 2,89 (s, 3 H), 2,98-3,07 (m, 1 H), 3,62-3,69 (m, 1

H), 3,81-3,89 (m, 2 H), 4,29-4,36 (m, 2 H), 5,17-5,23 (m, 1 H), 6,21 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 410.

Ejemplo 99

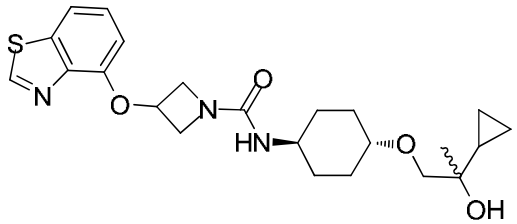
(S)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-oxopirrolidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de (S)-3-aminopirrolidin-2-ona (22 mg, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 5 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla del hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se concentró, se diluyó con MeOH (4 ml) y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 45%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,73-1,88 (m, 1 H), 2,18-2,27 (m, 1 H), 3,09-3,17 (m, 2 H), 3,81-3,89 (m, 2 H), 4,11-4,19 (m, 1 H), 4,28-4,35 (m, 2 H), 5,19-5,26 (m, 1 H), 6,67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (s ancho, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 333.

Ejemplo 100

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida racémico

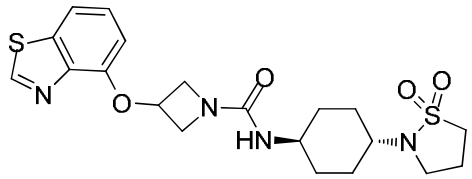


A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-ciclopropilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 12) (38 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla del hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (40 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-

diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se concentró, se diluyó con MeOH (4 ml) y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24 mg, 32%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,07 - 0,21 (m, 2 H), 0,22 - 0,35 (m, 2 H), 0,78 - 0,90 (m, 1 H), 1,03 (s, 3 H), 1,13 - 1,21 (m, 4 H), 1,75 (s ancho, 2 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 3,12 - 3,22 (m, 3 H), 3,81 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 3,85 (s, 1 H), 4,27 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,15 - 5,23 (m, 1 H), 6,17 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

Ejemplo 101

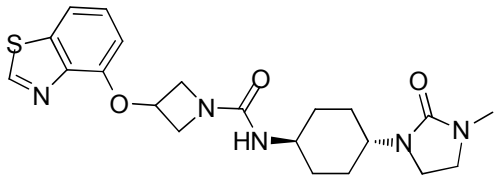
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 1,1-dióxido de 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)isotiazolidina (Compuesto intermedio 54) (40 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (2 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (44 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se concentró, se diluyó con MeOH (4 ml) y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 53%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,18-1,30 (m, 2 H), 1,44-1,58 (m, 2 H), 1,71-1,83 (m, 4 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 3,18-3,21 (m, 5 H), 3,26-3,38 (m, 1 H), 3,78-3,83 (m, 2 H), 4,23-4,30 (m, 2 H), 5,15-5,22 (m, 1 H), 6,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

Ejemplo 102

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

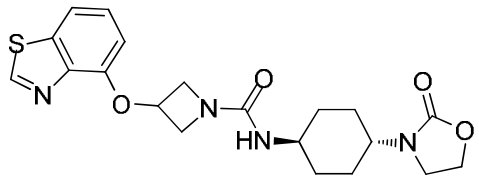


A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió

gota a gota una mezcla de 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)-3-metilimidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio 55) (41 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (2 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se concentró, se diluyó con MeOH (4 ml) y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49 mg, 55%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,18-1,31 (m, 2 H), 1,41-1,58 (m, 4 H), 1,77-1,85 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 3,14-3,22 (m, 4 H), 3,28-3,37 (m, 1 H), 3,38-3,49 (m, 1 H), 3,80-3,86 (m, 2 H), 4,25-4,32 (m, 2 H), 5,19-5,24 (m, 1 H), 6,24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 430.

Ejemplo 103

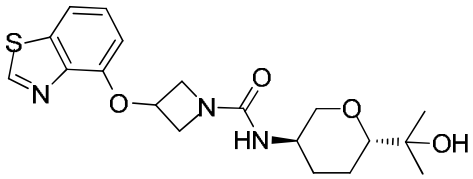
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-(*trans*-4-aminociclohexil)oxazolidin-2-ona (Compuesto intermedio 56) (38 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (2 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se concentró, se diluyó con MeOH (4 ml) y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 50%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,19-1,31 (m, 2 H), 1,45-1,58 (m, 2 H), 1,59-1,68 (m, 2 H), 1,77-1,85 (m, 2 H), 3,31-3,41 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 2 H), 3,79-3,85 (m, 2 H), 4,18-4,24 (m, 2 H), 4,25-4,32 (m, 2 H), 5,17-5,22 (m, 1 H), 6,23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 104

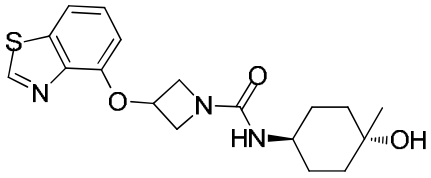
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida racémico



A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 2-((*trans*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 34) (35 mg, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (2 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa de HCl 0,5 N. La capa acuosa se extrajo más con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) hexanos al 10%-100%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 mg, 51%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,99 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,23-1,42 (m, 2 H), 1,69-1,75 (m, 1 H), 1,81-1,87 (m, 1 H), 2,85-2,96 (m, 2 H), 3,36-3,47 (m, 1 H), 3,77-3,86 (m, 3 H), 4,17 (s, 1 H), 4,26-4,31 (m, 2 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 6,20 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

Ejemplo 105

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)azetidina-1-carboxamida

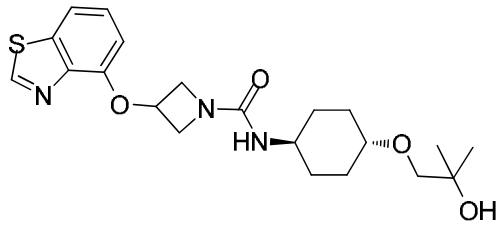


A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol (Compuesto intermedio 57) (30 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (2 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa de HCl 0,5 N. La capa acuosa se extrajo más con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se

concentraron y se purificaron se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 10%-100%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,08 (s, 3 H), 1,20-1,39 (m, 4 H), 1,44-1,52 (m, 2 H), 1,59-1,67 (m, 2 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 2 H), 4,19 (s, 1 H), 4,25-4,30 (m, 2 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 6,10 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

Ejemplo 106

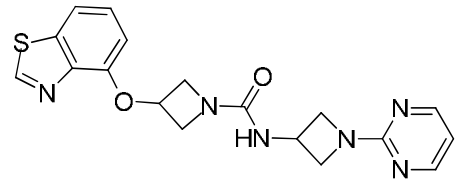
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una mezcla de 1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 23) (40 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, la reacción se repartió entre DCM y disolución acuosa de HCl 0,5 N. La capa acuosa se extrajo más con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-75%, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 mg, 47%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,01 (s, 6 H), 1,11-1,22 (m, 4 H), 1,71-1,78 (m, 2 H), 1,89-1,95 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 3,11-3,18 (m, 1 H), 3,28-3,35 (m, 1 H), 3,79-3,84 (m, 2 H), 4,18 (s, 1 H), 4,23-4,29 (m, 2 H), 5,16-5,22 (m, 1 H), 6,17 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 420.

Ejemplo 107

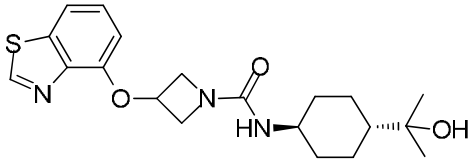
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una mezcla de dihidrocloruro de la 1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 58) (60 mg, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales, y después una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol) en DCM (1 ml) se añadió en una porción. Después de 18 h, el disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se diluyó con MeOH (4 ml) y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 56%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,81-3,89 (m, 4 H), 4,17-4,23 (m, 2 H), 4,29-4,36 (m, 2 H), 4,46-4,55 (m, 1 H), 5,18-5,25 (m, 1 H), 6,63 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

Ejemplo 108

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

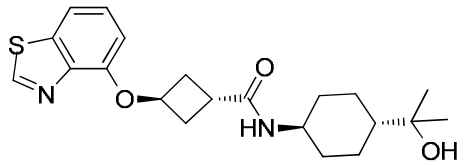


A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (4,85 g, 20,0 mmol) en DCM (100 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (11,0 ml, 63,0 mmol) seguido de ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (6,50 g, 20,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 10%-75%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (5,36 g, 69%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,97-1,02 (m, 6 H), 1,06-1,22 (m, 4 H), 1,79 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 3,23-3,32 (m, 1 H), 3,45 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 3,83

(dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 4,24-4,33 (m, 2 H), 5,22 (s ancho, 1 H), 6,18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 109

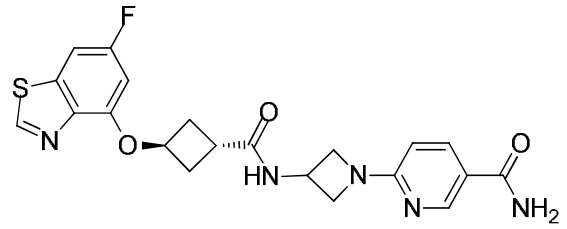
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



El ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (200 mg, 0,80 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,4 mmol) y HATU (366 mg, 0,963 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 min, y se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (139 mg, 0,883 mmol). Después de 18 h, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (4X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 0%-65%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (44 mg, 14%) en forma de una espuma marrón. RMN ^{1}H (CD_3SOCD_3) δ 1,00 (s, 6 H), 1,01-1,18 (m, 5 H), 1,73-1,88 (m, 4 H), 2,29-2,37 (m, 2 H), 2,57-2,65 (m, 2 H), 2,98-3,07 (m, 1 H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 5,02-5,09 (m, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,66-7,74 (m, 2 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389.

Ejemplo 110

6-(3-((*trans*)-3-(6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)nicotinamida

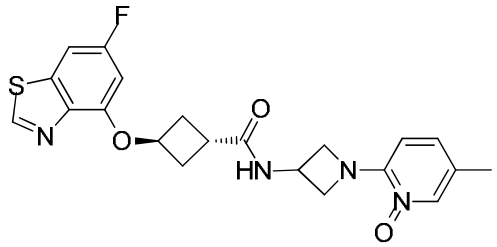


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (30 mg, 0,11 mmol), dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)nicotinamida (Compuesto intermedio 24) (30 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (143 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó

con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (33 mg, 67%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,60 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,81 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,99 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,45 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,77-4,85 (m, 1 H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 442.

Ejemplo 111

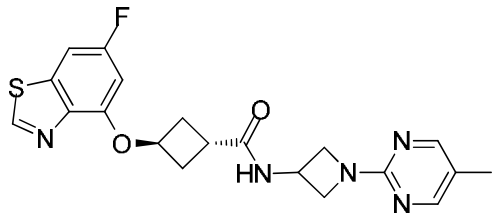
1-Óxido de la 2-(3-((*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)-5-metilpiridina



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (25 mg, 0,094 mmol), hidrocloruro del 1-óxido de 2-(3-aminoazetidin-1-il)-5-metilpiridina (Compuesto intermedio 60) (25 mg, 0,12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (119 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (14 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,24 (s, 3 H), 2,52-2,65 (m, 2 H), 2,80 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,25 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,12 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4,62 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,67-4,80 (m, 1 H), 5,15 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,74 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 9, 1 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429.

Ejemplo 112

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

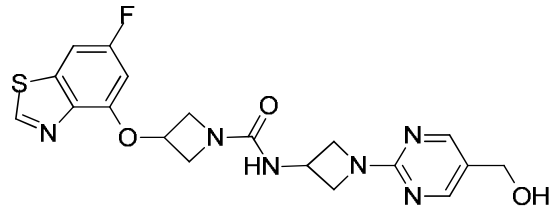


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), dihidrocloruro

de la 1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 27) (43 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (27 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,16 (s, 3 H), 2,56-2,75 (m, 2 H), 2,82-2,96 (m, 2 H), 3,06-3,19 (m, 1 H), 3,94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,44-4,57 (m, 2 H), 4,81-4,98 (m, 1 H), 5,15-5,25 (m, 1 H), 6,09 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,52-6,65 (m, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,84-8,94 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

Ejemplo 113

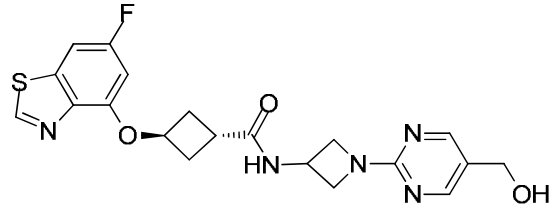
3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (38 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro del (2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidin-5-il)metanol (Compuesto intermedio 62) (34 mg, 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) en DCM (1 ml). Después de una hora, la mezcla se calentó a t.a., y se concentró después de otra hora. Al residuo se añadió DMF (1 ml), después hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (40 mg, 0,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (19 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,02 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 4,14 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,41 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,45-4,54 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,60-4,75 (m, 1 H), 5,23-5,40 (m, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,34 (s, 2 H), 9,17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 431.

Ejemplo 114

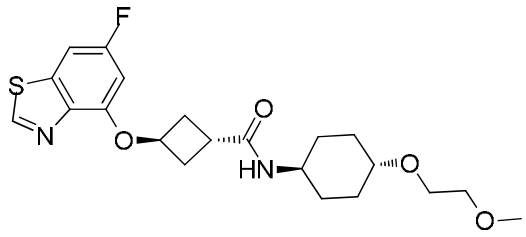
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (25 mg, 0,094 mmol), dihidrocloruro del (2-(3-aminoazetidin-1-il)pirimidin-5-il)metanol (Compuesto intermedio 62) (46 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (119 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (42 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,45-2,65 (m, 2 H), 2,80 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,41-4,51 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 4,65-4,82 (m, 1 H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,36 (s, 2 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 430.

Ejemplo 115

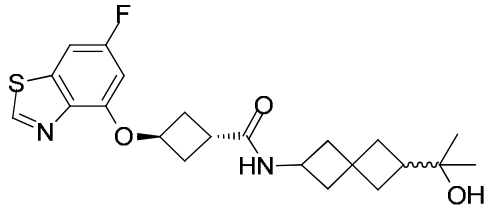
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), (*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexanamina (Compuesto intermedio 39) (26 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (39 mg, 62%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-1,28 (m, 2 H), 1,33-1,54 (m, 2 H), 1,97-2,21 (m, 4 H), 2,50-2,70 (m, 2 H), 2,76-2,89 (m, 2 H), 2,93-3,08 (m, 1 H), 3,28 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,51-3,58 (m, 2 H), 3,60-3,67 (m, 2 H), 3,73-3,91 (m, 1 H), 5,13-5,21 (m, 1 H), 5,31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

Ejemplo 116

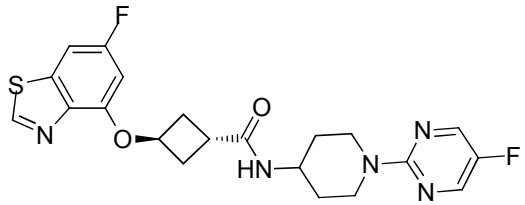
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (31 mg, 0,12 mmol), 2-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 43) (20 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (148 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (39 mg, 80%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 (d, *J* = 5 Hz, 6 H), 1,61-2,08 (m, 6 H), 2,14-2,39 (m, 2 H), 2,48-2,65 (m, 3 H), 2,81 (d, *J* = 4 Hz, 2 H), 2,92-3,09 (m, 1 H), 4,16-4,40 (m, 1 H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,70 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 419.

Ejemplo 117

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida

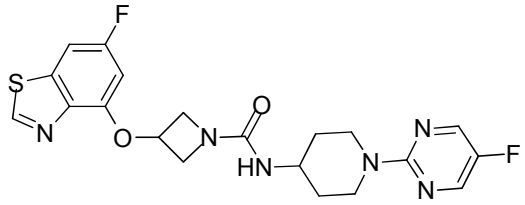


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,16 mmol), dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 29) (40 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (204 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (18,6 mg, 27,9%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,33-1,50 (m, 2 H), 1,93 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,44-2,62 (m, 2 H), 2,66-2,82 (m, 2 H), 3,08 (t, *J* = 13 Hz, 2 H), 3,14-3,24 (m, 1 H), 3,97 (t, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 5,15 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 2 H), 9,11 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 446.

Ejemplo 118

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-

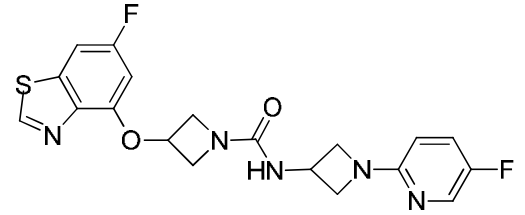
il)azetidina-1-carboxamida



Al (1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 30) (145 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (30 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (39 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó 3 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (22 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29-1,44 (m, 2 H), 2,04 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,96-3,11 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 1 H), 4,03 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,23 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,43 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,61 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 5,24 (s ancho, 1 H), 6,48 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 447.

Ejemplo 119

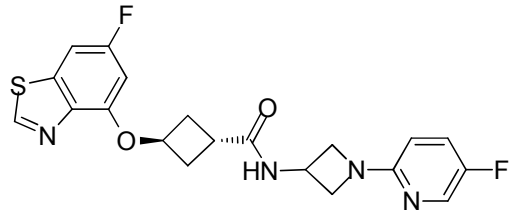
3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al (1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 31) (18 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (16 mg, 0,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (21 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (17 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77-3,84 (m, 2 H), 4,27 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,37 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,74-4,85 (m, 1 H), 5,28 (s ancho, 1 H), 6,26-6,38 (m, 1 H), 6,50 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,24-7,38 (m, 2 H), 8,03 (s ancho, 1 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

Ejemplo 120

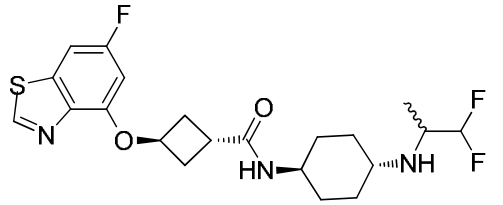
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), 1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 31B) (30 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó 10 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37 mg, 59%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60-2,72 (m, 2 H), 2,81-2,93 (m, 2 H), 3,05-3,18 (m, 1 H), 3,74-3,89 (m, 2 H), 4,31-4,45 (m, 2 H), 4,81-4,95 (m, 1 H), 5,14-5,24 (m, 1 H), 6,06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,21-7,30 (m, 2 H), 8,04 (s ancho, 1 H), 8,87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 121

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamida racémico

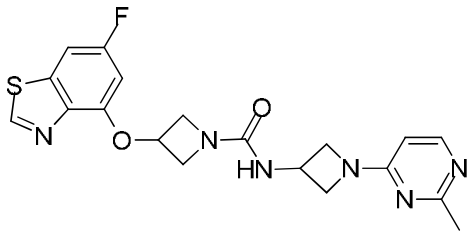


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (20 mg, 0,075 mmol), (*trans*)-*N*1-(1,1-difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 17) (14 mg, 0,075 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (95 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (27 mg, 80%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,14 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,19-1,35 (m, 4 H), 1,90-2,05 (m, 4 H), 2,47-2,59 (m, 2 H), 2,59-2,69 (m, 1 H), 2,70-2,81 (m, 2 H), 3,03-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,23 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 5,71 (t, *J* = 56 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 442.

Ejemplo 122

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-

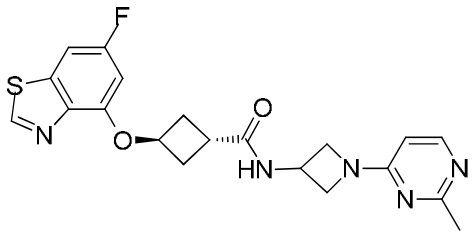
il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (59 mg, 0,29 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente 1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 33) (40 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de una hora, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. A esta mezcla se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (72 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, se concentró, se diluyó con MeOH, se concentró para reducir el volumen y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (19 mg, 19% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,44 (s, 3 H), 3,96-4,06 (m, 2 H), 4,15 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4,41 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,46-4,55 (m, 2 H), 4,69 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,33 (s ancho, 1 H), 6,25 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 415.

Ejemplo 123

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

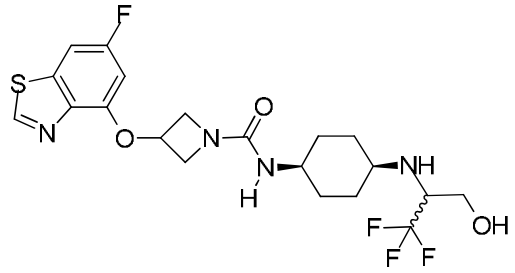


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (28 mg, 0,11 mmol), 1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 33) (17 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (133 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (31 mg, 72%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,45 (s, 3 H), 2,53-2,68 (m, 2 H), 2,74-2,85 (m, 2 H), 3,21-3,30 (m, 1 H), 3,92-4,03 (m, 2 H), 4,45 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,76-4,83 (m, 1 H), 5,16 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,26 (d, *J* = 6 Hz, 1

H), 6,75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,01-8,06 (m, 1 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

Ejemplo 124

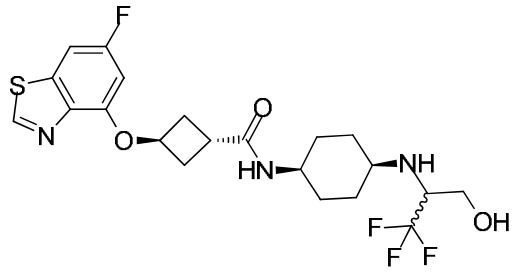
3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida racémico



A una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (35 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (46 mg, 0,35 mmol) seguido de ((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 63) (46 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó 18 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (37 mg, 66%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,07-1,23 (m, 2 H), 1,23-1,40 (m, 2 H), 1,89 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1,96-2,10 (m, 3 H), 2,61-2,72 (m, 1 H), 3,18-3,36 (m, 1 H), 3,40-3,52 (m, 1 H), 3,55-3,72 (m, 1 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,92-4,02 (m, 1 H), 4,19 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,27-4,44 (m, 2 H), 5,21 (s ancho, 1 H), 6,46 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 477.

Ejemplo 125

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico

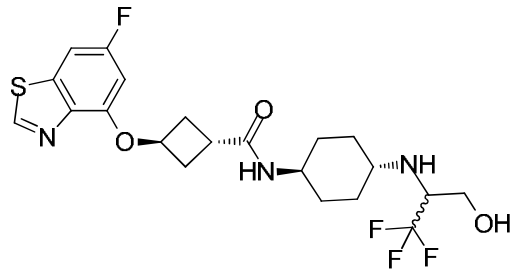


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (25 mg, 0,094 mmol), 2-(*cis*)-((4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (Compuesto intermedio 63D) (21 mg, 0,094 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (24 mg, 0,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (119 mg, 0,19 mmol). La reacción se agitó 30

min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (37 mg, 83%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,18-1,37 (m, 4 H), 1,86-2,12 (m, 4 H), 2,49-2,60 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 1 H), 2,71-2,82 (m, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 3,26-3,32 (m, 1 H), 3,58-3,73 (m, 2 H), 3,78 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 5,10-5,21 (m, 1 H), 6,74 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 476.

Ejemplo 126

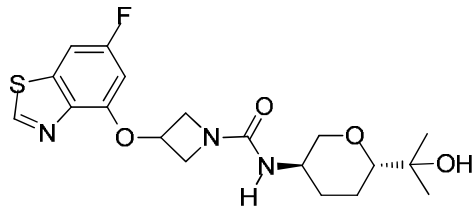
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)- 3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (22 mg, 0,082 mmol), dihidrocloruro del 2-(((*trans*)-4-aminociclohexil)amino)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (Compuesto intermedio 64) (19 mg, 0,082 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (105 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 46%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08-1,56 (m, 4 H), 2,02-2,23 (m, 4 H), 2,55-2,70 (m, 2 H), 2,75-2,83 (m, 3 H), 2,95-3,10 (m, 1 H), 3,33-3,40 (m, 1 H), 3,49-3,64 (m, 1 H), 3,77-3,90 (m, 2 H), 5,11-5,23 (m, 1 H), 6,59 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 476.

Ejemplo 127

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-N-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida racémico

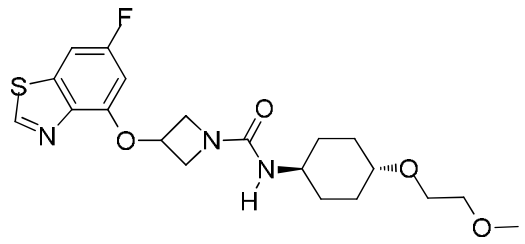


A una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (35 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (46 mg, 0,35 mmol) seguido de ((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-

il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 36) (38 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó 1 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (32 mg, 66%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,17 (d, *J* = 8 Hz, 6 H), 1,48 (t, *J* = 10 Hz, 2 H), 1,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 2,05 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 3,00-3,17 (m, 2 H), 3,57-3,74 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 2 H), 4,40-4,49 (m, 2 H), 5,25-5,34 (m, 1 H), 6,74 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

Ejemplo 128

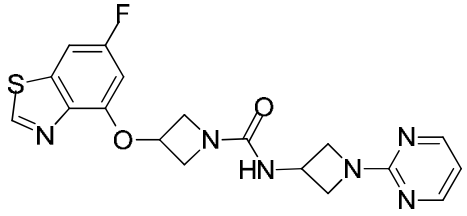
3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida



A una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (70 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (91 mg, 0,71 mmol) seguido de ((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 65) (80 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó 1 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (46 mg, 46%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,05-1,21 (m, 2 H), 1,31-1,50 (m, 2 H), 2,04 (d, *J* = 10 Hz, 4 H), 3,24 (ddd, *J* = 11, 7, 4 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,51-3,56 (m, 2 H), 3,57-3,70 (m, 3 H), 4,00 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,32-4,44 (m, 2 H), 5,16-5,24 (m, 1 H), 6,46 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 8,90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 424.

Ejemplo 129

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida

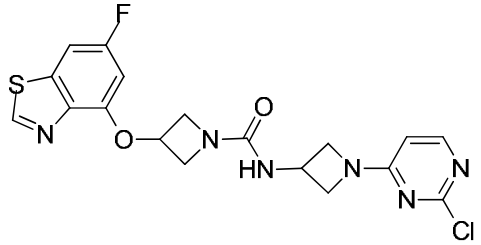


A una mezcla de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (35 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (46 mg, 0,35 mmol) seguido de (1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-

il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 66) (37 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó 1 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 62%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,97 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,27 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,44-4,60 (m, 4 H), 4,75-4,91 (m, 2 H), 5,21-5,30 (m, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 10, 2 Hz,1 H), 6,59 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 130

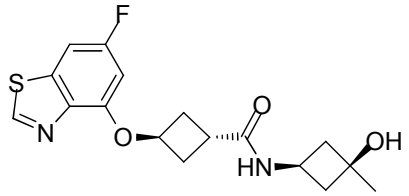
***N*-(1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)azetidina-1-carboxamida**



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (77 mg, 0,38 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 7) (70 mg, 0,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol) en DCM (1,5 ml). Después de 2 h, se añadieron hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (71 mg, 0,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol). La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 30 min, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (42 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,25 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,36-4,52 (m, 4 H), 4,71-4,82 (m, 1 H), 4,87 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,25 (s ancho, 1 H), 6,07 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 435, 437 (patrón de Cl).

Ejemplo 131

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida

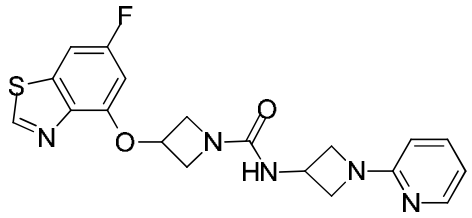


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)- 3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), hidrocloruro

del (*cis*)-3-amino-1-metilciclobutanol (Compuesto intermedio 67) (21 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 55%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,35 (s, 3 H), 1,91-2,05 (m, 2 H), 2,34-2,45 (m, 2 H), 2,45-2,60 (m, 2 H), 2,68-2,74 (m, 2 H), 3,10-3,24 (m, 1 H), 3,81-3,95 (m, 1 H), 5,10-5,21 (m, 1 H), 6,66-6,74 (m, 1 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 9,11 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

Ejemplo 132

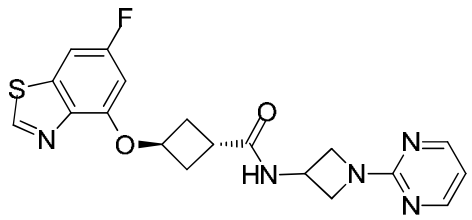
3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (64 mg, 0,32 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 37) (59 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (87 mg, 0,68 mmol) en DCM (2 ml). Después de 1 h, se añadieron hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (59 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 0,68 mmol). La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 1 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (43 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 2 H), 4,23 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,35 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,40-4,45 (m, 2 H), 4,74-4,86 (m, 2 H), 5,20-5,26 (m, 1 H), 6,28 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,41-6,50 (m, 1 H), 6,60-6,69 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,44 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 133

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

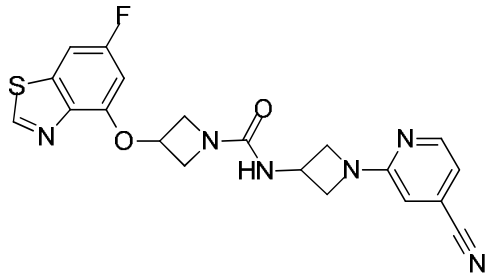


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-

il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), dihidrocloruro de la 1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 58) (33 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (46 mg, 77%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,30-2,44 (m, 2 H), 2,65-2,74 (m, 2 H), 3,06-3,19 (s, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 4,25-4,34 (m, 2 H), 4,59-4,68 (m, 1 H), 5,04-5,11 (m, 1 H), 6,69 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8,59 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 134

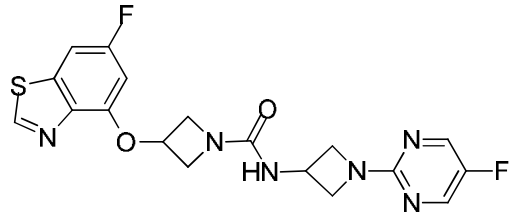
***N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)azetidina-1-carboxamida**



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (57 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro del 2-(3-aminoazetidin-1-il)isonicotinonitrilo (Compuesto intermedio 35) (50 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol) en DCM (1 ml). Después de 1 h, se añadieron hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (57 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol). La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 1 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (28 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,25 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,40 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,43-4,49 (m, 2 H), 4,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,76-4,87 (m, 1 H), 5,21-5,32 (m, 1 H), 6,45-6,52 (m, 2 H), 6,77 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

Ejemplo 135

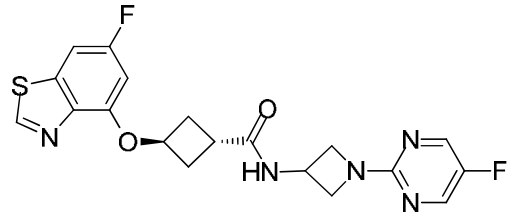
3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,35 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió lentamente dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 9) (60 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) en DCM (1 ml). Después de 1 h, se añadieron hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (65 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol). La mezcla se calentó a t.a., se agitó durante 1 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (49 mg, 47% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,89 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,25 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,40-4,51 (m, 4 H), 4,63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,71-4,81 (m, 1 H), 5,20-5,30 (m, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 8,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 419.

Ejemplo 136

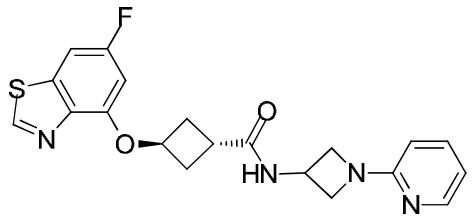
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), dihidrocloruro de la 1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 9) (36 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó 20 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (44 mg, 70%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,46 (m, 2 H), 2,63-2,81 (m, 2 H), 3,05-3,19 (m, 1 H), 3,88 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,22-4,36 (m, 2 H), 4,57-4,72 (m 1 H), 5,07 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,46 (s, 2 H), 8,58 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

Ejemplo 137

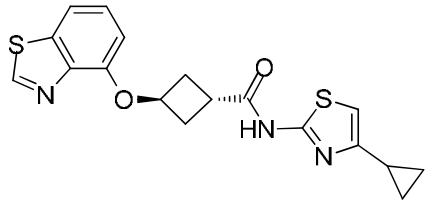
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (40 mg, 0,15 mmol), dihidrocloruro de la 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 37) (33 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (190 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (49 mg, 82%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59-2,71 (m, 2 H), 2,79-2,89 (m, 2 H), 3,03-3,17 (m, 1 H), 3,76-3,84 (m, 2 H), 4,35-4,46 (m, 2 H), 4,80-4,93 (m, 1 H), 5,12-5,21 (m, 1 H), 6,00 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,28-6,35 (m, 1 H), 6,57 (d, *J* = 11 Hz,1 H), 6,61-6,70 (m, 1 H), 7,21 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 399.

Ejemplo 138

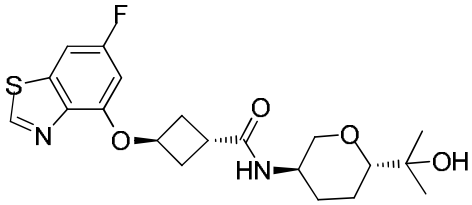
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-ciclopropiltiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico, sal de litio (Compuesto intermedio 25C) (50 mg, 0,20 mmol), 4-ciclopropiltiazol-2-amina (27 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,59 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (248 mg, 0,390 mmol). La reacción se agitó 18 h, se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (8 mg, 11%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0,74-0,92 (m, 4 H), 1,90-1,99 (m, 1 H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 2,79-2,88 (m, 2 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 5,14-5,22 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 372.

Ejemplo 139

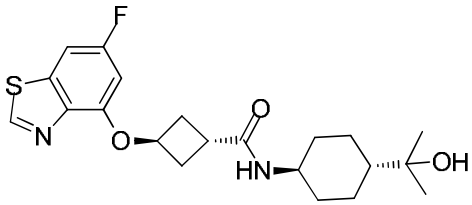
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en EtOAc (1 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (25 mg, 0,094 mmol), hidrocloruro del 2-((*trans*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 68) (24 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,1 ml, 0,2 mmol). La reacción se agitó 1 h, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se purificaron en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 20-70% acetato de etilo:etanol (3:1) en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (23 mg, 57%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, *J* = 11 Hz, 6 H), 1,32-1,40 (m, 1 H), 1,46 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 1,48-1,60 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2,15 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,59-2,68 (m, 2 H), 2,83 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 2,98-3,12 (m, 3 H), 3,88-4,03 (m, 1 H), 4,17-4,22 (m, 1 H), 5,14-5,20 (m, 1 H), 6,58 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

Ejemplo 140

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

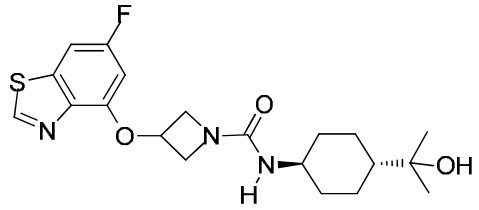


A una disolución en EtOAc (1 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (37 mg, 0,14 mmol), 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (28 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,2 ml, 0,3 mmol). La reacción se agitó 1 h, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (69 mg, 91%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04-1,20 (m, 11 H), 1,88 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,06 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,55-2,66 (m, 2 H), 2,76-2,85 (m, 2 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,68-3,77 (m, 1 H), 5,16 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,49 (s ancho, 1 H),

6,56 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

Ejemplo 141

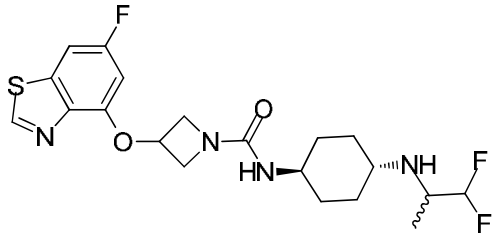
3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida



A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (115 mg, 0,441 mmol) en DCM (3,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2 mmol), seguido de ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (156 mg, 0,485 mmol). La mezcla se agitó 1 h, se diluyó con DCM, se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc-EtOH (3:1) en hexanos al 10%-50%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (128 mg, 71%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,14 (s, 6 H), 1,15-1,24 (m, 5 H), 1,89 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 1,95 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 4,07 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,42 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,24-5,31 (m, 1 H), 6,25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

Ejemplo 142

***N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida racémico**

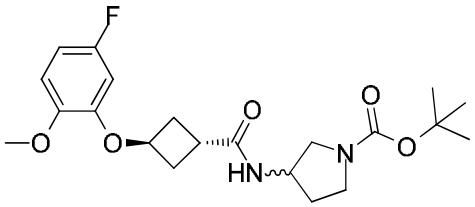


Al cloroformiato de 4-nitrofenilo (103 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 0 °C se añadió lentamente (*trans*)-*N*1-(1,1-difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 17) (70 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Después de una hora, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol), y después de 5 h el disolvente se separó *a vacío*. Al residuo se añadió DMF (2 ml), después hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (108 mg, 0,36 mmol) y *N,N*-

diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (43,4 mg, 26,9%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04-1,23 (m, 8 H), 1,78-1,90 (m, 2 H), 1,91-2,07 (m, 2 H), 2,53 (s ancho, 1 H), 2,90-3,08 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,17 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,32-4,40 (m, 2 H), 5,15-5,25 (m, 1 H), 5,57 (td, *J* = 56, 4 Hz 1 H), 6,44 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443.

Ejemplo 143

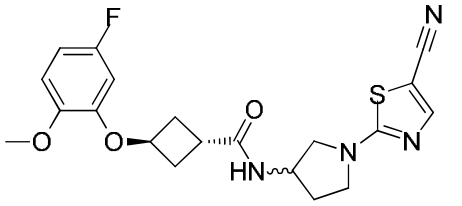
3-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (115 mg, 0,479 mmol) se añadió HATU (273 mg, 0,718 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (134 mg, 7,18 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (39 mg, 54%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9 H), 1,74-1,90 (m, 1 H), 2,10-2,20 (m, 1 H), 2,44-2,54 (m, 2 H), 2,69-2,78 (m, 2 H), 2,94-3,00 (m, 1 H), 3,10-3,29 (m, 1 H), 3,32-3,47 (m, 2 H), 3,59-3,68 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,43-4,52 (m, 1 H), 4,89-5,00 (m, 1 H), 5,56 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

Ejemplo 144

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida racémico

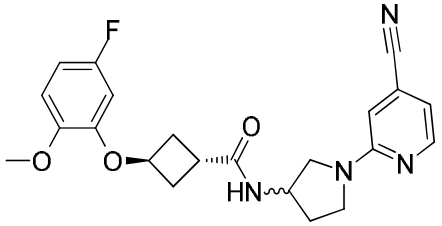


A una disolución en NMP (1 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 70) (38 mg, 0,11 mmol) y 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (16 mg, 0,11 mmol) en un vial de reacción de

microondas se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol). La reacción se calentó en un microondas (135 °C) durante 3,5 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para la purificación para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (31 mg, 62%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09 (dd, *J* = 13, 7 Hz, 1 H), 2,42 (dd, *J* = 13, 6 Hz, 1 H), 2,46-2,58 (m, 2 H), 2,74 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2,95-3,04 (m, 1 H), 3,40 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,57-3,69 (m, 2 H), 3,81-3,89 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,64-4,74 (m, 1 H), 4,94 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,59-5,72 (m, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 145

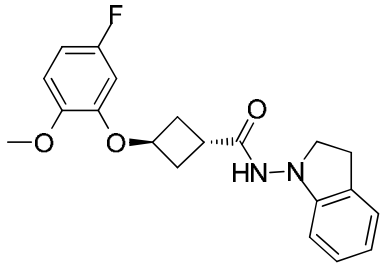
(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en NMP (1 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 70) (38 mg, 0,11 mmol) y 2-fluoroisonicotinonitrilo (20 mg, 0,16 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol). La reacción se calentó en un microondas (120 °C) durante 2 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para la purificación, para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (31 mg, 69%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,96-2,11 (m, 1 H), 2,28-2,31 (m, 1 H), 2,46-2,57 (m, 2 H), 2,75 (ddd, *J* = 12, 8, 4 Hz, 2 H), 2,92-3,00 (m, 1 H), 3,37 (dd, *J* = 11, 4 Hz, 1 H), 3,52-3,60 (m, 2 H), 3,79 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,59-4,70 (m, 1 H), 4,92-4,99 (m, 1 H), 5,62 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411.

Ejemplo 146

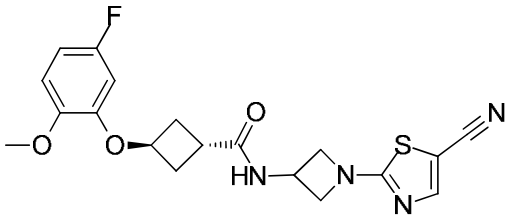
(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(indolin-1-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (119 mg, 0,312 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, se añadió hidrocloruro de la indolin-1-amina (53 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarillo pálido (49 mg, 66%). La RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) mostraba una mezcla de tautómeros: δ 2,45-2,60 (m, 2 H), 2,77-2,89 (m, 2 H), 2,93-3,19 (m, 3 H), 3,56-3,80 (m, 2 H), 3,81-3,92 (m, 3 H), 4,79-5,02 (m, 1 H), 6,42-6,64 (m, 3 H), 6,65-6,97 (m, 3 H), 7,08-7,21 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 357.

Ejemplo 147

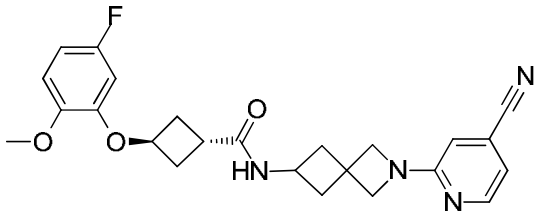
(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en NMP (1 ml) de (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 71) (27 mg, 0,066 mmol) y 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (14 mg, 0,099 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol). La reacción se calentó en un microondas (145 °C) durante 1,5 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para la purificación. La muestra purificada se disolvió en DCM, se lavó con disolución acuosa saturada $NaHCO_3$, y después se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (22 mg, 84%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,53 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,75 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2,96-3,09 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,04 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,50 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,92-5,01 (m, 2 H), 5,96 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,46 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,60 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 403.

Ejemplo 148

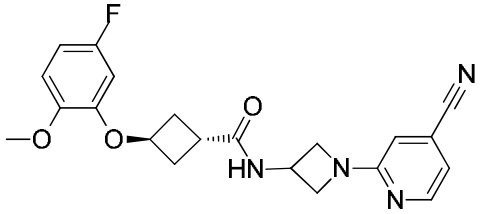
(*trans*)-*N*-(2-(4-Cianopiridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (95 mg, 0,25 mmol)) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,83 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-(6-amino-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)isonicotinonitrilo, di-sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 72) (120 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y disolución acuosa saturada $NaHCO_3$, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/EtOH (3/1) en hexanos al 25%-60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 55%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,44-2,55 (m, 2 H), 2,68-2,79 (m, 4 H), 2,86-2,96 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 4,31-4,41 (m, 1 H), 4,93 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,55 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,72-6,84 (m, 2 H), 8,23 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

Ejemplo 149

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida

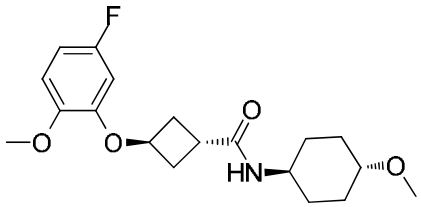


A una disolución en NMP (1 ml) de (*trans*)-*N*-(azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 71) (80 mg, 0,20 mmol) y 2-fluoroisonicotinonitrilo (48 mg, 0,39 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,59 mmol). La reacción se calentó en un microondas (110 °C) durante 80 min, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para la purificación. La muestra purificada se disolvió en DCM, se lavó con disolución acuosa saturada $NaHCO_3$, y después se concentró

para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 97%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,53 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,77 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,88 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,42 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,85-4,96 (m, 2 H), 5,91 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,46-6,50 (m, 2 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,76-6,81 (m, 2 H), 8,26 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

Ejemplo 150

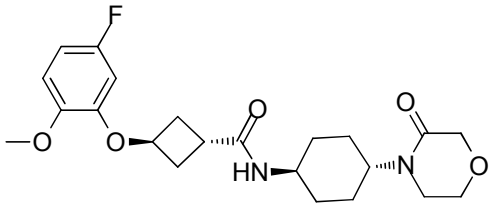
(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (43 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (102 mg, 0,268 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol). Después de 10 minutos, se añadió (*trans*)-4-metoxiciclohexanamina (23 mg, 0,18 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36 mg, 58%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06-1,20 (m, 2 H), 1,26-1,46 (m, 2 H), 1,91-2,14 (m, 4 H), 2,41-2,56 (m, 2 H), 2,66-2,81 (m, 2 H), 2,82-3,00 (m, 1 H), 3,06-3,18 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,71-3,85 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,89-5,05 (m, 1 H), 5,18-5,31 (m, 1 H), 6,45-6,52 (m, 1 H), 6,52-6,65 (m, 1 H), 6,68-6,83 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 352.

Ejemplo 151

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(3-oxomorfolino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

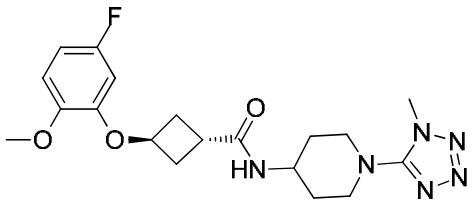


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (119 mg, 0,312 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 4-((*trans*)-4-aminociclohexil)morfolin-3-ona (Compuesto intermedio 73) (41 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó

con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (43 mg, 49%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,26-1,41 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 4 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,29-2,41 (m, 2 H), 2,59 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,04 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,27 (dt, *J* = 3, 2 Hz, 2 H), 3,29-3,34 (m, 2 H), 3,56-3,62 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,80-3,86 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,25-4,34 (m, 1 H), 6,48-6,61 (m, 2 H), 6,87 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 421.

Ejemplo 152

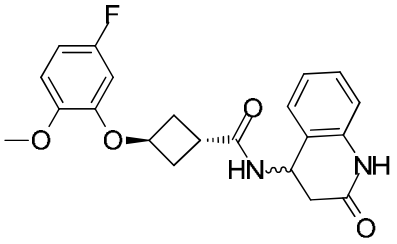
(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (6 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (133 mg, 0,554 mmol) se añadió HATU (316 mg, 0,830 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,7 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-amina (61 mg, 0,33 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (62 mg, 46%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55-1,66 (m, 2 H), 2,07 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 2,46-2,55 (m, 2 H), 2,74 (ddt, *J* = 10, 7, 4, 4 Hz, 2 H), 2,90-3,00 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 2 H), 3,58 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03-4,11 (m, 1 H), 4,89-5,00 (m, 1 H), 5,46 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,47 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

Ejemplo 153

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida racémico

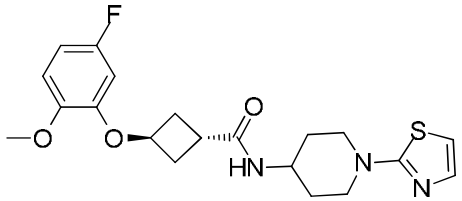


A una disolución en DMF (6 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (120 mg, 0,500 mmol) se añadió HATU (285 mg, 0,749 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol).

Después de 10 minutos, se añadió 4-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (81 mg, 0,50 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (89 mg, 46%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,43-2,52 (m, 2 H), 2,68-2,82 (m, 2 H), 2,88 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 2,91-3,02 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,89-5,01 (m, 1 H), 5,29-5,38 (m, 1 H), 5,73 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,75-6,86 (m, 2 H), 7,05-7,12 (m, 1 H), 7,27-7,31 (m, 1 H), 7,36 (m, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,98 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 385.

Ejemplo 154

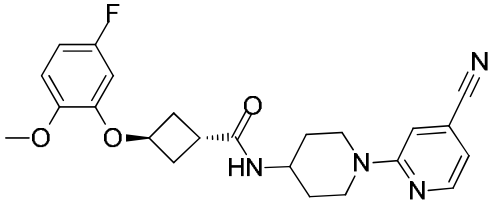
(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en NMP (1 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 74) (30 mg, 0,093 mmol) y 2-clorotiazol (16,69 mg, 0,140 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió trietilamina (0,06 ml, 0,5 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 3 h, después a 140 °C durante 2 h, se concentró y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (16 mg, 42%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45-1,68 (m, 2 H), 2,06 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 2,42-2,58 (m, 2 H), 2,70-2,79 (m, 2 H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 3,10-3,25 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,95-4,08 (m, 3 H), 4,95 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,34 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,42-6,51 (m, 1 H), 6,54-6,64 (m, 2 H), 6,78 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

Ejemplo 155

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida

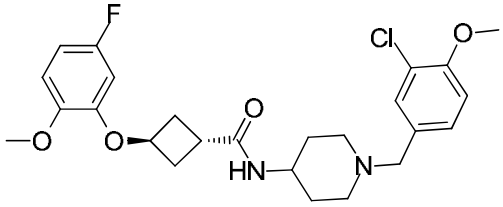


A una disolución en NMP (1 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 74) (40

mg, 0,12 mmol) y 2-fluoroisonicotinonitrilo (23 mg, 0,19 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió trietilamina (0,09 ml, 0,6 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (18 mg, 34%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33-1,48 (m, 2 H), 2,07 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 2,50 (ddd, *J* = 13, 10, Hz, 2 H), 2,75 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2,90-3,00 (m, 1 H), 3,06 (t, *J* = 12 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,08 (dt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 4,90-5,02 (m, 1 H), 5,31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,59 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,72-6,81 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

Ejemplo 156

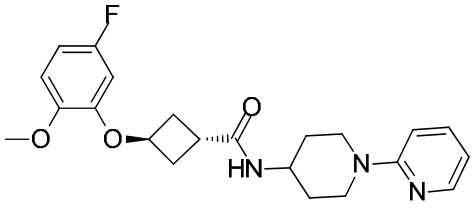
(*trans*)-*N*-(1-(3-Cloro-4-metoxibencil)piperidin-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una en disolución DMF (10 ml) de hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 74) (100 mg, 0,279 mmol) y 4-(bromometil)-2-cloro-1-metoxibenceno (79 mg, 0,33 mmol) se añadió trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmol). Después de 3 h, la mezcla se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (92 mg, 69%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40-1,52 (m, 2 H), 1,92 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,06-2,18 (m, 2 H), 2,44-2,55 (m, 2 H), 2,69-2,84 (m, 4 H), 2,88-2,95 (m, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,89-4,97 (m, 1 H), 5,29 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,58 (td, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 477.

Ejemplo 157

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida

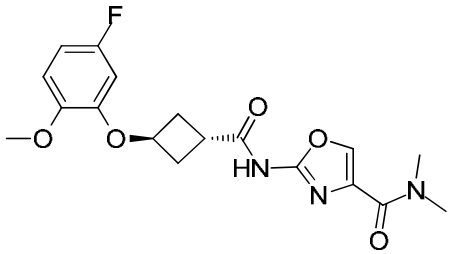


A una disolución en DMF (10 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-

metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (63 mg, 0,26 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,393 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,66 mmol). Después de 1 h, se añadió 1-(piridin-2-il)piperidin-4-amina (35 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 días, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (40 mg, 38%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36-1,49 (m, 2 H), 2,05 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,41-2,53 (m, 2 H), 2,66-2,77 (m, 2 H), 2,89-3,06 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,00-4,10 (m, 1 H), 4,25 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 4,89-5,03 (m, 1 H), 5,29-5,34 (m, 1 H), 6,49 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6,60-6,64 (m, 2 H), 6,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,74-6,83 (m, 1 H), 7,42-7,53 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 158

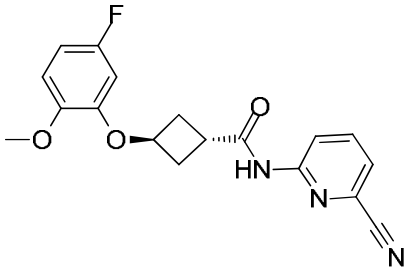
2-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)-*N,N*-dimetiloxazol-4-carboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido 2-((*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 75) (30 mg, 0,086 mmol) se añadió HATU (39 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió dimetilamina (0,05 ml, 0,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (2 mg, 6%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,45-2,56 (m, 2 H), 2,72-2,84 (m, 2 H), 3,04-3,16 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,81-4,90 (m, 1 H), 6,54-6,66 (m, 2 H), 6,86-6,96 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 378.

Ejemplo 159

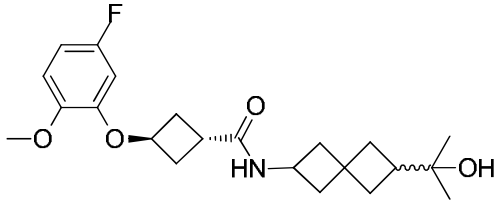
(*trans*)-*N*-(6-Cianopiridin-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (152 mg, 0,400 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,66 mmol). Después de 1 h, se añadió 6-aminopicolinonitrilo (59,5 mg, 0,500 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h, se diluyó con agua y MeOH, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (9 mg, 8%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,41-2,52 (m, 2 H), 2,66-2,77 (m, 2 H), 3,30-3,38 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,78-4,90 (m, 1 H), 6,54-6,65 (m, 2 H), 6,89-6,96 (m, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,35-8,42 (m, 1 H), 8,85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 342.

Ejemplo 160

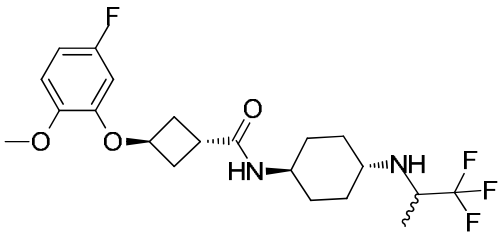
Racémico (*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (trans)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (95 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 43) (42 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (31 mg, 38%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (d, *J* = 4 Hz, 6 H), 1,70-2,08 (m, 6 H), 2,15-2,38 (m, 2 H), 2,40-2,61 (m, 3 H), 2,66-2,80 (m, 2 H), 2,85-2,96 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,22-4,39 (m, 1 H), 4,86-5,0 (m, 1 H), 5,58 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6,59 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,74-6,84 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

Ejemplo 161

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico

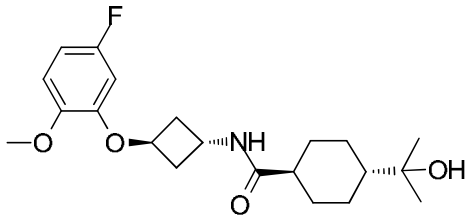


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (trans)-3-(5-fluoro-2-

metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (40 mg, 0,17 mmol) se añadió HATU (76 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,5 mmol). Después de 5 minutos, se añadió dihidrocloruro de la (*trans*)-*N*1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 76) (47 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (42 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,16-1,30 (m, 7 H), 1,87-2,01 (m, 4 H), 2,34-2,41 (m, 2 H), 2,54-2,65 (m, 3 H), 3,06-3,11 (m, 1 H), 3,29-3,34 (m, 1 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,84-4,90 (m, 1 H), 6,54-6,64 (m, 2 H), 6,83-6,84 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 433.

Ejemplo 162

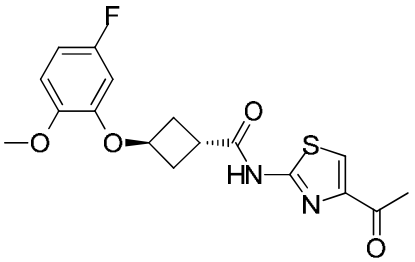
(*trans*)-*N*-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexanocarboxílico (Compuesto intermedio 78) (60 mg, 0,32 mmol) se añadió HATU (147 mg, 0,387 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,77 mmol). Después de 5 minutos, se añadió hidrocloruro de la (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanamina (Compuesto intermedio 77) (96 mg, 0,39 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (99 mg, 81%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,01-1,14 (m, 2 H), 1,14 (s , 6 H), 1,30 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 1,46 (dd, *J* = 12, 3 Hz, 2 H), 1,83-1,95 (m, 4 H), 2,06-2,15 (m, 1 H), 2,36-2,46 (m, 2 H), 2,48-2,61 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,43 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 4,78-4,85 (m, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 6,61 (td, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

Ejemplo 163

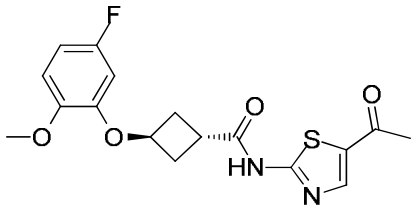
(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (100 mg, 0,416 mmol) se añadió HATU (190 mg, 0,500 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (65 mg, 0,46 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (108 mg, 64%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,22-2,40 (m, 2 H), 2,37 (m, 3 H), 2,67-2,81 (m, 2 H), 3,39 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,81 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,61-6,70 (m, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 12,44 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

Ejemplo 164

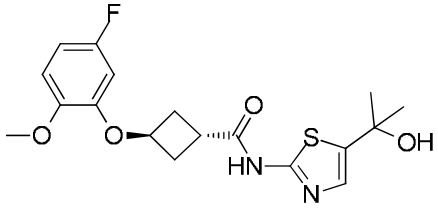
(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (100 mg, 0,416 mmol) se añadió HATU (190 mg, 0,500 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-5-il)etanona (59 mg, 0,42 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (65 mg, 42%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,29-2,35 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,72 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,35-3,42 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,74-4,83 (m, 1 H), 6,59-6,67 (m, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 12,55 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

Ejemplo 165

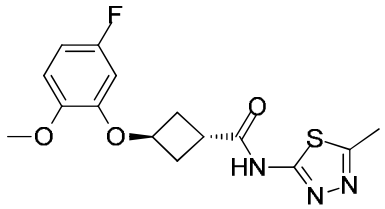
(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



Se agitó la (*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 164) (33 mg, 0,091 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, y se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,06 ml, 0,2 mmol) en éter dietílico. La reacción se agitó 1 h, se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (25 mg, 66%). RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 1,47 (s, 6 H), 2,25-2,39 (m, 2 H), 2,61-2,72 (m, 2 H), 3,31-3,40 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,79-4,83 (m, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 6,54-6,76 (m, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 11,87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

Ejemplo 166

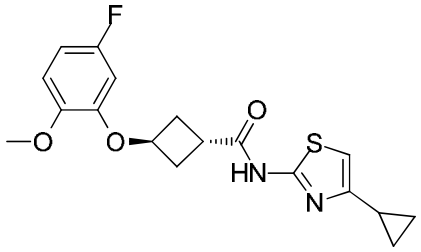
(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (95 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (24 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (42 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,25-2,39 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,70 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,41 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,80 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,54-6,69 (m, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 12,37 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 338.

Ejemplo 167

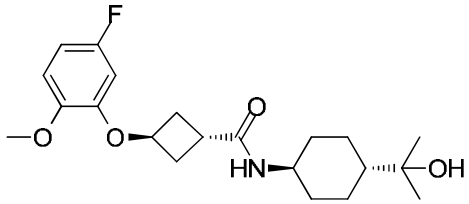
(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (95 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 4-ciclopropiltiazol-2-amina (29 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, y se inactivó con agua. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (30 mg, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,65-0,71 (m, 2 H), 0,78-0,88 (m, 2 H), 1,91-1,99 (m, 1 H), 2,26-2,38 (m, 2 H), 2,59-2,75 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,31-3,39 (m, 1 H), 4,79 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,56-6,70 (m, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 12,02 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 363.

Ejemplo 168

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

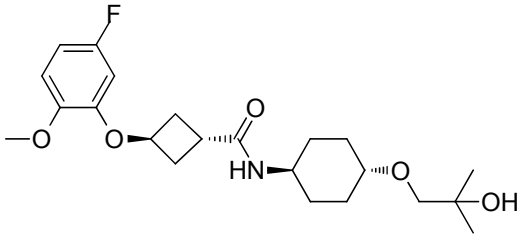


A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (100 mg, 0,416 mmol) se añadió HATU (190 mg, 0,500 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5 minutos se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (72 mg, 0,46 mmol)), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (118 mg, 75%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,82-1,12 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,63-1,76 (m, 4 H), 2,12-2,21 (m, 2 H), 2,47-2,51 (m, 2 H), 2,89-3,00 (m, 1 H), 3,46-3,52 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,99 (s, 1 H), 4,76 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 6,66 (td, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

Ejemplo 169

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-

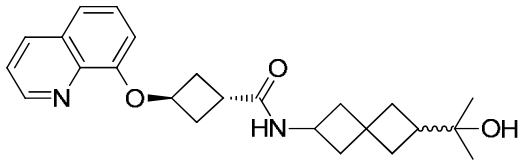
metilpropoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 69) (100 mg, 0,416 mmol) se añadió HATU (198 mg, 0,520 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5 minutos se añadió 1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 23) (97 mg, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (118 mg, 69%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03 (s, 6 H), 1,10-1,22 (m, 4 H), 1,71-1,79 (m, 2 H), 1,89-1,96 (m, 2 H), 2,14-2,24 (m, 2 H), 2,50-2,56 (m, 2 H), 2,92-3,00 (m, 1 H), 3,12 (s, 2 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,18 (s, 1 H), 4,72-4,79 (m, 1 H), 6,51-6,58 (m, 1 H), 6,62-6,71 (m, 1 H), 6,87-6,95 (m, 1 H), 7,65-7,73 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

Ejemplo 170

Racémico (*trans*)-*N*-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

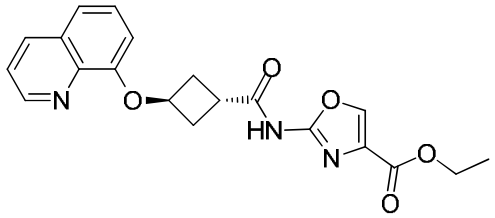


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (94 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol). Después de 15 minutos se añadió 2-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 43) (42 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (43 mg, 53%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (d, *J* = 5 Hz, 6 H), 1,72-2,04 (m, 6 H), 2,16-2,26 (m, 1 H), 2,26-2,31 (m, 1 H), 2,48-2,58 (m, 1 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 2,83 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,93-3,02 (m, 1 H), 4,24-4,34 (m, 1 H), 5,19 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,59 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,89 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7,35-7,46 (m, 3 H),

8,11 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,93 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

Ejemplo 171

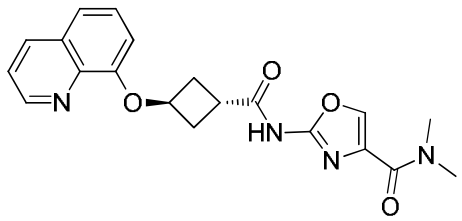
2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución en DMF (15 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (400 mg, 1,64 mmol) se añadió HATU (750 mg, 1,97 mmol)) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,3 mmol). Después de 15 min, se añadió 2-aminooxazol-4-carboxilato de etilo (385 mg, 2,47 mmol), y después de 2 h la mezcla se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título de color blanco (95 mg, 15%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,75-2,88 (m, 2 H), 2,95-3,02 (m, 2 H), 3,50-3,60 (m, 1 H), 4,36 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5,21 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,39-7,50 (m, 3 H), 8,05 (s, 1 H), 8,16 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,97 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 172

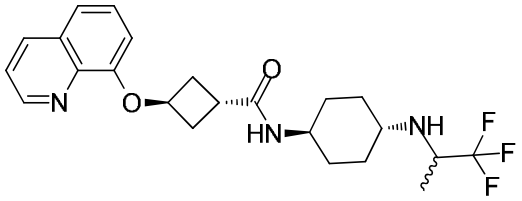
***N,N*-Dimetil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxamida**



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxílico (Compuesto intermedio 80) (50 mg, 0,14 mmol) se añadió HATU (65 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol). Después de 5 minutos, se añadió dimetilamina (0,085 ml, 0,170 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso amarillo pálido (10 mg, 19%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,66-2,79 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,41-3,57 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 1 H), 7,02 (dd, *J* = 6, 3 Hz, 1 H), 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,56 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,32 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J* = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

Ejemplo 173

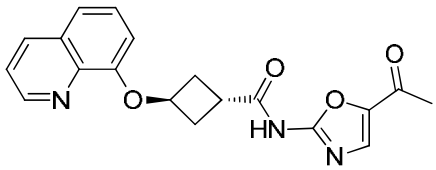
(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (3 ml) de (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico ácido (Compuesto intermedio 79) (70 mg, 0,29 mmol) se añadió HATU (131 mg, 0,345 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,58 mmol). Después de 5 minutos, se añadió dihidrocloruro de la (*trans*)-*N*1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 76) (98 mg, 0,35 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (73 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07-1,34 (m, 7 H), 1,90-2,10 (m, 4 H), 2,55-2,77 (m, 3 H), 2,81-2,92 (m, 2 H), 2,94-3,09 (m, 1 H), 3,24 (dt, *J* = 14, 7 Hz, 1 H), 3,72-3,87 (m, 1 H), 5,19-5,31 (m, 3 H), 6,93 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,36-7,49 (m, 3 H), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,97 (d, *J* = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 436.

Ejemplo 174

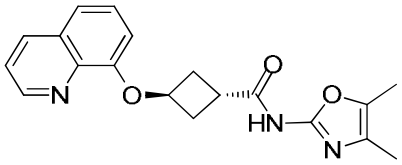
(*trans*)-*N*-(5-Acetiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (30 mg, 0,12 mmol) se añadió HATU (56 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,2 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 1-(2-aminooxazol-5-il)etanona (19 mg, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg, 15%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,44 (m, 3 H), 2,66-2,75 (m, 2 H), 2,89-2,96 (m, 2 H), 3,49 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 5,09-5,21 (m, 1 H), 6,95-7,03 (m, 1 H), 7,48-7,51 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 352.

Ejemplo 175

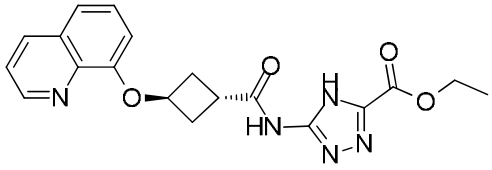
(*trans*)-*N*-(4,5-Dimetiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (40 mg, 0,16 mmol) se añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 4,5-dimetiloxazol-2-amina (22 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (34 mg, 61%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,93 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,55-2,72 (m, 2 H), 2,85 (ddt, *J* = 10, 7, 3 Hz, 2 H), 3,14-3,31 (m, 1 H), 5,04-5,15 (m, 1 H), 6,74-6,79 (m, 1 H), 7,24-7,32 (m, 3 H), 8,01 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,82 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 338.

Ejemplo 176

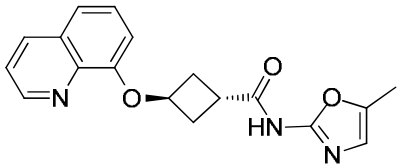
5-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (40 mg, 0,16 mmol) se añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (39 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (32 mg, 51%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,40 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,68-2,76 (m, 2 H), 2,92-2,99 (m, 2 H), 3,42-3,52 (m, 1 H), 4,41 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5,23-5,28 (m, 1 H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 7,64 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 7,73-7,80 (m, 1 H), 8,61-8,66 (m, 1 H), 8,92-8,96 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 177

(*trans*)-*N*-(5-Metiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

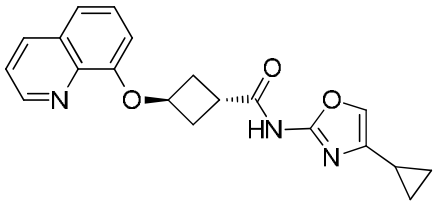


A una disolución en DMF (15 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-

iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (40 mg, 0,16 mmol) se añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol)) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol). Después de 15 min, se añadió 5-metiloxazol-2-amina (24 mg, 0,25 mmol), y después de 2 h la mezcla se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,27 (s, 3 H), 2,61-2,71 (m, 2 H), 2,82-2,92 (m, 2 H), 3,31-3,43 (m, 1 H), 5,09-5,18 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,96-7,02 (m, 1 H), 7,42-7,50 (m, 2 H), 7,50-7,57 (m, 1 H), 8,39 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,78-8,84 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 324.

Ejemplo 178

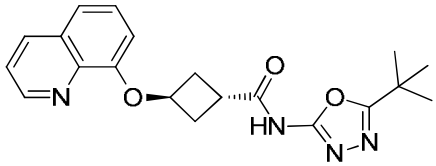
(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (94 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 4-ciclopropiloxazol-2-amina (Compuesto intermedio 81) (31 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 43%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,65-0,74 (m, 2 H), 0,79-0,87 (m, 2 H), 1,69-1,79 (m, 1 H), 2,70-2,79 (m, 2 H), 2,94-3,01 (m, 2 H), 3,45-3,51 (m, 1 H), 4,92-5,40 (m, 1 H), 5,14-5,24 (m, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,37-7,47 (m, 3 H), 8,14 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8,91-8,97 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

Ejemplo 179

(*trans*)-*N*-(5-(*terc*-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

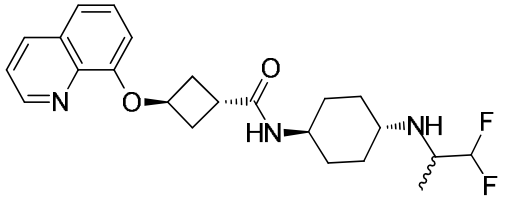


A una disolución en DMF (15 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (40 mg, 0,16 mmol) se añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol)) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol). Después de 15 min, se añadió 5-(*terc*-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (35 mg, 0,25 mmol), y después de 2

h la mezcla se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 58%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (s, 9 H), 2,67-2,77 (m, 2 H), 2,84 (td, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,39-3,51 (m, 1 H), 5,06-5,15 (m, 1 H), 5,73 (s ancho, 1 H), 6,79 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,23-7,32 (m, 3 H), 7,99 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,81 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

Ejemplo 180

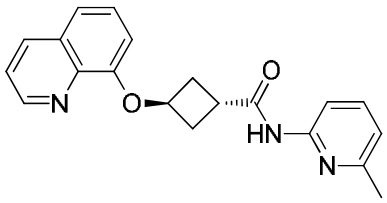
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (1 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (103 mg, 0,271 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol). Después de 15 minutos, se añadió (*trans*)-*N*1-(1,1-difluoropropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Compuesto intermedio 17) (65 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94 mg, cuantitativo). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,14-1,29 (m, 4 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,00-2,09 (m, 2 H), 2,54-2,61 (m, 1 H), 2,63-2,72 (m, 2 H), 2,78-2,89 (m, 2 H), 2,92-3,07 (m, 2 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 5,18-5,28 (m, 1 H), 5,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,59 (td, 56, 4 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,35-7,45 (m, 3 H), 8,12 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,94 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

Ejemplo 181

(*trans*)-*N*-(6-Metilpiridin-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

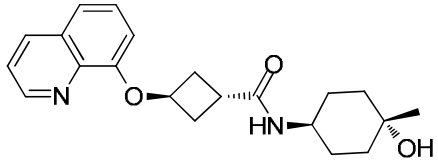


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (51 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (96 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 6-metilpiridin-2-amina (34 mg, 0,31 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el

compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,46 (s, 3 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 3,00 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,23-3,34 (m, 1 H), 5,18-5,26 (m, 1 H), 6,90-6,94 (m, 2 H), 7,39-7,44 (m, 3 H), 7,62 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,86 (s ancho, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,11-8,15 (m, 1 H), 8,97 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 334.

Ejemplo 182

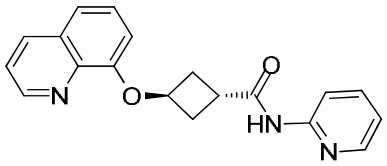
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (35 mg, 0,14 mmol) se añadió HATU (66 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol). Después de 15 minutos, se añadió (*trans*)-4-amino-1-metilciclohexanol (Compuesto intermedio 57) (30 mg, 0,22 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 61%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (s, 3 H), 1,36-1,7 (m, 2 H), 1,51-1,61 (m, 2 H), 1,62-1,72 (m, 2 H), 1,81-1,91 (m, 2 H), 2,55-2,65 (m, 2 H), 2,69-2,80 (m, 2 H), 3,19 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,78 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 5,13-5,19 (m, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 7,53 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,81 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

Ejemplo 183

(*trans*)-*N*-(Piridin-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

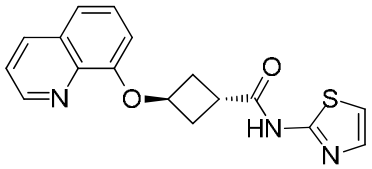


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (54 mg, 0,22 mmol) se añadió HATU (101 mg, 0,266 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,4 mmol). Después de 15 minutos, se añadió piridin-2-amina (31 mg, 0,33 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h y después se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg, 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,72-2,84 (m, 2 H), 2,92-3,02 (m, 2 H), 3,24,3,33 (m, 1 H), 5,18-5,27 (m, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7,02-7,10 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,74 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,14 (dd, *J*

= 8, 1 Hz, 1 H), 8,24-8,34 (m, 3 H), 8,96 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 320.

Ejemplo 184

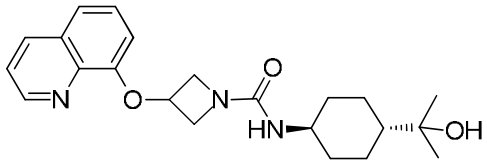
***trans*-3-(8-Quinoliniloxi)-*N*-1,3-tiazol-2-ilciclobutanocarboxamida**



A una mezcla agitada de ácido 3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutano-1-carboxílico (Compuesto intermedio 79) (100 mg, 0,411 mmol) y 2-aminotiazol (45 mg, 0,449 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió HATU (190 mg, 0,500 mmol) seguido de *N*,N-diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,429 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 70 h, se diluyó con agua (1 ml), se agitó durante 3 minutos y se filtró para dar un sólido pastoso. Este material se transfirió a una mezcla de diclorometano-éter dietílico y se agitó durante 5 minutos. El sólido aislado se disolvió en DMF (5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, 6 x 0,9 ml inyecciones) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua que contenía 0,1% de modificador hidróxido amónico, al 20%-95% con detección a 230 nM. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (39 mg, 29%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,47-2,59 (m, 2 H), 2,83 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,49 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,03-5,14 (m, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,41-7,61 (m, 4 H), 8,32 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,88 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,17 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 326.

Ejemplo 185

***N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)azetidina-1-carboxamida**

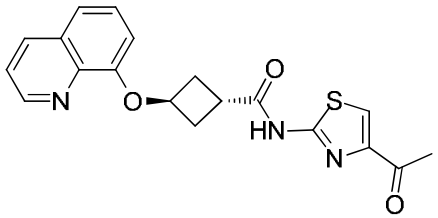


A una mezcla agitada de dihidrocloruro de la 8-(azetidin-3-iloxi)quinolina (Compuesto intermedio 82) (50 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) seguido de ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (60 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos

al 0%-75%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (48 mg, 68%) en forma de un sólido rosa claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,00 (s, 6 H), 1,00-1,20 (m, 5 H), 1,66-1,80 (m, 4 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 3,80-3,84 (m, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 4,27-4,32 (m, 2 H), 5,12-5,17 (m, 1 H), 6,14 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 8,29-8,33 (m, 1 H), 8,83-8,87 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

Ejemplo 186

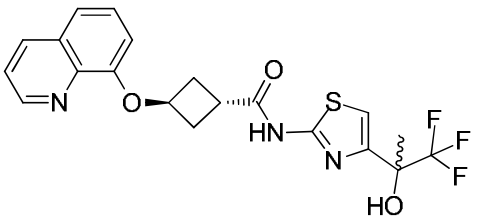
***trans*-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida**



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (150 mg, 0,617 mmol) se añadió HATU (281 mg, 0,740 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,9 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (96 mg, 0,68 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (133 mg, 53%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,41-2,55 (m, 5 H), 2,75-2,85 (m, 2 H), 3,40-3,51 (m, 1 H), 5,00-5,05 (m, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,18-7,22 (m, 1 H), 7,41-7,52 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,50 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

Ejemplo 187

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida racémico

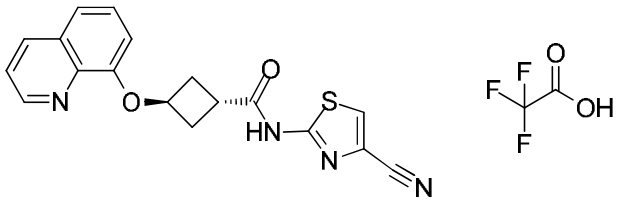


Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,06 ml, 0,4 mmol) a una disolución de (*trans*)-*N*-(4-acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 186) (80 mg, 0,22 mmol) y fluoruro de cesio (99 mg, 0,65 mmol) en THF (5 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 h, y se añadió una disolución de TBAF 1 N en THF (0,218 ml, 0,218 mmol). Después de 30 min, la mezcla se

vertió en disolución acuosa de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100%para dar el compuesto del título (25 mg, 26%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,51-2,59 (m, 2 H), 2,78-2,85 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,51-3,57 (m, 1 H), 5,01-5,08 (m, 1 H), 6,61-6,65 (m, 1 H), 6,95-7,01 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,48-7,58 (m, 2 H), 8,30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H), 12,31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 438.

Ejemplo 188

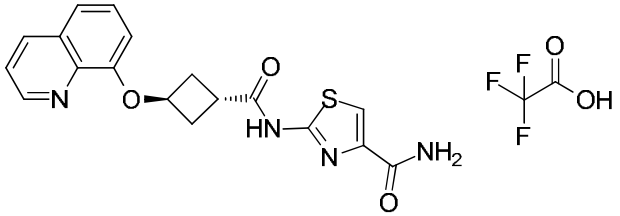
(*trans*)-*N*-(4-Cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (150 mg, 0,617 mmol) se añadió HATU (281 mg, 0,740 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,9 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-aminotiazol-4-carbonitrilo (85 mg, 0,68 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 10%-100% para dar el compuesto del título (46 mg, 14%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,49-2,58 (m, 2 H), 2,79-2,89 (m, 2 H), 3,65-3,75 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 7,04-7,10 (m, 1 H), 7,48-7,60 (m, 2 H), 7,63-7,71 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,45-8,54 (m, 1 H), 8,91-8,95 (m, 1 H), 12,60 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

Ejemplo 189

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético

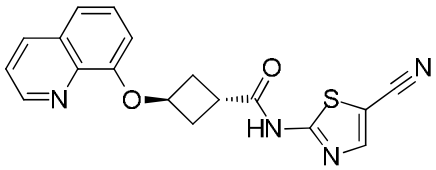


Una disolución de (*trans*)-*N*-(4-cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 188) (46 mg, 0,13 mmol) en DMSO (0,500 ml) y etanol (2 ml) se trató con disolución acuosa de NaOH 1 N (0,13 ml, 0,13 mmol) y H_2O_2

(0,01 ml, 0,1 mmol). Después de 1 h, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 10%-100% para dar el compuesto del título (15 mg, 23%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,54 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,76-2,92 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 1 H), 5,04-5,13 (m, 1 H), 7,12-7,18 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,52-7,65 (m, 2 H), 7,71-7,79 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,99 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H), 12,33 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

Ejemplo 190

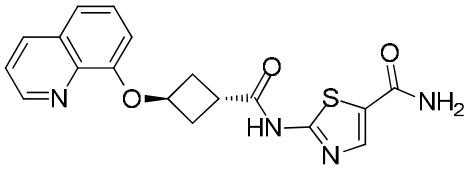
(*trans*)-*N*-(5-Cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (53 mg, 0,22 mmol) se añadió HATU (99 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-aminotiazol-5-carbonitrilo (30 mg, 0,24 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (59 mg, 54%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,52-2,64 (m, 2 H), 2,79-2,89 (m, 2 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7,42-7,54 (m, 2 H), 8,11-8,18 (m, 1 H), 8,32 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,87 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 13,01 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

Ejemplo 191

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-5-carboxamida

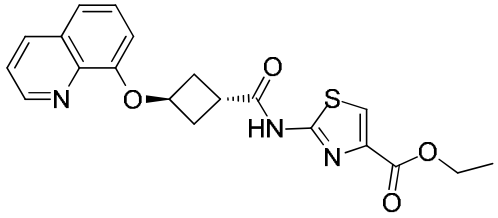


Una disolución de (*trans*)-*N*-(5-cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 190) (37 mg, 0,11 mmol) en DMSO (0,500 ml) y etanol (2 ml) se trató con disolución acuosa de NaOH 1 N (0,11 ml, 0,11 mmol) y H_2O_2 (0,01 ml, 0,1 mmol). Después de 1 h, la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el

compuesto del título (12 mg, 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,48-2,55 (m, 2 H), 2,85 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,41-3,52 (m, 1 H), 5,07-5,15 (m, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,38-7,48 (m, 1 H), 7,62-7,74 (m, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 7,91-7,98 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,01 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 12,38 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

Ejemplo 192

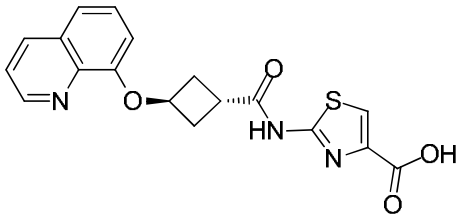
2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución en DMF (8 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (210 mg, 0,863 mmol) se añadió HATU (394 mg, 1,04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (164 mg, 0,950 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (260 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,16-1,29 (m, 3 H), 2,40-2,51 (m, 2 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 4,25 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5,02-5,11 (m, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,42-7,56 (m, 3 H), 8,05 (s, 1 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,59 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

Ejemplo 193

Ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico

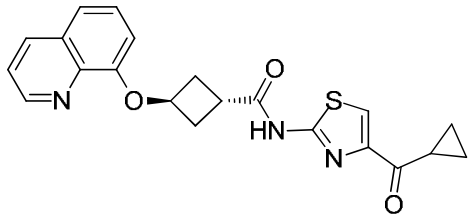


A una disolución de 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 192) (0,260 g, 0,654 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidróxido de litio (0,047 g, 2,0 mmol) en agua (10 ml). Después de 3 h, el pH se ajustó a pH 4 usando disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (280 mg, cuantitativo). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,40-2,49 (m, 2 H), 2,79-2,85 (m, 2 H), 3,39-3,45 (m, 1 H), 5,02-5,08 (m, 1 H), 6,96-7,00 (m, 1 H), 7,46-7,52 (m, 3 H), 7,98 (s, 1 H), 8,28-8,34 (m, 1 H), 8,84-8,87 (m, 1 H), 12,20-12,45 (s ancho, 1 H), 12,50 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 370.

Ejemplo 194

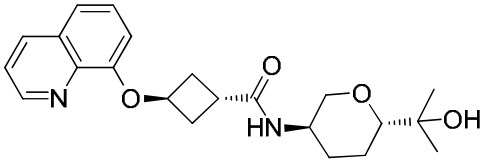
(*trans*)-*N*-(4-(Ciclopropanecarbonil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A la *N*-metoxi-*N*-metil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida (Compuesto intermedio 83) (34 mg, 0,082 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio 1,0 M en 2-metilTHF (0,12 ml, 0,25 mmol). Después de 1 h, la reacción se calentó a t.a., se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100%. Las fracciones adecuadas se combinaron, se evaporaron a presión reducida y se pusieron a vacío para dar el compuesto del título (10 mg, 24%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,90-1,02 (m, 4 H), 2,57 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,78-3,00 (m, 3 H), 3,42-3,51 (m, 1 H), 5,09-5,20 (m, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,59-7,70 (m, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,01-9,09 (m, 1 H), 12,52 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

Ejemplo 195

(*trans*)-*N*-((*trans*)-6-(2-Hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida racémico

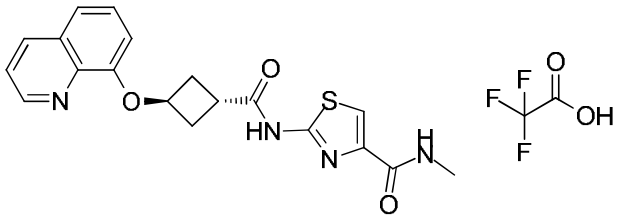


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (62 mg, 0,26 mmol) se añadió HATU (117 mg, 0,307 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,77 mmol). Después de

5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 34) (45 mg, 0,28 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100%para dar el compuesto del título (10 mg, 10%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,71-0,82 (m, 2 H), 0,98-1,05 (m, 6 H), 1,19-1,24 (m, 1 H), 1,33 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 2,29-2,42 (m, 2 H), 2,63 (dd, *J* = 6, 4 Hz, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 2,98-3,09 (m, 1 H), 3,80-3,88 (m, 1 H), 4,95-5,05 (m, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,46-7,51 (m, 2 H), 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,28 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 385.

Ejemplo 196

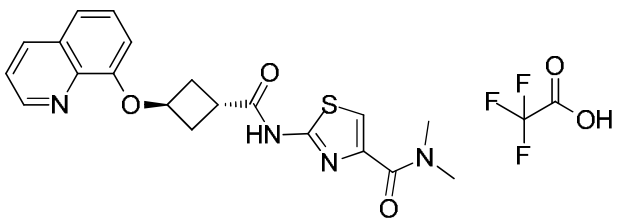
***N*-Metil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico (Ejemplo 193) (80 mg, 0,22 mmol) se añadió HATU (99 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol). Después de 5 minutos, se añadió metilamina 2 M en THF (0,54 ml, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 10%-100% para dar el compuesto del título (15 mg, 13%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,52-2,61 (m, 2 H), 2,80 (m, 3 H), 2,82-2,95 (m, 2 H), 3,45-3,58 (m, 1 H), 5,11-5,21 (m, 1 H), 7,23 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,60-7,70 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,78-7,90 (m, 2 H), 8,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,04 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1 H), 12,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

Ejemplo 197

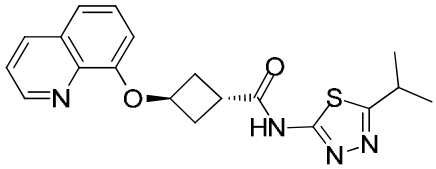
***N,N*-Dimetil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético**



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico (Ejemplo 193) (80 mg, 0,22 mmol) se añadió HATU (99 mg, 0,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,65 mmol). Después de 5 minutos, se añadió dimetilamina 2 M en THF (0,54 ml, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 10%-100% para dar el compuesto del título (15 mg, 13%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,45-2,52 (m, 2 H), 2,76-2,82 (m, 2 H), 2,95 (s ancho, 3 H), 3,09 (s ancho, 3 H), 5,03-5,12 (m, 1 H), 7,04 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,45-7,56 (m, 3 H), 7,58-7,63 (m, 1 H), 8,40 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,89 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 12,32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

Ejemplo 198

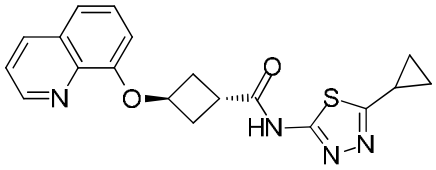
(*trans*)-*N*-(5-Isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (94 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (35 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (53 mg, 67%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,33 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2,48-2,58 (m, 2 H), 2,76-2,85 (m, 2 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 3,41-3,51 (m, 1 H), 5,01-5,04 (m, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7,38-7,52 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,45 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

Ejemplo 199

(*trans*)-*N*-(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

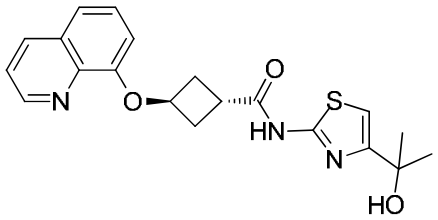


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (50 mg, 0,21 mmol) se añadió HATU (94 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 5

minutos, se añadió 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (35 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (41 mg, 54%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,89-1,01 (m, 2 H), 1,08-1,15 (m, 2 H), 2,34-2,40 (m, 1 H), 2,48-2,53 (m, 2 H), 2,71-2,82 (m, 2 H), 3,43-3,50 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,55 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,43 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

Ejemplo 200

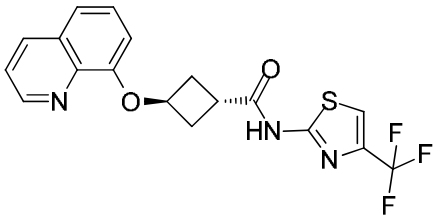
(*trans*)-*N*-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución de (*trans*)-*N*-(4-acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 186) (57 mg, 0,16 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (0,10 ml, 0,31 mmol). Después de 1 h, la mezcla se vertió en disolución acuosa saturada NH_4Cl, se extrajo con EtOAc (3X), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (18 mg, 29%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,39 (s, 6 H), 2,39-2,46 (m, 2 H), 2,72-2,79 (m, 2 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,56 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,64 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

Ejemplo 201

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

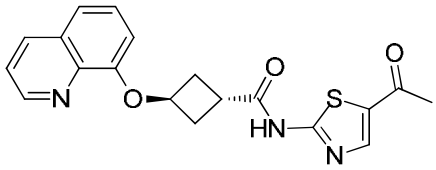


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (100 mg, 0,411 mmol) se añadió HATU (188 mg, 0,493 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5

minutos, se añadió 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (83 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (20 mg, 10%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,48-2,55 (m, 2 H), 2,69-2,81 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 1 H), 4,89-5,09 (m, 1 H), 6,92-7,02 (m, 1 H), 7,41-7,66 (m, 4 H), 8,28-8,35 (m, 1 H), 8,84-8,88 (m, 1 H), 12,65 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

Ejemplo 202

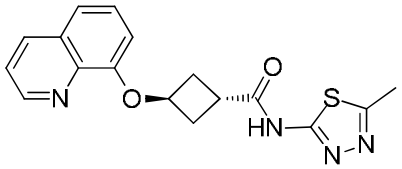
(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (100 mg, 0,411 mmol) se añadió HATU (188 mg, 0,493 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-5-il)etanona (70 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (75 mg, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,31 (s, 3 H), 2,42-2,52 (m, 2 H), 2,78-2,85 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,41-7,59 (m, 3 H), 7,91-7,99 (m, 1 H), 8,26-8,31 (m, 1 H), 8,85 (s ancho, 1 H), 12,60 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

Ejemplo 203

(*trans*)-*N*-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

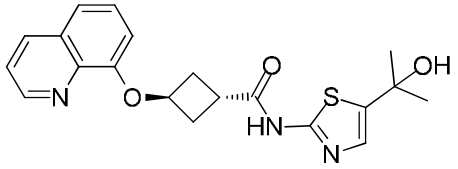


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (45 mg, 0,19 mmol) se añadió HATU (84 mg, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (26 mg, 0,22 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de

EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (30 mg, 46%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,41-2,49 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,72-2,83 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 1 H), 4,98-5,03 (m, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,51 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,41 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 341.

Ejemplo 204

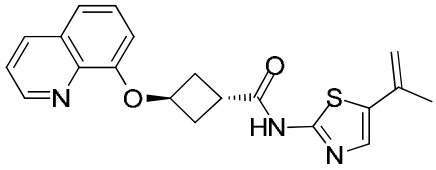
(*trans*)-*N*-(5-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (45 mg, 0,19 mmol) se añadió HATU (84 mg, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol). Después de 5 minutos se añadió, 2-(2-aminotiazol-5-il)propan-2-ol (Compuesto intermedio 84) (35 mg, 0,22 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (27 mg, 37%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,48 (s, 6 H), 2,43-2,53 (m, 2 H), 2,71-2,80 (m, 2 H), 3,38-3,47 (m, 1 H), 5,02-5,08 (m, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,41-7,54 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 11,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

Ejemplo 205

(*trans*)-*N*-(5-(Prop-1-en-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

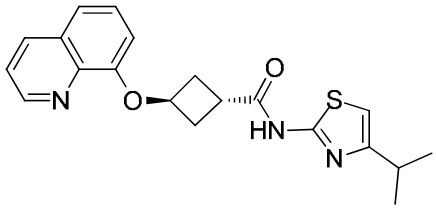


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (40 mg, 0,16 mmol) se añadió HATU (75 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 5-(prop-1-en-2-il)tiazol-2-amina, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 85) (50 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-

hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (31 mg, 49%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,06 (s, 3 H), 2,41-2,53 (m, 2 H), 2,79 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,45 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 5,01-5,11 (m, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,61 (m, 4 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

Ejemplo 206

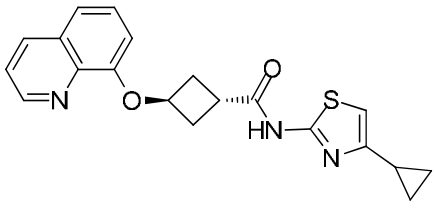
(*trans*)-*N*-(4-Isopropiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 4-isopropiltiazol-2-amina (56,1 mg, 0,395 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (55 mg, 41%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,19 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 2,39-2,51 (m, 2 H), 2,71-2,79 (m, 2 H), 2,87 (q, *J* = 7 Hz, 1 H), 3,38-3,48 (m, 1 H), 4,95-5,03 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,42-7,54 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,11 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

Ejemplo 207

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

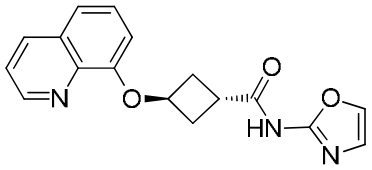


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 4-ciclopropiltiazol-2-amina (55,3 mg, 0,395 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de

EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (25 mg, 21%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,63-0,71 (m, 2 H), 0,82-0,90 (m, 2 H), 1,96-2,00 (m, 1 H), 2,41-2,51 (m, 2 H), 2,69-2,85 (m, 2 H), 3,39-3,45 (m, 1 H), 5,01-5,09 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,41-7,56 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,06 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

Ejemplo 208

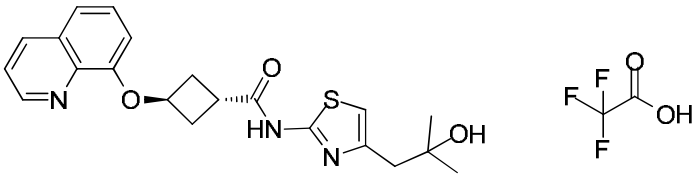
(*trans*)-*N*-(Oxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió oxazol-2-amina (33 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (35 mg, 33%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,38-2,49 (m, 1 H), 2,72-2,83 (m, 2 H), 3,30-3,52 (m, 1 H), 4,89-5,04 (m, 1 H), 6,95 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,41-7,69 (m, 3 H), 7,85 (s, 1 H), 8,28 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1 H), 11,20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 310.

Ejemplo 209

sal del ácido trifluoroacético de la (*trans*)-*N*-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

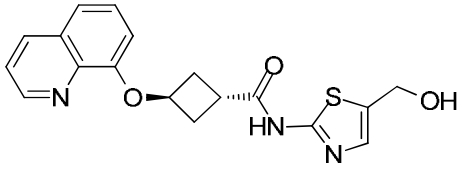


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió hidrocloruro del 1-(2-aminotiazol-4-il)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 86) (82 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el producto impuro que se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con

un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 10%-100% para dar el compuesto del título (20 mg, 11%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,08 (s, 6 H), 2,50-2,62 (m, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,82 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,38-3,47 (m, 1 H), 5,09-5,18 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,60-7,69 (m, 3 H), 7,81 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,01 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), 12,12 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

Ejemplo 210

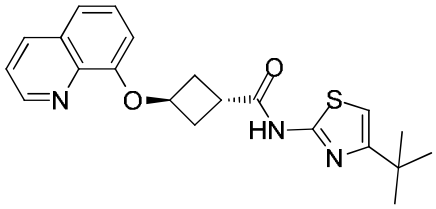
(*trans*)-*N*-(5-(Hidroximetil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió (2-aminotiazol-5-il)metanol (51,4 mg, 0,395 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (26 mg, 21%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,39-2,51 (m, 2 H), 2,79 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3,40-3,48 (m, 1 H), 4,57 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 5,00-5,10 (m, 1 H), 5,35 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,42-7,59 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,00 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 356.

Ejemplo 211

(*trans*)-*N*-(4-(*terc*-Butil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

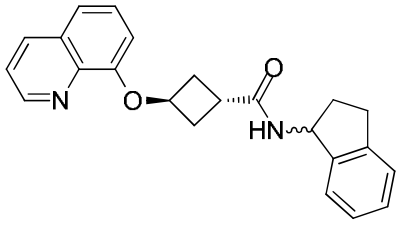


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 4-(*terc*-butil)tiazol-2-amina (62 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (48 mg, 36%).

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,24 (s, 9 H), 2,36-2,50 (m, 2 H), 2,67-2,80 (m, 2 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 4,96-5,04 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,42-7,56 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 212

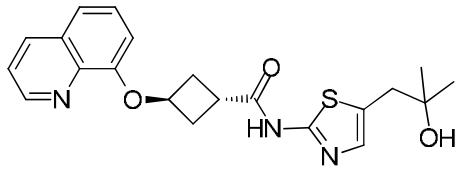
(*trans*)-*N*-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-aminoindano (0,05 ml, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (48 mg, 36%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,68-1,79 (m, 1 H), 2,31-2,45 (m, 3 H), 2,59-2,97 (m, 4 H), 3,05-3,12 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 5,29-5,35 (m, 1 H), 6,92-6,99 (m, 1 H), 7,12-7,22 (m, 4 H), 7,45-7,58 (m, 3 H), 8,21-8,30 (m, 2 H), 8,83 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 359.

Ejemplo 213

(*trans*)-*N*-(5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

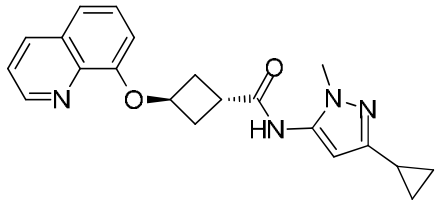


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (24 mg, 0,10 mmol) se añadió HATU (44 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-5-il)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 87) (20 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el

compuesto del título (48 mg, 36%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,07 (s, 6 H), 2,39-2,49 (m, 2 H), 2,71-2,83 (m, 4 H), 3,39-3,45 (m, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 5,05-5,14 (m, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,44-7,55 (m, 3 H), 8,28 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 11,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

Ejemplo 214

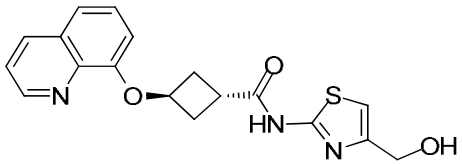
(*trans*)-*N*-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (54 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (48 mg, 36%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,45-0,53 (m, 2 H), 0,72-0,80 (m, 2 H), 1,74 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 2,39-2,54 (m, 2 H), 2,71-2,80 (m, 2 H), 3,02-3,15 (m, 3 H), 3,53-3,62 (m, 1 H), 4,99-5,09 (m, 1 H), 6,98 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,40-7,59 (m, 3 H), 8,13 (s ancho, 1 H), 8,33 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 361.

Ejemplo 215

(*trans*)-*N*-(4-(Hidroximetil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

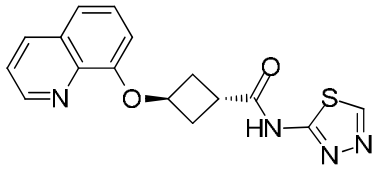


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió (2-aminotiazol-4-il)metanol (51 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de

EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (30 mg, 19%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,49-2,53 (m, 2 H), 2,72-2,81 (m, 2 H), 3,44 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 1 Hz, 2 H), 5,08-5,16 (m, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,11-7,18 (m, 1 H), 7,51-7,60 (m, 3 H), 7,71-7,79 (m, 1 H), 8,59-8,69 (m, 1 H), 8,92-8,97 (m, 1 H), 12,10 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 356.

Ejemplo 216

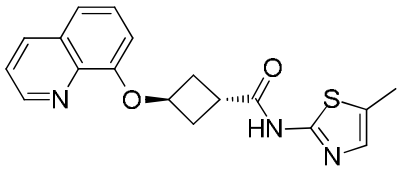
(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1,3,4-tiadiazol-2-amina (40 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (91 mg, 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,42-2,53 (m, 2 H), 2,71-2,85 (m, 2 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 4,98-5,07 (m, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,16 (s ancho, 1 H), 7,42-7,59 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,61 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327.

Ejemplo 217

(*trans*)-*N*-(5-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

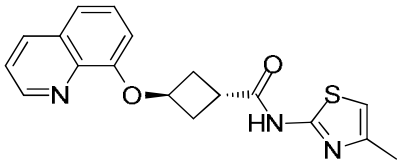


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 5-metiltiazol-2-amina (45 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (67 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32 (s, 3 H), 2,49-2,50 (m, 2 H), 2,72-2,80 (m, 2 H),

3,38-3,45 (m, 1 H), 5,00-5,08 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,41-7,51 (m, 3 H), 8,29 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,82-8,86 (m, 1 H), 11,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

Ejemplo 218

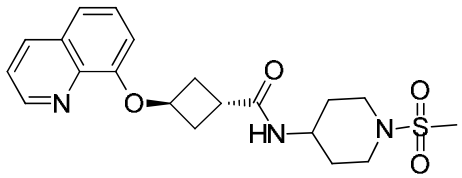
(*trans*)-*N*-(4-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 4-metiltiazol-2-amina (45 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (42 mg, 38%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,23 (m, 3 H), 2,39-2,51 (m, 2 H), 2,72-2,82 (m, 2 H), 3,42 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,01-5,10 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,40-7,59 (m, 3 H), 8,28 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H), 12,05 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

Ejemplo 219

(*trans*)-*N*-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

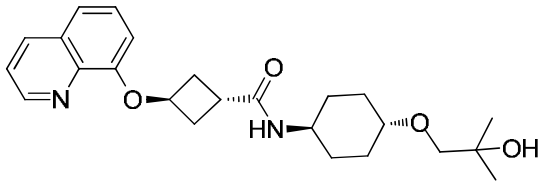


A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (150 mg, 0,395 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina (70 mg, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (27 mg, 19%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,32-1,45 (m, 2 H), 1,78-1,86 (m, 2 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,59-2,68 (m, 2 H), 2,80-2,85 (m, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 3,01-3,13 (m, 3 H), 3,55-3,62 (m, 2 H), 4,95-5,01 (m, 1 H), 6,91-6,95 (m, 1 H), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,51-7,56 (m, 1 H), 7,87-

7,91 (m, 1 H), 8,13 (s ancho, 1 H), 8,30 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8,83-8,86 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

Ejemplo 220

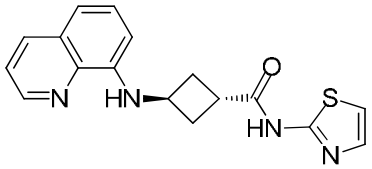
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (65 mg, 0,27 mmol) se añadió HATU (122 mg, 0,320 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol). Después de 5 minutos, se añadió ácido 1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)oxi)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto intermedio 23) (60 mg, 0,32 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (45 mg, 41%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,01 (s, 6 H), 1,13-1,19 (m, 4 H), 1,72-1,80 (m, 2 H), 1,89-1,96 (m, 2 H), 2,29-2,39 (m, 2 H), 2,58-2,65 (m, 2 H), 2,99-3,08 (m, 1 H), 3,08-3,15 (m, 3 H), 3,54-3,62 (m, 1 H), 4,18 (s ancho, 1 H), 4,92-5,02 (m, 1 H), 6,89-6,93 (m, 1 H), 7,44-7,47 (m, 1 H), 7,49-7,54 (m, 1 H), 7,69-7,74 (m, 1 H), 8,13 (s ancho, 1 H), 8,27 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 8,81-8,85 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

Ejemplo 221

(*trans*)-3-(Quinolin-8-ilamino)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

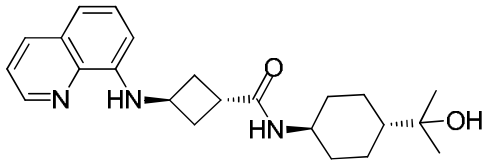


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 88) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (151 mg, 0,396 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió tiazol-2-amina (36 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexanos, se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (62 mg, 58%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,28-2,34 (m, 2 H), 2,62-2,71 (m, 2 H), 3,31-3,40 (m, 1 H), 4,15-4,24 (m, 1 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,59-6,63 (m, 1 H), 7,04-

7,09 (m, 1 H), 7,18-7,20 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,42-7,45 (m, 1 H), 7,46-7,50 (m, 1 H), 8,18-8,21 (m, 1 H), 8,72-8,76 (m, 1 H), 12,00 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

Ejemplo 222

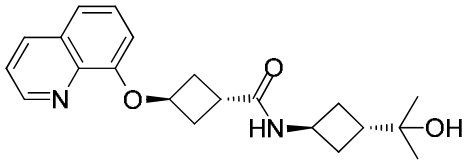
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 88) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (151 mg, 0,396 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (57 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (95 mg, 75%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,96 (s, 6 H), 0,96-1,13 (m, 5 H), 1,70-1,81 (m, 4 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,48-2,55 (m, 2 H), 2,92-2,98 (m, 1 H), 3,40-3,48 (m, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 4,11-4,19 (m, 1 H), 6,42-6,49 (m, 1 H), 6,49-6,52 (m, 1 H), 7,02-7,07 (m, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,45-7,50 (m, 1 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 8,16-8,21 (m, 1 H), 8,69-8,74 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 223

(*trans*)-*N*-((*trans*)-3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida

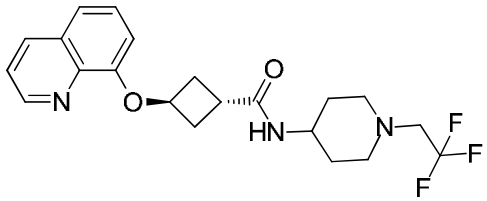


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (60 mg, 0,25 mmol) se añadió HATU (113 mg, 0,296 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-(3-aminociclobutil)propan-2-ol (35 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 0%-100% para dar el producto como una mezcla de isómeros. Esta mezcla se disolvió en EtOAc (2 ml) y se agitó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) durante 2 h. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc,

y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se purificó en una columna IC con EtOH en hexanos al 50% como fase móvil para dar el compuesto del título (6 mg, 7%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03 (s, 6 H), 1,76-1,91 (m, 2 H), 2,12-2,30 (m, 3 H), 2,33-2,45 (m, 2 H), 2,66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,08 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,04-4,20 (m, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 4,99-5,07 (m, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,43-7,52 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,87 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

Ejemplo 224

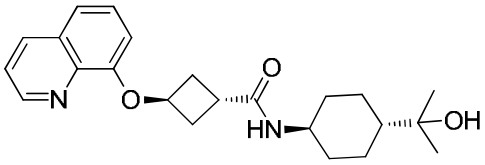
(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (60 mg, 0,25 mmol) se añadió HATU (113 mg, 0,296 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,5 mmol). Después de 5 minutos, se añadió dihidrocloruro de la 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (Compuesto intermedio 46B) (69 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 0%-100% para dar el producto como una sal de TFA, que se disolvió en EtOAc (2 ml) y se agitó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml) durante 2 h. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (78 mg, 78%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,30-1,43 (m, 2 H), 1,66-1,74 (m, 2 H), 2,28-2,40 (m, 4 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 2,81-2,89 (m, 2 H), 3,00-3,09 (m, 1 H), 3,09-3,18 (m, 2 H), 3,48-3,60 (m, 1 H), 4,97-5,04 (m, 1 H), 6,89-6,95 (m, 1 H), 7,44-7,48 (m, 2 H), 7,49-7,54 (m, 1 H), 7,76-7,80 (m, 1 H), 8,26-8,30 (m, 1 H), 8,81-8,85 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

Ejemplo 225

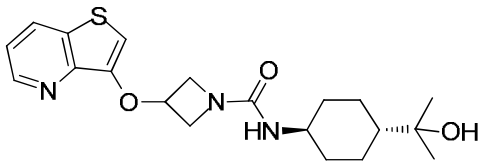
***N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida**



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 79) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (152 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (63 mg, 0,53 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 0%-100% para dar un aceite que se cristalizó con hexano:DCM (2:1) que se evaporó lentamente durante la noche para dar el compuesto del título (64 mg, 50%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,04 (s, 6 H), 1,05-1,22 (m, 5 H), 1,74-1,90 (m, 4 H), 2,32-2,45 (m, 2 H), 2,66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,01-3,12 (m, 1 H), 3,43-3,54 (m, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 5,00-5,08 (m, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,43-7,51 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,86 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

Ejemplo 226

***N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(tieno[3,2-b]piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxamida**

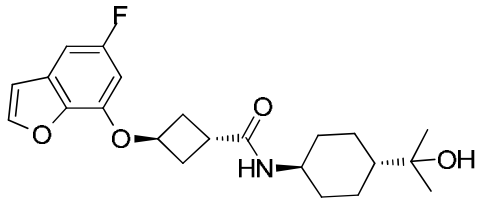


Al 3-(tieno[3,2-b]piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 89) (50 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se separó el disolvente a vacío y el material resultante se trituró con éter dietílico para dar un sólido amarillo. A una mezcla agitada de este material bruto en DCM (0,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) seguido de ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (63 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó 1 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de % acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 5%-95. Las fracciones adecuadas se concentraron, y el material resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron

sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (12 mg, 19%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02-1,23 (m, 4 H), 1,16 (s, 6 H), 1,80-1,91 (m, 3 H), 2,03-2,10 (m, 2 H), 3,55 (dt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 4,00 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4,22 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,37 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5,13 (tt, *J* = 6, 4 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,72 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 227

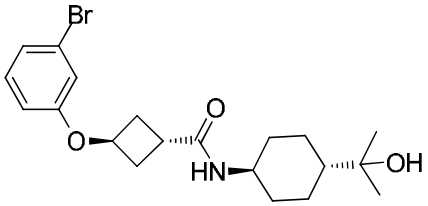
(*trans*)-3-((5-Fluorobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (3 ml) de ácido (*trans*)-3-((5-fluorobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 90) (60 mg, 0,24 mmol), 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (45 mg, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,96 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (229 mg, 0,360 mmol). La reacción se agitó 3 h, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en heptano al 10%-60% para dar el compuesto del título (56 mg, 60%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,13 (s, 6 H), 1,16-1,33 (m, 5 H), 1,82-1,99 (m, 4 H), 2,41-2,51 (m, 2 H), 2,64-2,74 (m, 2 H), 3,12 (tt, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 3,61 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 5,08 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 228

(*trans*)-3-(3-Bromofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

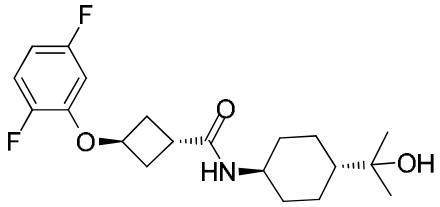


A una disolución de (*trans*)-3-(3-bromofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (Compuesto intermedio 91) (245 mg, 0,859 mmol) en THF (4 ml) y metanol (2 ml) se añadió

agua (2 ml) y LiOH (62 mg, 2,58 mmol). Después de 18 h, la reacción se concentró. El residuo se recogió en agua y se trató con disolución acuosa de HCl 6 N hasta que empezó a formarse un precipitado. Este sólido se recogió por filtración y se secó a vacío. Se añadió DMF (5 ml) y después HATU (327 mg, 0,859 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol). Después de 2 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (162 mg, 1,03 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material resultante se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo TFA) al 20%-95% para dar el compuesto del título (170 mg, 48%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,10-1,33 (m, 11 H), 1,85-2,00 (m, 4 H), 2,28-2,39 (m, 2 H), 2,62 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,03-3,11 (m, 1 H), 3,53-3,65 (m, 1 H), 4,87-4,92 (m, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,09-7,20 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410, 412 (patrón de Br).

Ejemplo 229

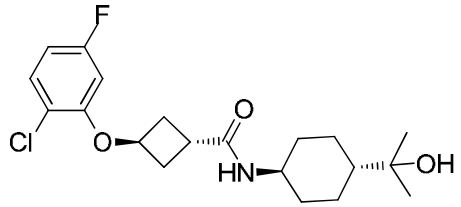
(*trans*)-3-(2,5-Difluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (8 ml) de ácido (*trans*)-3-(2,5-difluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 92) (185 mg, 0,811 mmol) se añadió HATU (308 mg, 0,811 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,5 mmol). Después de 2 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (127 mg, 0,811 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo NH_4OH) al 20%-95% para dar el compuesto del título (164 mg, 52%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,14 (s, 6 H), 1,16-1,34 (m, 5 H), 1,85-2,00 (m, 4 H), 2,34-2,46 (m, 2 H), 2,65 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,10 (tt, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 3,50-3,67 (m, 1 H), 4,89-4,99 (m, 1 H), 6,56-6,72 (m, 2 H), 7,06 (ddd, *J* = 11, 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

Ejemplo 230

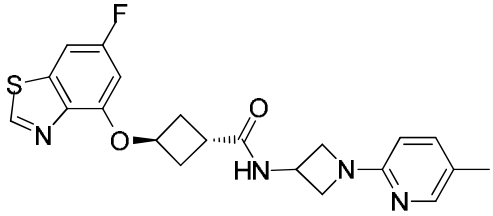
(*trans*)-3-(2-Cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de (*trans*)-3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato de litio (Compuesto intermedio 93) (248 mg, 1,01 mmol) se añadió HATU (432 mg, 1,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,9 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (179 mg, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo NH_4OH) al 20%-95% para dar el compuesto del título (45 mg, 12%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,14 (s, 6 H), 1,16-1,31 (m, 5 H), 1,85-2,02 (m, 4 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,66 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,06-3,16 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 4,93 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,62-6,71 (m, 2 H), 7,33 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 385, 387 (patrón de Cl).

Ejemplo 231

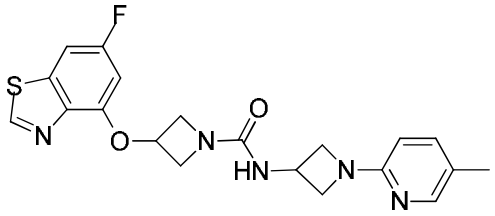
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (30 mg, 0,11 mmol), 1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 94) (18 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (143 mg, 0,224 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (43 mg, 93%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,18 (s, 3 H), 2,55-2,68 (m, 2 H), 2,84 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,09 (td, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,77 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,33 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,80-4,92 (m, 1 H), 5,15 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,24 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,25-7,33 (m, 1 H), 7,91-8,01 (m, 1 H), 8,85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

Ejemplo 232

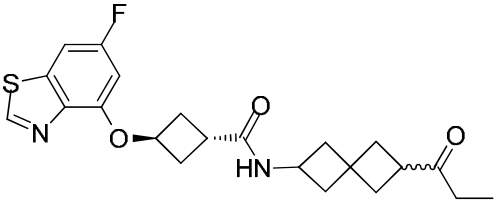
3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)-6-fluorobenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 61) (40 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y (1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 95) (44 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó 20 min, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (48 mg, 86%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,19 (s, 3 H), 3,83 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,13 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,48 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 4,60-4,70 (m, 1 H), 5,22-5,31 (m, 1 H), 6,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,37-7,49 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

Ejemplo 233

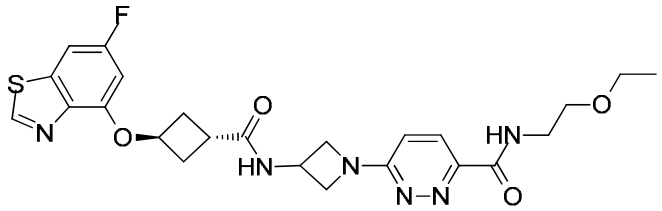
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(6-propionilespiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (20 mg, 0,075 mmol), hidrocloruro de la 1-(6-aminoespiro[3.3]heptan-2-il)propan-1-ona (Compuesto intermedio 96) (15 mg, 0,075 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (95 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar material que se purificó más por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM al 0%-30%para dar el compuesto del título (22 mg, 71%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,03 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,89 (dd, *J* = 11, 9 Hz, 1 H), 2,00 (dd, *J* = 11, 9 Hz, 1 H), 2,09-2,36 (m, 5 H), 2,36-2,62 (m, 5 H), 2,74 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,10-3,19 (m, 1 H), 4,20 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,14 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,13 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 234

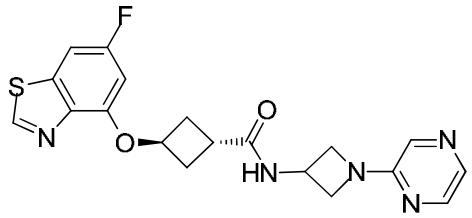
***N*-(2-Etoxietil)-6-(3-((*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)piridazine-3-carboxamida**



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (30 mg, 0,11 mmol), dihidrocloruro de la 6-(3-aminoazetidin-1-il)-*N*-(2-etoxietil)piridazine-3-carboxamida (Compuesto intermedio 97) (38 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (143 mg, 0,224 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (47 mg, 81%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,70 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,89 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,10-3,24 (m, 1 H), 3,49-3,56 (m, 2 H), 3,58-3,63 (m, 2 H), 3,66-3,77 (m, 2 H), 4,10-4,24 (m, 2 H), 4,65 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,95-5,07 (m, 1 H), 5,20 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,23-6,43 (m, 1 H), 6,59 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,24 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,15 (s ancho, 1 H), 8,89 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 515.

Ejemplo 235

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

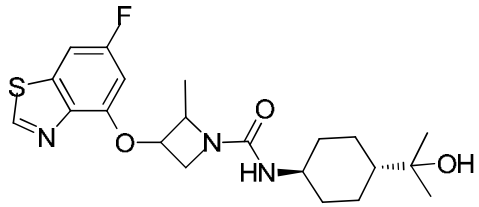


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (25 mg, 0,094 mmol), dihidrocloruro de la 1-(pirazin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 98) (25 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (119 mg, 0,187 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (34 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60-2,74 (m, 2 H), 2,88 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,12 (td, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,94

(dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,41-4,53 (m, 2 H), 4,90-5,04 (m, 1 H), 5,19 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,20 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,58 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 7,91 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 3, 2 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 236

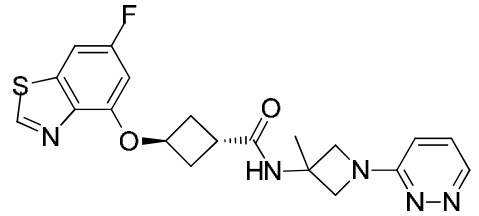
3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida racémico



A una mezcla agitada de hidrocloruro del 6-fluoro-4-((2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 99) (92 mg, 0,34 mmol) en DCM (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (110 mg, 0,341 mmol). La mezcla se agitó 18 h, se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 5%-75% para dar el compuesto del título (116 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,94-1,20 (m, 11 H), 1,26 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,73-1,85 (m, 4 H), 3,24-3,36 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,21 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1 H), 4,65 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,26 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 422.

Ejemplo 237

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

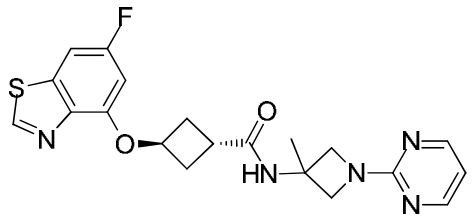


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (30 mg, 0,11 mmol), dihidrocloruro de la 3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 100) (27 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución

de T3P al 50% en acetato de etilo (143 mg, 0,224 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (32 mg, 69%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,74 (s, 3 H), 2,47-2,67 (m, 2 H), 2,82 (ddd, *J* = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3,07-3,23 (m, 1 H), 4,03-4,12 (m, 2 H), 4,34 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 5,15 (quin, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,51-6,62 (m, 2 H), 7,14-7,27 (m, 3 H), 8,55 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

Ejemplo 238

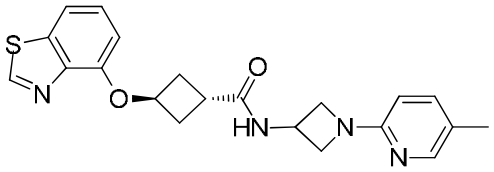
(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(6-fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 59) (30 mg, 0,11 mmol), dihidrocloruro de la 3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 101) (27 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (143 mg, 0,224 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (33 mg, 71%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71 (s, 3 H), 2,52-2,69 (m, 2 H), 2,75-2,89 (m, 2 H), 2,97-3,16 (m, 1 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 4,27-4,38 (m, 2 H), 5,15 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,03 (s ancho, 1 H), 6,48-6,64 (m, 2 H), 7,20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8,85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

Ejemplo 239

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

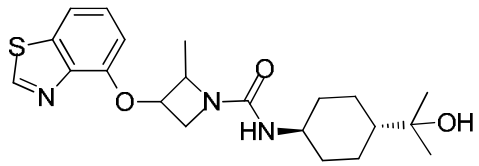


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (50 mg, 0,20 mmol), 1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 94) (33 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (255 mg, 0,401 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con

agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (58 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,21 (s, 3 H), 2,50-2,65 (m, 2 H), 2,79 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,24 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,83 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,32 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,70-4,82 (m, 1 H), 5,17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42-7,50 (m, 2 H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

Ejemplo 240

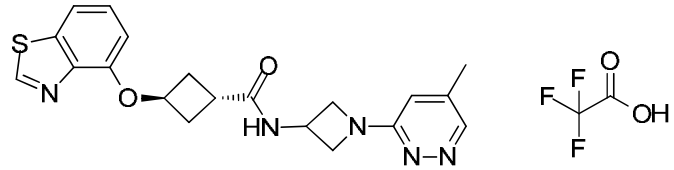
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida racémico



A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-((2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 102) (82 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 3) (105 mg, 0,326 mmol). La mezcla se agitó 18 h, se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 5%-75% para dar el compuesto del título (41 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03 (s, 6 H), 1,08-1,20 (m, 5 H), 1,27 (d, *J* = 7 Hz, 3 H), 1,73-1,86 (m, 4 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,19 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,64 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 5,99 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,34-7,46 (m, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

Ejemplo 241

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético

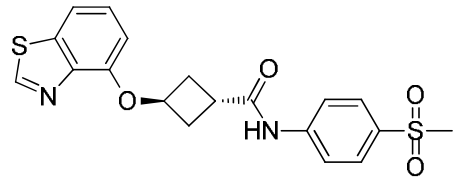


A una disolución en DMF (1,5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (30 mg, 0,12 mmol), dihidrocloruro de la 1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 103) (29 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución

de T3P al 50% en acetato de etilo (153 mg, 0,241 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (TFA como modificador) para dar el compuesto del título (49 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,46 (d, *J* = 1 Hz, 3 H), 2,55-2,67 (m, 2 H), 2,80 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,27 (tt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 4,32 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 2 H), 4,68 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,79-4,88 (m, 1 H), 5,17 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 9,12-9,24 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

Ejemplo 242

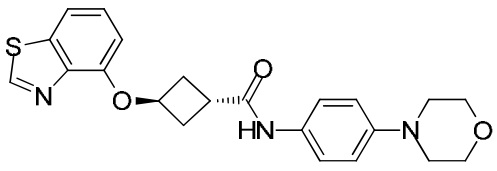
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutanocarboxamida



Al ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,599 mmol) se añadió cloruro de oxalilo (3,0 ml, 34 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió y se concentró para dar el cloruro de ácido. En un matraz separado, a una disolución agitada de 4-(metilsulfonil)anilina (154 mg, 0,898 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió K_2CO_3 (248 mg, 1,80 mmol). Después de 10 minutos, se añadió el cloruro de ácido anterior recién preparado en THF (2,5 ml). Después de dos horas, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo al 45%-80%, para dar el compuesto del título (65 mg, 27%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,42-2,55 (m, 2 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,53-3,62 (m, 1 H), 5,08-5,18 (m, 1 H), 6,88-6,92 (m, 1 H), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,68-7,73 (m, 1 H), 7,85-7,92 (m, 4 H), 9,28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 403.

Ejemplo 243

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-morfolinofenil)ciclobutanocarboxamida

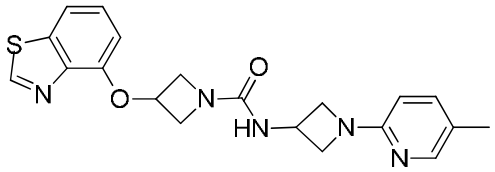


A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-

iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (40 mg, 0,16 mmol) a 5 °C se añadió HATU (91 mg, 0,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 4-morfolinoaniline (28 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a t.a. Después de 18 h, la reacción se inactivó en agua helada, y el sólido marrón resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (60 mg, 91%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,69-2,78 (m, 2 H), 3,03-3,09 (m, 4 H), 3,26-3,35 (m, 1 H), 3,72-3,78 (m, 4 H), 5,08-5,16 (m, 1 H), 6,85-6,95 (m, 3 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 7,67-7,75 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

Ejemplo 244

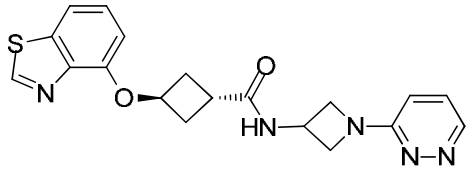
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



A una mezcla agitada de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (30 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,025 ml, 0,15 mmol) y (1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo (Compuesto intermedio 95) (48 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (39 mg, 68%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,19 (s, 3 H), 3,83 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2 H), 4,14 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,47 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 4,61-4,72 (m, 1 H), 5,22-5,36 (m, 1 H), 6,38 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,36-7,49 (m, 2 H), 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

Ejemplo 245

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida

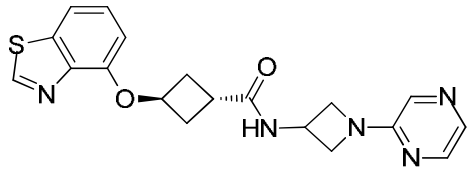


A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (18 mg, 0,072 mmol), dihidrocloruro de la 1-(piridin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 104) (19 mg, 0,087 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,3 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (92 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó 30

min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (18 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,52-2,67 (m, 2 H), 2,80 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,19-3,30 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,47 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,79-4,87 (m, 1 H), 5,13-5,21 (m, 1 H), 6,85-6,94 (m, 2 H), 7,37-7,47 (m, 2 H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,51 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 246

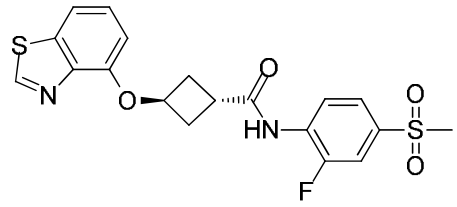
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (25 mg, 0,10 mmol), dihidrocloruro de la 1-(pirazin-2-il)azetidin-3-amina (Compuesto intermedio 98) (27 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,4 mmol) se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (128 mg, 0,201 mmol). La mezcla se agitó 30 min, se inactivó con agua, y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (31 mg, 81%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60-2,73 (m, 2 H), 2,87 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,94 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2 H), 4,43-4,52 (m, 2 H), 4,90-5,02 (m, 1 H), 5,23 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,19 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

Ejemplo 247

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutanocarboxamida

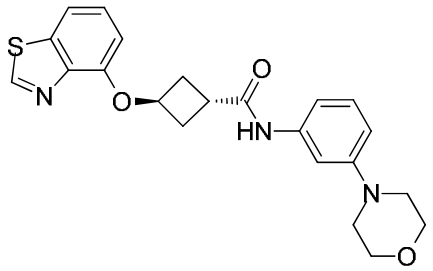


Al ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,599 mmol) se añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió y se concentró para dar el cloruro de ácido. En un matraz separado, a una disolución agitada de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina (170 mg, 0,898 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió K_2CO_3 (248 mg, 1,80

mmol). Después de 10 minutos, se añadió el cloruro de ácido anterior recién preparado en THF (2,5 ml). Después de dos horas, la reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 X 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo al 45%-80%, para dar el compuesto del título (185 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,43-2,56 (m, 2 H), 2,76-2,82 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,53-3,60 (m, 1 H), 5,07-5,15 (m, 1 H), 6,88-6,92 (m, 1 H), 7,37-7,43 (m, 1 H), 7,68-7,72 (m, 1 H), 7,74-7,79 (m, 1 H), 7,80-7,85 (m, 1 H), 8,54-8,62 (m, 1 H), 9,27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 421.

Ejemplo 248

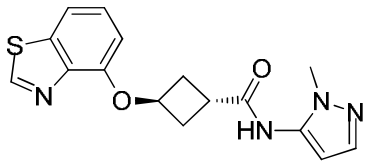
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(3-morfolinofenil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,594 mmol) a 0 °C se añadió hidrocloruro de la 3-morfolinoanilina (128 mg, 0,594 mmol), HATU (452 mg, 1,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,311 ml, 1,8 mmol), y la mezcla se calentó a t.a. Después de 2 h, la reacción se inactivó en agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (4 X 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (15 ml), y se concentraron. El material resultante se trituró con *n*-pentano (15 ml) y éter dietílico (10 ml), y se secó para dar el compuesto del título (83 mg, 34%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 3,02-3,10 (m, 4 H), 3,28-3,33 (m, 1 H), 3,71-3,78 (m, 4 H), 5,08-5,15 (m, 1 H), 6,63-6,69 (m, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 1 H), 7,38-7,42 (m, 2 H), 7,67-7,75 (m, 1 H), 9,28 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

Ejemplo 249

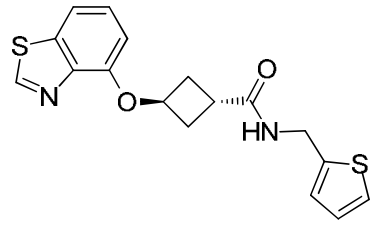
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,593 mmol) a 0 °C se añadió 1-metil-1H-pirazol-5-amina (58 mg, 0,59 mmol), HATU (451 mg, 1,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,311 ml, 1,8 mmol), y la mezcla se calentó a t.a. Después de 3 h, la reacción se inactivó en agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material resultante se trituró con *n*-pentano (10 ml) y se secó para dar el compuesto del título (55 mg, 28%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,46-2,56 (m, 2 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 5,06-5,15 (m, 1 H), 6,23-6,26 (m, 1 H), 6,87-6,93 (m, 1 H), 7,34-7,38 (m, 1 H), 7,40-7,47 (m, 1 H), 7,68-7,73 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 329.

Ejemplo 250

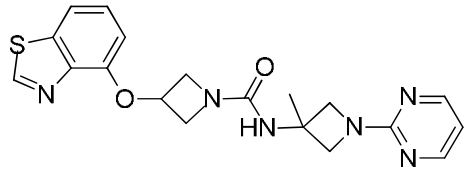
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (6 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (120 mg, 0,476 mmol), tiofen-2-ilmetanamina (54 mg, 0,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol) a 0 °C se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,57 ml, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 4 h, se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material resultante se trituró con *n*-pentano (5 ml) y éter dietílico (5 ml), y se secó para dar el compuesto del título (78 mg, 46%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,34-2,42 (m, 2 H), 2,63-2,71 (m, 2 H), 3,08-3,18 (m, 1 H), 4,45-4,50 (m, 2 H), 5,08-5,13 (m, 1 H), 6,81-6,86 (m, 1 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,38-7,42 (m, 2 H), 7,65-7,73 (m, 1 H), 8,51-8,56 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 345.

Ejemplo 251

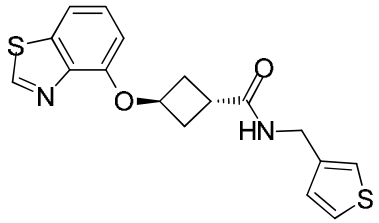
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida



Al 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol, sal del ácido trifluoroacético (Compuesto intermedio 28C) (64 mg, 0,20 mmol) se añadió (3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)carbamato de 4-nitrofenilo bruto (66 mg, 0,20 mmol) (Compuesto intermedio 105) en DCM (2,6 ml) y piridina (0,060 ml, 0,74 mmol). Después de 66 h, la mezcla de reacción se concentró y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,60 mmol), se agitó 1 h, se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (35 mg, 44%) en forma de un sólido marrón claro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68 (s, 3 H), 4,03 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,23 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,30 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 4,42 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 5,18-5,31 (m, 1 H), 6,50-6,57 (m, 1 H), 6,67 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,26-8,38 (m, 2 H), 8,95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

Ejemplo 252

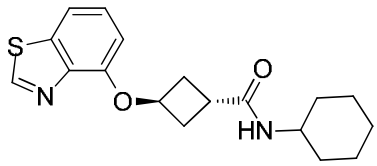
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tiofen-3-ilmetil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,602 mmol), tiofen-3-ilmetanamina (68 mg, 0,60 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmol) a 0 °C se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,72 ml, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano al 90%, para dar el compuesto del título (64 mg, 31%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,32-2,42 (m, 2 H), 2,63-2,72 (m, 2 H), 3,11-3,21 (m, 1 H), 4,28-4,34 (m, 2 H), 5,05-5,15 (m, 1 H), 6,83-6,88 (m, 1 H), 7,02-7,07 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,68-7,72 (m, 1 H), 8,40-8,46 (m, 1 H), 9,23 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 345.

Ejemplo 253

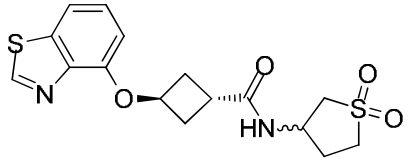
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-ciclohexilciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (6 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (120 mg, 0,476 mmol), ciclohexanamina (82 mg, 0,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol) a 0 °C se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,57 ml, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua enfriada con hielo (20 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (100 mg, 63%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,07-1,35 (m, 5 H), 1,55-1,79 (m, 5 H), 2,35-2,42 (m, 2 H), 2,59-2,68 (m, 2 H), 3,04-3,14 (m, 1 H), 3,50-3,60 (m, 1 H), 5,03-5,12 (m, 1 H), 6,83-6,88 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,67-7,70 (m, 1 H), 9,22 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 331.

Ejemplo 254

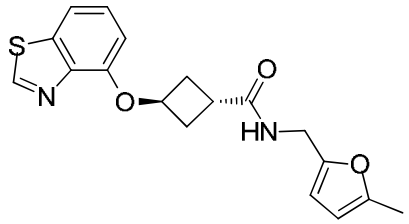
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (150 mg, 0,599 mmol), hidrocloruro del 1,1-dióxido de 3-aminotetrahidrotiofeno (103 mg, 0,599 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,8 mmol) a 0 °C se añadió, gota a gota, una disolución de T3P al 50% en acetato de etilo (0,71 ml, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material resultante se trituró con *n*-pentano (15 ml) y éter dietílico (10 ml), y se secó para dar el compuesto del título (85 mg, 38%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,05-2,15 (m, 1 H), 2,35-2,44 (m, 3 H), 2,65-2,72 (m, 2 H), 2,91-2,99 (m, 1 H), 3,09-3,20 (m, 2 H), 3,26-3,34 (m, 1 H), 3,42-3,50 (m, 1 H), 4,46-4,55 (m, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,38-7,45 (m, 1 H), 7,68-7,73 (m, 1 H), 9,21 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

Ejemplo 255

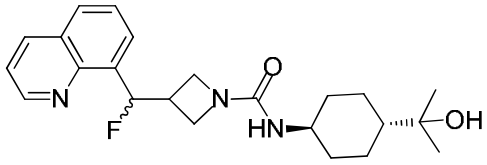
(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((5-metilfuran-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 25) (100 mg, 0,396 mmol), (5-metilfuran-2-il)metanamina (44 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) a 0 °C se añadió T3P (126 mg, 0,396 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 4 h, se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo al 10%-80%, para dar el compuesto del título (65 mg, 47%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,25 (s, 3 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,63-2,72 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 1 H), 4,22-4,29 (m, 2 H), 5,05-5,13 (m, 1 H), 5,98-6,02 (m, 1 H), 6,12-6,16 (m, 1 H), 6,83-6,89 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 7,68-7,73 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 343.

Ejemplo 256

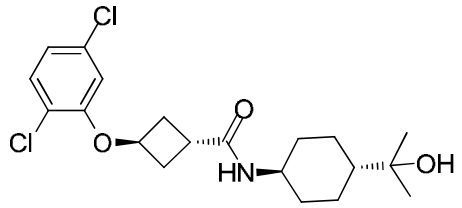
3-(Fluoro(quinolin-8-il)metil)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida racémico



Al dihidrocloruro de la 8-(azetidin-3-ilfluorometil)quinolina (Compuesto intermedio 106) (36 mg, 0,12 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (66 mg, 0,20 mmol) (Compuesto intermedio 3) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (16 mg, 0,12 mmol). Después de 30 min, la reacción se diluyó con agua y MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (23 mg, 46%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01-1,31 (m, 11 H), 1,87 (d, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,04-2,15 (m, 2 H), 3,36-3,63 (m, 2 H), 3,75 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 3,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,00 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 6,68-6,95 (m, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 7,55-7,68 (m, 1 H), 7,79-7,91 (m, 2 H), 8,19 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,91 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400.

Ejemplo 257

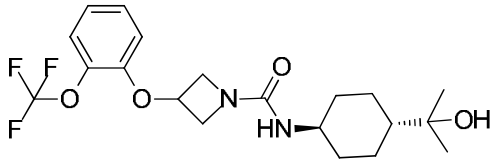
(*trans*)-3-(2,5-Diclorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (2 ml) de ácido (*trans*)-3-(2,5-diclorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 107) (50 mg, 0,19 mmol) se añadió HATU (87 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (36 mg, 0,23 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h, se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua (aditivo NH_4OH) al 20%-95%para dar el compuesto del título (49 mg, 60%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08-1,34 (m, 11 H), 1,87-1,95 (m, 2 H), 2,06-2,13 (m, 2 H), 2,43-2,52 (m, 2 H), 2,76 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,92-3,01 (m, 1 H), 3,75 (tdt, *J* = 12, 8, 4 Hz, 1 H), 5,01 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,88 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400, 402, 404 (patrón de di-Cl).

Ejemplo 258

***N*-((*trans*-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina-1-carboxamida**

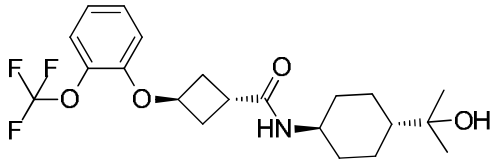


Al hidrocloruro de la 3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina (Compuesto intermedio 108) (100 mg, 0,371 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (120 mg, 0,371 mmol) (Compuesto intermedio 3) en DCM (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 5%-75%, para dar el compuesto del título (88 mg, 57%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96-1,19 (m, 5 H), 1,03 (s, 6 H), 1,72-1,86 (m, 4 H), 3,21-3,27 (m, 1 H), 3,66-3,77 (m, 2 H), 3,98 (s, 1 H), 4,19-4,29 (m, 2 H), 5,07 (s ancho, 1 H), 6,14 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,07 (t, *J* = 8 Hz, 1

H), 7,31-7,43 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

Ejemplo 259

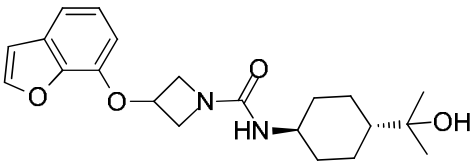
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 109) (50 mg, 0,18 mmol) se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,54 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (31 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3X), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 5%-75%, para dar el compuesto del título (53 mg, 71%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,92-1,18 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,78 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2,09-2,20 (m, 2 H), 2,53 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,90-3,02 (m, 1 H), 3,42 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,88 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,89-7,02 (m, 2 H), 7,25-7,34 (m, 2 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416.

Ejemplo 260

3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

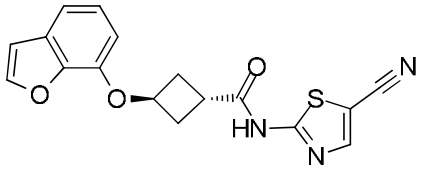


Al hidrocloruro de la 3-(benzofuran-7-iloxi)azetidina (Compuesto intermedio 110) (38 mg, 0,17 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (60 mg, 0,19 mmol) (Compuesto intermedio 3) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Después de 5 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 5%-30%, para dar el compuesto del título (54 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,94-1,13 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,70-1,80 (m, 4 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 3,74-3,80 (m, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 4,21-4,26 (m, 2 H), 5,08-5,13 (m, 1 H), 6,14 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,92-6,94 (m,

1 H), 7,12 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,94-7,97 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

Ejemplo 261

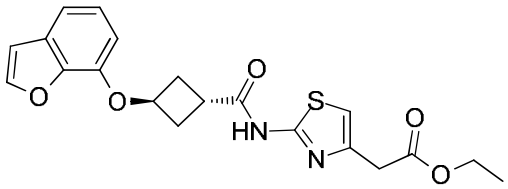
(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-cianotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 111) (80 mg, 0,34 mmol) se añadió HATU (157 mg, 0,413 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-aminotiazol-5-carbonitrilo (47 mg, 0,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3X), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con al acetonitrilo-agua (aditivo TFA al 0,1%) 0%-100% para dar el compuesto del título (48 mg, 29%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,72-2,80 (m, 2 H), 3,42-3,48 (m, 1 H), 5,00-5,08 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,88-7,91 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 12,97 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

Ejemplo 262

2-(2-((*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-il)acetato de etilo

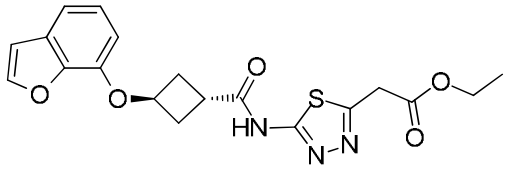


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 111) (80 mg, 0,34 mmol) se añadió HATU (157 mg, 0,413 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (71 mg, 0,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y el sólido resultante se recogió por filtración. Este residuo se purificó en gel de sílice de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo-agua (aditivo TFA al 0,1%) al 0%-100% para dar el compuesto del título (61 mg, 29%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,16 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,29-2,46 (m, 4 H), 2,73 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,39 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,05 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,95-5,05 (m, 1 H), 6,71 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,86-6,90 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,15-7,20 (m, 1 H), 7,90-7,95

(m, 1 H), 12,19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 263

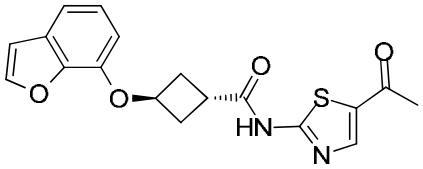
2-(5-((trans)-3-(Benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 111) (80 mg, 0,34 mmol) se añadió HATU (157 mg, 0,413 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato (71 mg, 0,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y el sólido resultante se recogió por filtración. Este sólido se lavó con hexanos para dar el compuesto del título (113 mg, 59%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,20 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,67 (s, 2 H), 2,71-2,86 (m, 2 H), 3,47 (s, 1 H), 4,01-4,26 (m, 4 H), 5,03 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 12,51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 402.

Ejemplo 264

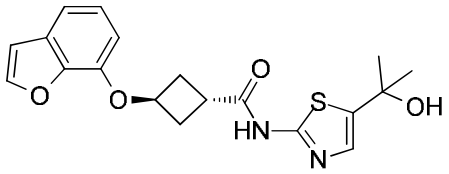
(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 111) (100 mg, 0,43 mmol) se añadió HATU (196 mg, 0,517 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,3 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-5-il)etanona (67 mg, 0,47 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (100 mg, 62%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,36-2,45 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,77 (ddd, *J* = 14, 7, 5 Hz, 2 H), 3,41-3,55 (m, 1 H), 5,03 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 12,58 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 357.

Ejemplo 265

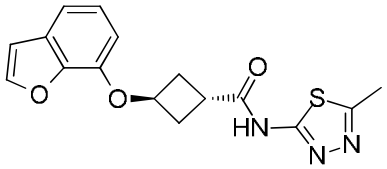
(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



La (*trans*)-*N*-(5-acetiltiazol-2-il)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 264) (23 mg, 0,065 mmol) se agitó en THF (5 ml) a 0 °C, y se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3,0 M (0,04 ml, 0,1 mmol) en éter dietílico. La reacción se agitó 1 h, se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc (3X), y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (19 mg, 74%). RMN ^{1}H (CD_3SOCD_3) δ 1,48 (s, 6 H), 2,32-2,50 (m, 2 H), 2,65-2,82 (m, 2 H), 3,40 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,03 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 6,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,11 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,15-7,28 (m, 2 H), 7,94 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 11,91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

Ejemplo 266

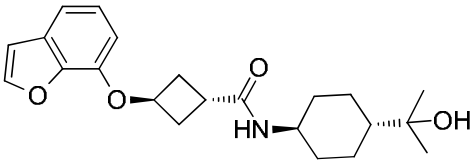
(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 111) (80 mg, 0,34 mmol) se añadió HATU (157 mg, 0,413 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (44 mg, 0,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y el sólido resultante se recogió por filtración. Este sólido se lavó con hexanos para dar el compuesto del título (80 mg, 68%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,36-2,45 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,74 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,45 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,02 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 12,40 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

Ejemplo 267

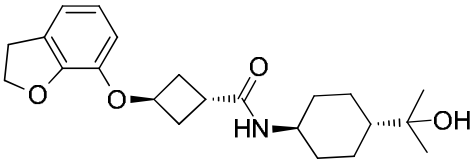
(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 111) (80 mg, 0,34 mmol) se añadió HATU (157 mg, 0,413 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (60 mg, 0,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (112 mg, 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,92-1,16 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,64-1,82 (m, 4 H), 2,21-2,31 (m, 2 H), 2,51-2,61 (m, 2 H), 2,89-3,02 (m, 1 H), 3,36-3,51 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,98 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,84-6,98 (m, 1 H), 7,10 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 372.

Ejemplo 268

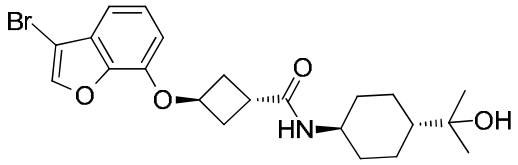
(*trans*)-3-((2,3-Dihidrobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



Una mezcla purgada con nitrógeno de (*trans*)-3-(benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 267) (25 mg, 0,067 mmol) y paladio sobre carbón (9 mg, 0,08 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 3,5 kg/cm^2 (50 psi) de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró para dar el compuesto del título (18 mg, 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,89-1,14 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,77 (t, *J* = 11 Hz, 4 H), 2,07-2,28 (m, 2 H), 2,38-2,46 (m, 2 H), 2,93 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 3,13 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 3,41 (s ancho, 1 H), 3,95-4,01 (m, 1 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 4,78 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,69 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,74-6,81 (m, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

Ejemplo 269

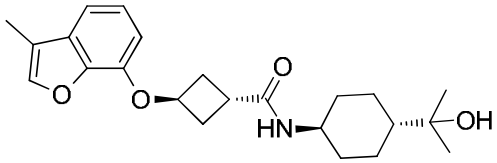
(*trans*)-3-((3-Bromobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 112) (100 mg, 0,321 mmol) se añadió HATU (147 mg, 0,386 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,96 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (51 mg, 0,32 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (132 mg, 79%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,89-1,18 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,68-1,91 (m, 4 H), 2,23-2,37 (m, 2 H), 2,56-2,64 (m, 2 H), 2,90-3,07 (m, 1 H), 3,43 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,98 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 450, 452 (patrón de Br).

Ejemplo 270

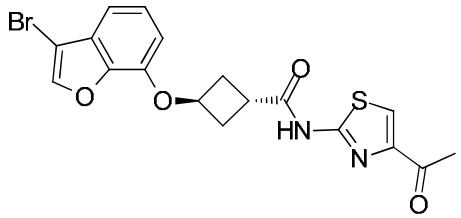
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-((3-metilbenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxamida



Una suspensión de carbonato de cesio (109 mg, 0,333 mmol), (*trans*)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida (Ejemplo 269) (50 mg, 0,111 mmol), trifluoro(metil)borato de potasio (16 mg, 0,13 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (9 mg, 0,01 mmol) en THF (2 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 45 min, a 140 °C durante 2 h, después a 170 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:EtOH (3:1) en hexano al 0%-100%, para dar el compuesto del título (3 mg, 5%). LC-MS (LC-ES) Pico T = 0,81; M+H = 386.

Ejemplo 271

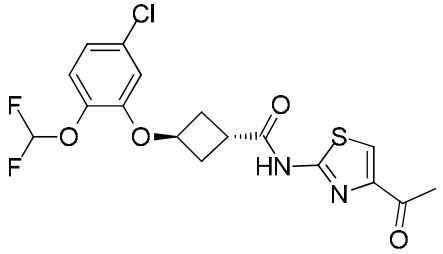
(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 112) (100 mg, 0,321 mmol) se añadió HATU (147 mg, 0,386 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,96 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (50 mg, 0,35 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (97 mg, 58%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,37-2,44 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,67-2,75 (m, 2 H), 3,42 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 5,03 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8,40 Hz, 1 H), 6,82-6,94 (m, 1 H), 7,32-7,41 (m, 1 H), 8,03-8,15 (m, 2 H), 12,50 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 435, 437 (patrón de Br).

Ejemplo 272

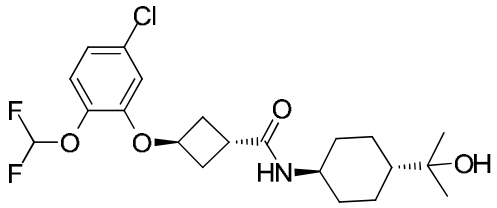
(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 113) (80 mg, 0,27 mmol) se añadió HATU (125 mg, 0,328 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (39 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (28 mg, 20%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,22-2,39 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 2,69 (s, 3 H), 3,35-3,45 (m, 1 H), 4,89-4,99 (m, 1 H), 6,89-7,09 (m, 3 H), 7,13-7,22 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 12,47 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417, 419 (patrón de Cl).

Ejemplo 273

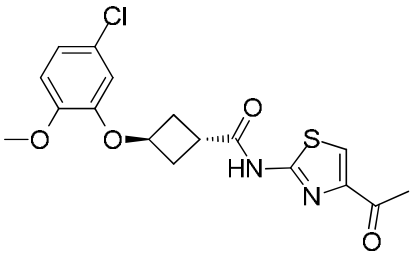
(*trans*)-3-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 113) (80 mg, 0,27 mmol) se añadió HATU (125 mg, 0,328 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (43 mg, 0,27 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (80 mg, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,96-1,22 (m, 5 H), 1,02 (s, 6 H), 1,80 (t, *J* = 13 Hz, 4 H), 2,13-2,36 (m, 2 H), 2,54-2,63 (m, 2 H), 2,99 (dq, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,45 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,91 (t, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 6,90-7,27 (m, 4 H), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 432, 434 (patrón de Cl).

Ejemplo 274

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida

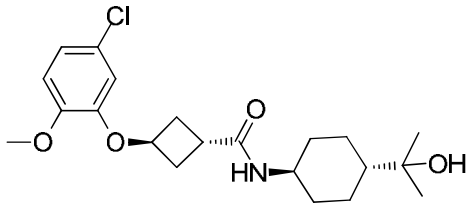


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 114) (80 mg, 0,31 mmol) se añadió HATU (141 mg, 0,370 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (52 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (33 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,19-2,35 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,59-2,70 (m 2 H), 3,32-3,42

(m, 1 H), 3,76 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 4,72-4,89 (m, 1 H), 6,72-6,78 (m, 1 H), 6,89-7,01 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 12,46 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381, 383 (patrón de Cl).

Ejemplo 275

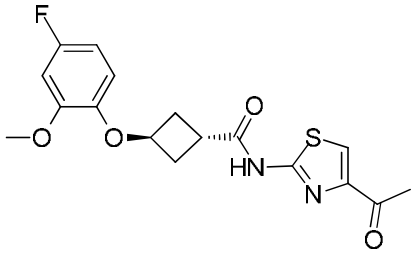
(*trans*)-3-(5-Cloro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 114) (80 mg, 0,31 mmol) se añadió HATU (141 mg, 0,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (59 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar un aceite que se cristalizó usando hexano:DCM 2:1 que se evaporó lentamente a lo largo de 18 h para dar el compuesto del título (58 mg, 47%) en forma de cristales blancos. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,22 (m, 5 H), 1,02 (s, 6 H), 1,80 (t, *J* = 13 Hz, 4 H), 2,23 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,43-2,52 (m, 2 H), 2,91-3,00 (m, 1 H), 3,35-3,45 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,01 (s, 1 H), 4,80 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,91-7,00 (m, 2 H), 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396, 398 (patrón de Cl).

Ejemplo 276

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida

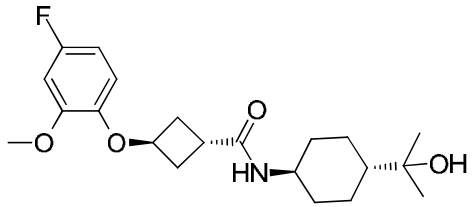


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 115) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (152 mg, 0,400 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,99 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (57 mg, 0,40 mmol), y la

mezcla se agitó durante 3 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (46 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,23-2,38 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 3,35-3,47 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,78 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,58-6,65 (m, 1 H), 6,72-6,78 (m, 1 H), 6,92 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 12,46 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

Ejemplo 277

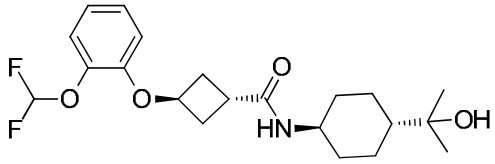
(*trans*)-3-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 115) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (152 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,99 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (63 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar un aceite que se cristalizó usando hexano:DCM 2:1 que se evaporó lentamente a lo largo de 18 h para dar el compuesto del título (58 mg, 47%) en forma de cristales blancos. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,92-1,11 (m, 5 H), 1,02 (s, 6 H), 1,72-1,83 (m, 4 H), 2,12-2,21 (m, 2 H), 2,46 (td, *J* = 6, 4 Hz, 2 H), 2,95 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,43 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,73 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,59-6,65 (m, 2 H), 6,88 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380.

Ejemplo 278

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)fenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

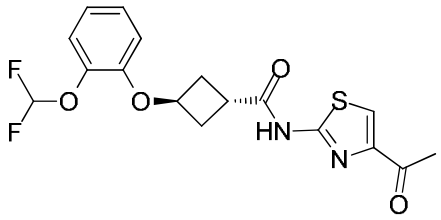


A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 116) (100 mg, 0,321

mmol) se añadió HATU (147 mg, 0,386 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,97 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (54 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (49 mg, 39%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,16 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,77 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2,17-2,23 (m, 2 H), 2,49-2,59 (m, 2 H), 2,88-3,00 (m, 1 H), 3,39-3,47 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,84 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,83-6,88 (m, 1 H), 6,88--6,95 (m, 1 H), 7,04 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,11-7,19 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398.

Ejemplo 279

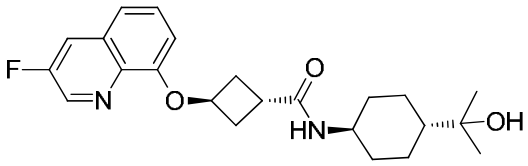
(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (5 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 116) (80 mg, 0,310 mmol) se añadió HATU (141 mg, 0,372 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-(2-aminotiazol-4-il)etanona (49 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (35 mg, 25%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,28-2,38 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,61-2,65 (m, 2 H), 3,32-3,49 (m, 1 H), 4,82-4,92 (m, 1 H), 6,89-6,95 (m, 2 H), 7,04 (t, *J* = 76 Hz, 1 H), 7,12-7,20 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 12,47 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

Ejemplo 280

(*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

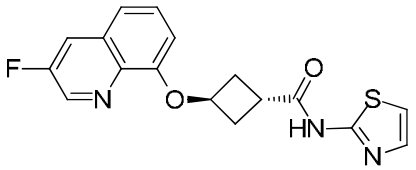


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((3-fluoroquinolin-8-

il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 117) (80 mg, 0,31 mmol) se añadió HATU (140 mg, 0,367 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (53 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (42 mg, 34%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,97-1,09 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,69-1,80 (m, 4 H), 2,26-2,35 (m, 2 H), 2,56-2,62 (m, 2 H), 3,03 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,44 (dd, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 5,00 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 7, 1 Hz, 1 H), 7,42-7,55 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J* = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 281

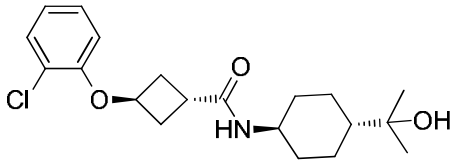
(*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((3-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 117) (80 mg, 0,31 mmol) se añadió HATU (140 mg, 0,367 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol). Después de 5 minutos, se añadió tiazol-2-amina (37 mg, 0,37 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h y se vertió en agua. El sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (45 mg, 41%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 5,06 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,41-7,54 (m, 3 H), 8,19 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 12,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 344.

Ejemplo 282

(*trans*)-3-(2-Clorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

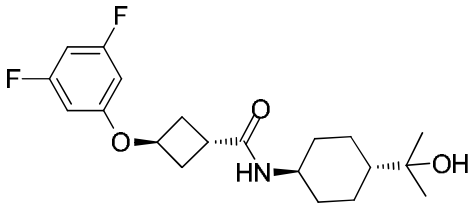


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 118) (80 mg, 0,35 mmol) se añadió HATU (161 mg, 0,424 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (61 mg, 0,39

mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (105 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,97-1,15 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,72-1,81 (m, 4 H), 2,19-2,30 (m, 2 H), 2,54 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,91-3,01 (m, 1 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,87 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,81-6,88 (m, 1 H), 6,88-6,93 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366, 368 (patrón de Cl).

Ejemplo 283

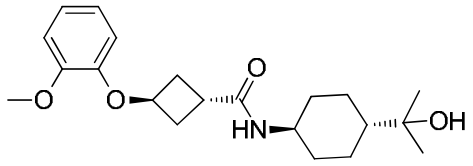
(*trans*)-3-(3,5-Difluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3,5-difluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 119) (80 mg, 0,35 mmol) se añadió HATU (160 mg, 0,421 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (61 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (78 mg, 59%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,96-1,11 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,78 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2,13-2,20 (m, 2 H), 2,53 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2,96 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 3,42 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,81 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,46-6,55 (m, 2 H), 6,75 (tt, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

Ejemplo 284

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida

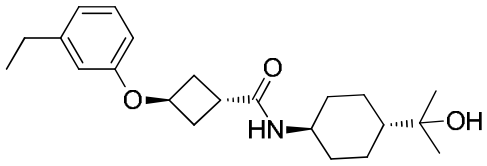


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 120) (80 mg, 0,36 mmol) se

añadió HATU (164 mg, 0,432 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (62 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (57 mg, 43%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,10 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,77 (t, *J* = 12 Hz, 4 H), 2,12-2,20 (m, 2 H), 2,45-2,52 (m., 2 H), 2,94 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,42 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,75 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 6,82-6,89 (m, 2 H), 6,93 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 362.

Ejemplo 285

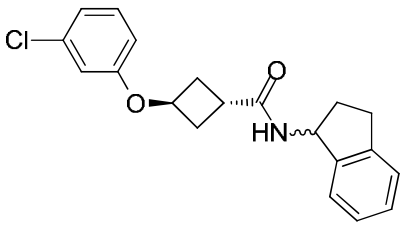
(*trans*)-3-(3-Etilfenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3-etilfenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 121) (80 mg, 0,36 mmol) se añadió HATU (166 mg, 0,436 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (63 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (58 mg, 31%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,15 (m, 8 H), 1,00 (s, 6 H), 1,71-1,82 (m, 4 H), 2,12-2,22 (m, 2 H), 2,46-2,60 (m, 4 H), 2,94 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 3,36-3,48 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,77 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,54-6,62 (m, 2 H), 6,74 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,11-7,18 (m, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

Ejemplo 286

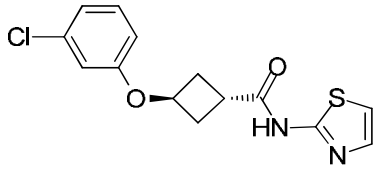
(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutanocarboxamida racémico



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 122) (80 mg, 0,35 mmol) se añadió HATU (161 mg, 0,424 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 1-aminoindano (0,05 ml, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (70 mg, 57%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,74 (dd, *J* = 13, 8 Hz, 1 H), 2,14-2,24 (m, 2 H), 2,24-2,36 (m, 1 H), 2,61 (tt, *J* = 8, 4 Hz, 2 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 2,83-2,92 (m, 1 H), 3,05 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,88-4,91 (m, 1 H), 5,21-5,30 (m, 1 H), 6,75-6,85 (m, 2 H), 6,95-6,98 (m, 1 H), 7,11-7,19 (m, 3 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 8,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 342, 344 (patrón de Cl).

Ejemplo 287

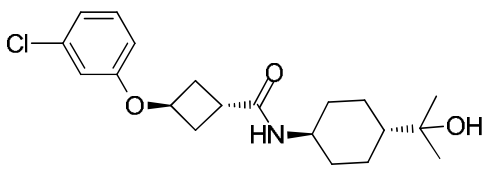
(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3-clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 122) (80 mg, 0,35 mmol) se añadió HATU (161 mg, 0,424 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió tiazol-2-amina (35 mg, 0,35 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (70 mg, 57%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,22-2,35 (m, 2 H), 2,66-2,81 (m, 2 H), 3,32-3,44 (m, 1 H), 4,75-4,85 (m, 1 H), 6,72-6,82 (m, 2 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,16-7,20 (m, 1 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 1 H), 12,11 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 309, 311 (patrón de Cl).

Ejemplo 288

(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

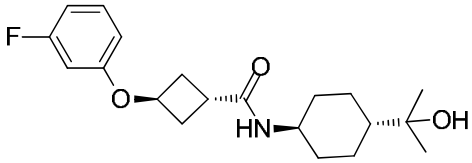


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3-

clorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 122) (80 mg, 0,35 mmol) se añadió HATU (161 mg, 0,424 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (61 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (40 mg, 29%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,10 (m, 5 H), 0,99 (s, 6 H), 1,71-1,81 (m, 4 H), 2,14-2,22 (m, 2 H), 2,47-2,54 (m., 2 H), 2,90-2,98 (m, 1 H), 3,38-3,47 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,76-4,84 (m, 1 H), 6,72-6,77 (m, 1 H), 6,79-6,83 (m, 1 H), 6,94-6,97 (m, 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H), 7,63-7,68 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366, 368 (patrón de Cl).

Ejemplo 289

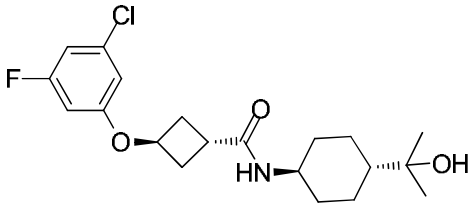
(*trans*)-3-(3-Fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 123) (80 mg, 0,38 mmol) se añadió HATU (174 mg, 0,457 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (66 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (105 mg, 70%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,96-1,10 (m, 5 H), 0,99 (s, 6 H), 1,71-1,80 (m, 4 H), 2,18 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,42-2,55 (m., 2 H), 2,95 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 3,36-3,43 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,79 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,54-6,61 (m, 2 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 348.

Ejemplo 290

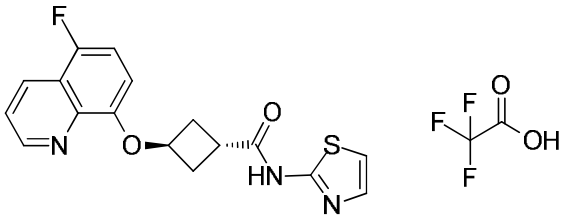
(*trans*)-3-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(3-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 124) (80 mg, 0,33 mmol) se añadió HATU (145 mg, 0,392 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (57 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (63 mg, 41%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,93-1,10 (m, 5 H), 0,99 (s, 6 H), 1,69-1,80 (m, 4 H), 2,18 (ddd, *J* = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2,47-2,54 (m., 2 H), 2,95-2,99 (m, 1 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,82 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,61-6,70 (m, 2 H), 6,94 (dt, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-OH = 366, 368 (patrón de Cl).

Ejemplo 291

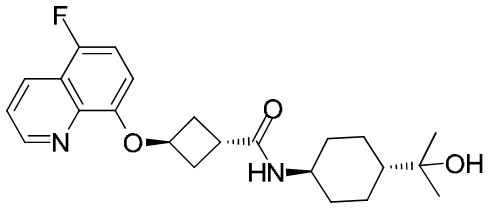
(*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((5-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 125) (80 mg, 0,31 mmol) se añadió HATU (140 mg, 0,367 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol). Después de 5 minutos, se añadió tiazol-2-amina (34 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con agua en AcCN (con aditivo TFA al 0,1%) al 0%-100% para dar el compuesto del título (50 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,42-2,49 (m, 2 H), 2,72-2,81 (m, 2 H), 3,40-3,48 (m, 1 H), 5,01-5,09 (m, 1 H), 6,96-7,00 (m, 1 H), 7,19-7,22 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 7,44-7,47 (m, 1 H), 7,67-7,70 (m, 1 H), 8,46-8,49 (m, 1 H), 8,96-8,99 (m, 1 H), 12,15 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 344.

Ejemplo 292

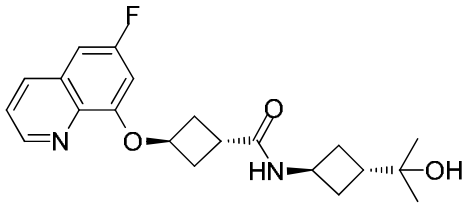
(*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((5-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 125) (80 mg, 0,31 mmol) se añadió HATU (140 mg, 0,367 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (53 mg, 0,34 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (65 mg, 53%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,11 (m, 5 H), 0,99 (s, 6 H), 1,71-1,83 (m, 4 H), 2,28-2,37 (m, 2 H), 2,55-2,62 (m., 2 H), 2,98-3,03 (m, 1 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,94-5,00 (m, 1 H), 6,84-6,90 (m, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,66-7,71 (m, 1 H), 8,38-8,42 (m, 1 H), 8,92-8,95 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 293

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida

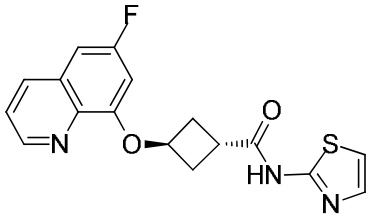


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 126) (60 mg, 0,23 mmol) se añadió HATU (105 mg, 0,276 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-(3-aminociclobutil)propan-2-ol (Compuesto intermedio 127) (33 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, después se purificó más en una columna Whelk O, eluyendo con EtOH en hexanos al 40% para dar el compuesto del título (13 mg, 15%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03 (s, 6 H), 1,77-

1,92 (m, 2 H), 2,13-2,28 (m, 3 H), 2,33-2,42 (m, 2 H), 2,69 (ddd, *J* = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3,03-3,17 (m, 1 H), 4,12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 5,05 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,84 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 8,30 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J* = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

Ejemplo 294

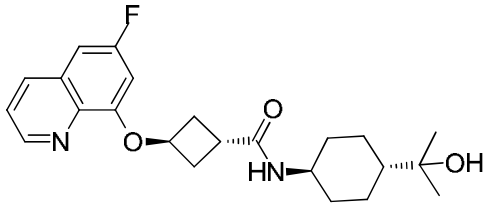
(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 126) (26 mg, 0,10 mmol) se añadió HATU (46 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol). Después de 5 minutos, se añadió tiazol-2-amina (11 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (16 mg, 47%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,44-2,51 (m, 2 H), 2,78-2,86 (m, 2 H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 5,04-5,11 (m, 1 H), 6,86-6,92 (m, 1 H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,44-7,47 (m, 1 H), 7,53-7,59 (m, 1 H), 8,26-8,29 (m, 1 H), 8,80-8,83 (m, 1 H), 12,11 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 344.

Ejemplo 295

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida

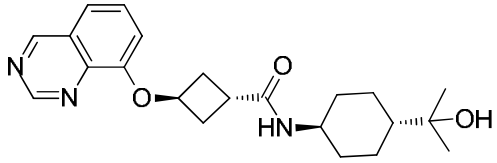


A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-((6-fluoroquinolin-8-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 126) (60 mg, 0,23 mmol) se añadió HATU (105 mg, 0,276 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (40 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-

100% para dar el compuesto del título (72 mg, 79%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,92-1,12 (m, 5 H), 0,99 (s, 6 H), 1,71-1,83 (m, 4 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m., 2 H), 3,00-3,09 (m, 1 H), 3,41-3,49 (m, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 4,98-5,03 (m, 1 H), 6,76-6,81 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,51-7,56 (m, 1 H), 7,66-7,72 (m, 1 H), 8,21-8,23 (m, 1 H), 8,75-8,80 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

Ejemplo 296

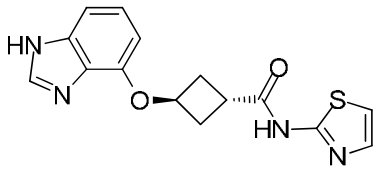
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 128) (100 mg, 0,409 mmol) se añadió HATU (195 mg, 0,512 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (80 mg, 0,51 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con EtOAc: EtOH (3:1) en hexanos al 0%-75% para dar el compuesto del título (72 mg, 46%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,96-1,12 (m, 5 H), 0,99 (s, 6 H), 1,73-1,83 (m, 4 H), 2,29-2,38 (m, 2 H), 2,59-2,67 (m., 2 H), 2,99-3,07 (m, 1 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 4,99-5,05 (m, 1 H), 7,16-7,19 (m, 1 H), 7,61-7,66 (m, 2 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 9,23-9,25 (m, 1 H), 9,53 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

Ejemplo 297

(*trans*)-3-((1H-Benzo[d]imidazol-4-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida, di-sal del ácido trifluoroacético

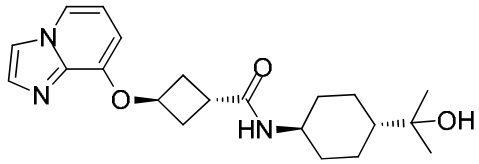


A la (*trans*)-3-(2,3-diaminofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto intermedio 130) (26 mg, 0,10 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (5,00 ml, 30,0 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1,5 h y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con AcCN en agua al 0%-60% (con aditivo TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (11 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,47-2,56 (m, 2 H), 2,78-2,88 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 1

H), 5,09-5,18 (m, 1 H), 6,89-6,94 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 1 H), 7,35-7,45 (m, 3 H), 7,48-7,50 (M, 1 H), 9,39 (s ancho, 1 H), 12,10 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

Ejemplo 298

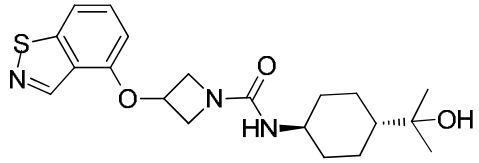
(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida



A una disolución en DMF (4 ml) de ácido (*trans*)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxílico (Compuesto intermedio 131) (75 mg, 0,32 mmol) se añadió HATU (160 mg, 0,420 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,97 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-((*trans*)-4-aminociclohexil)propan-2-ol (66 mg, 0,42 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 h, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Este residuo se purificó dos veces en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos al 0%-100% para dar el compuesto del título (12 mg, 10%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,97-1,12 (m, 5 H), 1,00 (s, 6 H), 1,72-1,82 (m, 4 H), 2,34-2,42 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m., 2 H), 2,98-3,07 (m, 1 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 5,07-5,16 (m, 1 H), 7,12-7,16 (m, 1 H), 7,27-7,34 (m, 1 H), 7,71-7,76 (m, 1 H), 8,12-8,16 (m, 1 H), 8,32-8,35 (m, 1 H), 8,42-8,47 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 372.

Ejemplo 299

3-(Benzo[d]isotiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida

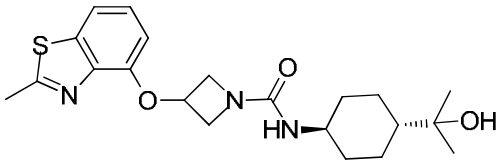


Al hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]isotiazol (Compuesto intermedio 132) (60 mg, 0,25 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (80 mg, 0,25 mmol) (Compuesto intermedio 3) en DCM (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió en disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc:EtOH (3:1)-hexanos al 5%-75%, para dar el compuesto del título (79 mg, 82%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,95-1,20 (m, 5 H), 1,02 (s,

6 H), 1,70-1,88 (m, 4 H), 3,27 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 4,25-4,36 (m, 2 H), 5,14-5,27 (m, 1 H), 6,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,14 (d, *J* = 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 300

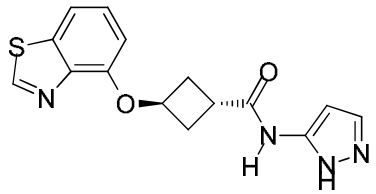
***N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida**



Al hidrocloruro del 7-(azetidin-3-iloxi)-2-metilbenzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 133) (26 mg, 0,10 mmol) y ((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (33 mg, 0,10 mmol) (Compuesto intermedio 3) en DMF (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,1 mmol). Después de 30 min, la reacción se diluyó con MeOH y se cargó en HPLC semi-prep (NH_4OH como modificador) para dar el compuesto del título (37 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,15 (s, 6 H), 1,17-1,35 (m, 5 H), 1,81-2,06 (m, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 3,38-3,46 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,41 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,16-5,32 (m, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

Ejemplo 301

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida

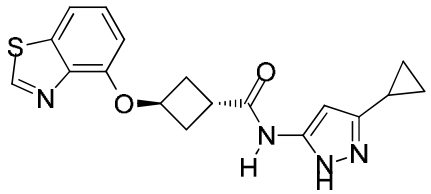


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida (250 mg, 0,562 mmol, Compuesto intermedio 134) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió lentamente gota a gota trietilamina (0,094 ml, 0,675 mmol), seguido de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (5,62 ml, 5,62 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se disolvió en diclorometano, se pre-adsorbió en gel de sílice y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato

de etilo en hexanos 4:1 seguido de un gradiente de metanol en diclorometano 4:96. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El sólido que quedaba se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (43 mg, 22%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz CD_3SOCD_3) δ 2,38-2,45 (m, 2 H) 2,71-2,79 (m, 2 H), 3,29-3,40 (m, 1 H), 5,05-5,17 (m, 1 H), 6,55 (s ancho, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,59 (s ancho, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 10,39 (s ancho, 1 H), 12,35 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

Ejemplo 302

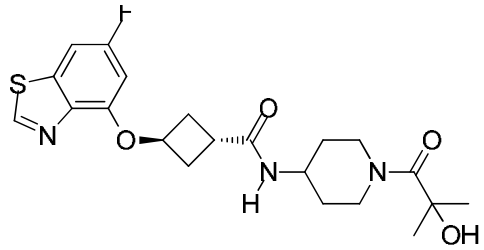
(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida (220 mg, 0,379 mmol, Compuesto intermedio 135) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (1,59 ml, 11,4 mmol), seguido de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (3,79 ml, 3,79 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos al 40%-45% para dar el compuesto del título (50 mg, 35%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,59-0,70 (m, 2 H), 0,85-0,97 (m, 2 H), 1,74-1,91 (m, 1 H), 2,32-2,46 (m, 2 H), 2,60-2,76 (m, 2 H), 3,28-3,35 (m, 1 H) 5,05-5,14 (m, 1 H), 6,23 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 10,30 (s ancho, 1 H) 12,05 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

Ejemplo 303

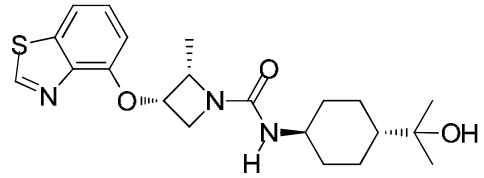
(trans)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida



A una disolución agitada de ácido (trans)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (20 mg, 0,075 mmol, Compuesto intermedio 59) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 ml, 0,187 mmol), seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (28,5 mg, 0,075 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió 1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (13,94 mg, 0,075 mmol, Compuesto intermedio 136). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se diluyó con agua (0,5 ml) y se agitó 5 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con metanol (0,5 ml) y se cargó en HPLC semi-prep de fase inversa (hidróxido amónico como modificador) para dar el compuesto del título (32 mg, 98%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (??? MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (qd, *J* = 12, 4 Hz, 2 H), 1,51 (d, *J* = 1 Hz, 6 H), 1,98-2,14 (m, 2 H), 2,53-2,71 (m, 2 H), 2,77-2,90 (m, 2 H), 2,94-3,19 (m, 3 H), 4,09 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4,45 (s ancho, 3 H), 5,17 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,44-5,71 (m, 1 H), 6,57 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J* = 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 436.

Ejemplo 304

(2S,3S)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida

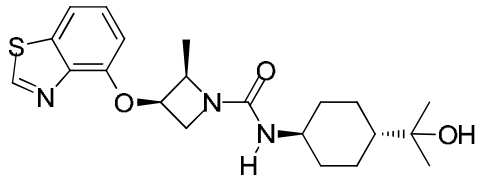


A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-(((2S,3S)-2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol (23 mg, 0,090 mmol, Compuesto intermedio 139) en diclorometano (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,286 mmol) seguido de ((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (30 mg, 0,093 mmol, Compuesto intermedio 5). La mezcla amarilla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-75%. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El material que quedaba se trituró con hexanos y se puso a vacío para dar el compuesto del título (32 mg, 89%) en forma de un sólido blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,03 (s, 9 H), 1,08-1,21 (m, 3 H), 1,27 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1,79 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 3,87 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 1 H), 4,00-4,07 (m, 2 H), 4,19 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1 H), 4,64 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,25 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

Ejemplo 305

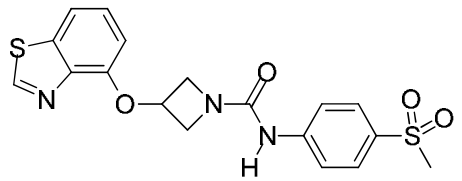
(2R,3R)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida



A una mezcla agitada de hidrocloruro del 4-(((2R,3R)-2-metilazetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol (14,4 mg, 0,056 mmol, Compuesto intermedio 140) en diclorometano (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,172 mmol), seguido de ((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (20 mg, 0,062 mmol, Compuesto intermedio 5). La mezcla amarilla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-75%. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El material que quedaba se trituró con hexanos y se puso a vacío para dar el compuesto del título (13 mg, 57%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,01 (s, 6 H), 0,96-1,18 (s, 5 H), 1,27 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1,79 (d, *J* = 9 Hz, 4 H), 3,22-3,32 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 9, 4,02 Hz, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,19 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1 H), 4,64 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,25 (td, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

Ejemplo 306

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(metilsulfonil)fenil)azetidina-1-carboxamida

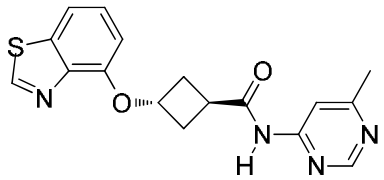


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (90 mg, 0,447 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió una disolución de 4-(metilsulfonil)anilina (70 mg, 0,409 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,401 mmol) en diclorometano (2

ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2,5 horas y después se añadió gota a gota una mezcla de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (100 mg, 0,412 mmol, Compuesto intermedio 28) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,145 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano, y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-70%. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El material que quedaba se trituró con hexanos y el sólido se recogió por filtración a vacío y se secó a vacío para dar el compuesto del título (68 mg). Este material se disolvió en acetonitrilo-metanol (4 ml) 3:1 y se purificó más por HPLC de fase inversa (inyecciones 4X1 ml), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua que contenía hidróxido amónico al 1%, al 20%-90% para dar el compuesto del título (51 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,15 (s, 3 H), 4,08 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,55 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5,28-5,35 (m, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75-7,82 (m, 5 H), 9,10 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

Ejemplo 307

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(6-metilpirimidin-4-il)ciclobutanocarboxamida

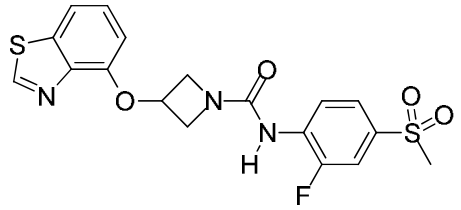


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (150 mg, 0,602 mmol, Compuesto intermedio 25) y 6-metilpirimidin-4-amina (65,7 mg, 0,602 mmol) en piridina (6 ml) se añadió oxicloruro de fósforo(V) (0,168 ml, 1,81 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se purificó por TLC preparativa, eluyendo con metanol:diclorometano 1:9 para proporcionar material impuro (55 mg). Este material se volvió a purificar por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (10 mg, 4,8%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,41 (s, 3 H), 2,42-2,52 (m, 2

H), 2,71 - 2,89 (m, 2 H), 3,45-3,52 (m, 1 H), 5,05-5,13 (m, 1 H), 6,86 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,73 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 341.

Ejemplo 308

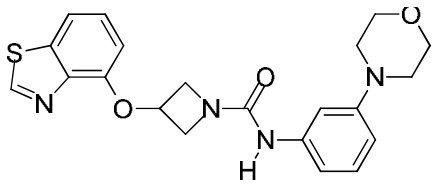
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (30 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 2-fluoro-4-(metilsulfonil)anilina (60 mg, 0,317 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,401 mmol) en diclorometano (1 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (75 mg, 0,309 mmol, Compuesto intermedio 28) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano, y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-75% para dar el compuesto del título (81 mg, 62%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,23 (s, 3 H), 4,12 (dd, *J* = 10, 3 Hz, 2 H), 4,57 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5,28-5,35 (m, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 7,75-7,80 (m, 2 H), 8,09 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 422.

Ejemplo 309

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-morfolinofenil)azetidina-1-carboxamida

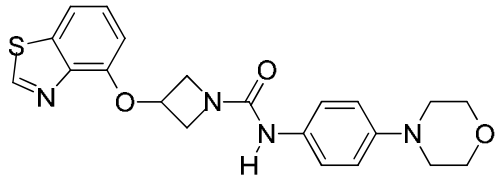


A una disolución agitada de trifosgeno (30 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-morfolinoanilina (60 mg, 0,337 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,401 mmol) en diclorometano (1 ml) a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos adicionales y después se añadió en una porción una mezcla

de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (75 mg, 0,309 mmol, Compuesto intermedio 28) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se convirtió en una suspensión y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano y se secó a vacío para dar el compuesto del título (34 mg, 27%) en forma de un sólido blanco. El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano, y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-70% para dar compuesto del título adicional (43 mg, 34%) en forma de un sólido beige. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,07-3,12 (m, 4 H), 3,74-3,78 (m, 4 H), 4,02 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,49 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,26-5,32 (m, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,09-7,15 (m, 1 H), 7,23 (s ancho, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411.

Ejemplo 310

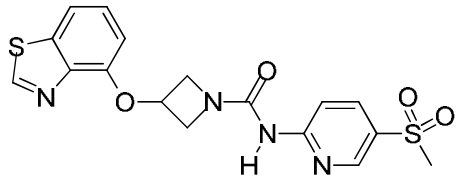
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-morfolinofenil)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (30 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió una mezcla de 4-morfolinoanilina (60 mg, 0,337 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,401 mmol) en diclorometano (1 ml) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 30 minutos adicionales y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (75 mg, 0,309 mmol, Compuesto intermedio 28) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se convirtió en una suspensión y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con diclorometano y se secó a vacío para dar el compuesto del título (47 mg, 37%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,99-3,03 (m, 4 H), 3,70-3,75 (m, 4 H), 3,99 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,5 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,25-5,31 (m, 1 H), 6,83-6,91 (m, 4 H), 7,35 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411.

Ejemplo 311

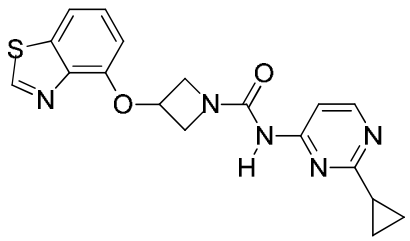
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de trifosgeno (30 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió una mezcla de 5-(metilsulfonil)piridin-2-amina (55 mg, 0,319 mmol) y **N,N**-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,401 mmol) en diclorometano (1 ml) gota a gota a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó 30 minutos adicionales y después se añadió en una porción una mezcla de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (75 mg, 0,309 mmol, Compuesto intermedio 28) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante la noche y después se evaporó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-70%para dar el compuesto del título (44 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,24 (s, 3 H), 4,08 (d ancho, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,56 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5,24-5,30 (m, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,18 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 10,04 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

Ejemplo 312

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)azetidina-1-carboxamida

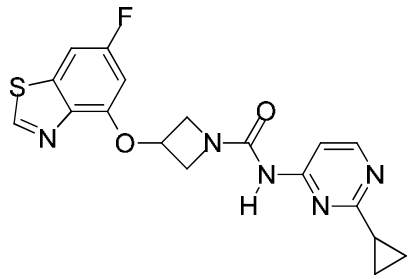


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (112 mg, 0,555 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 2-ciclopropilpirimidin-4-amina (50 mg, 0,370 mmol), seguido de piridina (1 ml, 12,36 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se añadió sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (118 mg, 0,370 mmol, Compuesto intermedio 28C). La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con agua, se diluyó con metanol, y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico como modificador) para dar el compuesto del título (74 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96-1,15 (m, 4

H), 2,04-2,23 (m, 1 H), 4,42 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,62 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5,38 (tt, *J* = 7, 4 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,96 (s ancho, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

Ejemplo 313

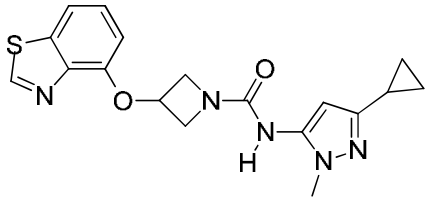
N-(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (112 mg, 0,555 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 2-ciclopropilpirimidin-4-amina (50 mg, 0,370 mmol), seguido de piridina (1 ml, 12,36 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se añadió sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (118 mg, 0,370 mmol, Compuesto intermedio 28C). La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con agua, se diluyó con metanol, y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico como modificador) para dar el compuesto del título (95 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93-1,14 (m, 4 H), 1,99-2,20 (m, 1 H), 4,40 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,54-4,74 (m, 2 H), 5,36 (ddd, *J* = 6, 4, 2 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 6,86 (s ancho, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 386.

Ejemplo 314

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxamida

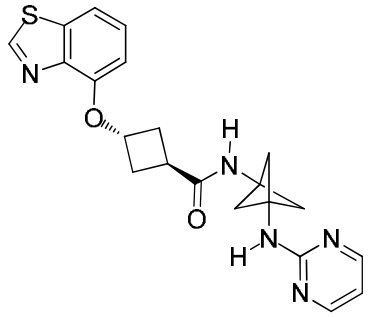


A una disolución agitada de hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (75 mg, 0,309 mmol, Compuesto intermedio 28) en diclorometano (3 ml) se añadió *N,N*-

diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,916 mmol), seguido de (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de 4-nitrofenilo (115 mg, 0,301 mmol, Compuesto intermedio 141). La mezcla amarilla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-100% para dar el compuesto del título (34 mg) en 71% de pureza. Este material se volvió a purificar por HPLC de fase inversa, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (modificador hidróxido amónico al 0,1%) al 20%-95% para dar el compuesto del título (21 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,55-0,60 (m, 2 H), 0,77-0,82 (m, 2 H), 1,72-1,80 (m, 1 H), 3,52 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,47 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 5,27-5,33 (m, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 370.

Ejemplo 315

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(pirimidin-2-ilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida

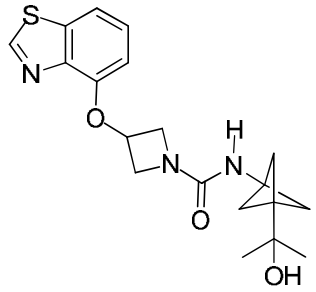


A una disolución agitada de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxílico (21 mg, 0,084 mmol, Compuesto intermedio 25) e hidrocloruro de la N1-(pirimidin-2-il)biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina (17,9 mg, 0,084 mmol, Compuesto intermedio 142) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,253 mmol), seguido de una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) al 50% en peso en acetato de etilo (0,054 ml, 0,084 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos, se inactivó con agua, se cargó en HPLC semi-prep y se purificó, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (modificador hidróxido amónico) para dar el compuesto del título (16,8 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,52 (s, 6 H), 2,58-2,73 (m, 2 H), 2,87 (ddd, *J* = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 5,24 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 3,04 (s, 1 H), 5,79 (s ancho, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,63 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,36

(t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 5 Hz, 2 H), 8,94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408.

Ejemplo 316

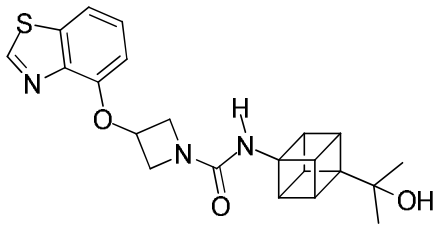
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (35 mg, 0,174 mmol) e hidrocloruro del 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propan-2-ol (25 mg, 0,177 mmol, Compuesto intermedio 143) en diclorometano (1 ml) se añadió piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). A esta mezcla en agitación se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (40 mg, 0,165 mmol, Compuesto intermedio 28). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,573 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 0%-75% para dar el compuesto del título (22 mg, 36%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400, MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,04 (s, 6 H), 1,75 (s, 6 H), 3,82 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 4,30 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,21 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

Ejemplo 317

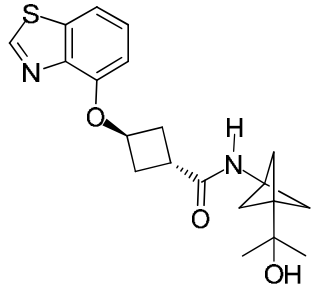
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (40 mg, 0,198 mmol) e hidrocloruro del (4-aminocuban-1-il)propan-2-ol (43 mg, 0,201 mmol, Compuesto intermedio 144) en diclorometano (1 ml) se añadió piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 5 horas. A esta mezcla se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (42 mg, 0,173 mmol, Compuesto intermedio 28), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,573 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-75% para dar el compuesto del título (12,3 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,63 (s, 6 H), 2,90 (t, *J* = 6 Hz, 3 H), 3,22-3,27 (m, 3 H), 3,84 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,31 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,07 (s, 1 H), 5,19-5,25 (m, 1 H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

Ejemplo 318

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida

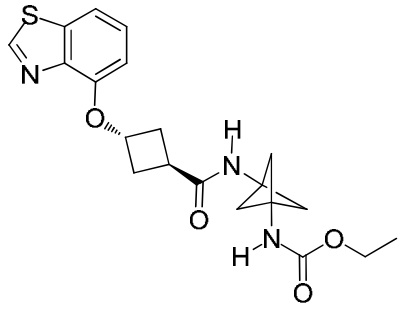


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxílico (60 mg, 0,241 mmol, Compuesto intermedio 25) e hidrocloruro del 2-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)propan-2-ol (30 mg, 0,169 mmol, Compuesto intermedio 143) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,429 mmol), seguido de un disolución de 2,4,6-trióxido de

2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) al 50% en peso en acetato de etilo (0,25 ml, 0,420 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. El análisis de LCMS de la mezcla mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadió disolución de T3P (0,125 ml, 0,21 mmol) adicional a la mezcla y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-75% acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos para dar el compuesto del título (36 mg, 57%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,05 (s, 6 H), 1,81 (s, 6 H), 2,28-2,37 (m, 2 H), 2,62 (qd, *J* = 7, 4 Hz, 2 H), 3,02 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 5,04 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373.

Ejemplo 319

(3-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de etilo

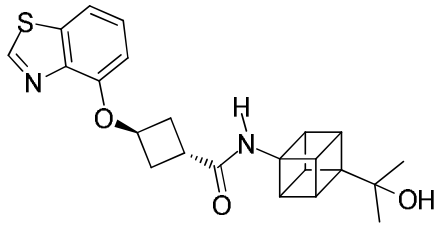


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (*trans*)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxílico (42 mg, 0,168 mmol, Compuesto intermedio 25) e hidrocloruro del (3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de etilo (30 mg, 0,145 mmol, Compuesto intermedio 145) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,429 mmol), seguido de una 50% en peso disolución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trioxide (T3P) en acetato de etilo (0,25 ml, 0,420 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis de LCMS de la mezcla mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadió disolución de T3P adicional (0,125 ml, 0,21 mmol) a la mezcla y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y

se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-75% acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos para dar el compuesto del título (46 mg, 79%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,15 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,15 (s, 6 H), 2,29-2,38 (m, 2 H), 2,58-2,66 (m, 2 H), 3,03 (dt, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,97 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5,04 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,83 (s ancho, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 402.

Ejemplo 320

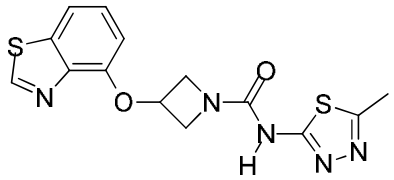
(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)ciclobutano-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxílico ácido (35 mg, 0,140 mmol, Compuesto intermedio 25) y hidrocloruro del (4-aminocuban-1-il)propan-2-ol (30 mg, 0,140 mmol, Compuesto intermedio 144) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,401 mmol), seguido de una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) al 50% en peso en acetato de etilo (0,20 ml, 0,336 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-75% para dar el compuesto del título (35 mg, 61%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,65 (s, 6 H), 2,31-2,39 (m, 2 H), 2,56-2,66 (m, 4 H), 2,93-2,98 (m, 2 H), 3,06 (td, *J* = 9, 5 Hz, 1 H), 3,27-3,31 (m, 2 H), 5,05 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409.

Ejemplo 321

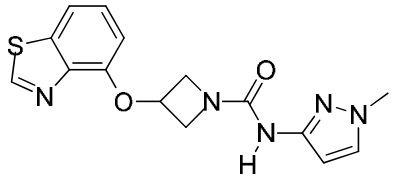
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de la sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,150 mmol, Compuesto intermedio 28C) en acetonitrilo (4 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,599 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de fenilo (42,3 mg, 0,180 mmol, Compuesto intermedio 146). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar 55 mg de material bruto. Esta reacción se repitió (Compuesto intermedio 28C (150 mg) y Compuesto intermedio 146 (127 mg)) para dar 175 mg de material bruto. Se combinaron ambos lotes de material bruto (230 mg), se disolvieron en metanol:diclorometano 1:9, pre-adsorbió en alúmina neutra y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de acetato de etilo en hexanos 1:1, seguido de un gradiente de metanol en diclorometano 5:95 para dar el compuesto del título (121 mg, 61%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,55 (s, 3 H), 3,98-4,19 (m, 2 H), 4,56 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H), 5,21-5,38 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,71-7,84 (m, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 11,29 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 348.

Ejemplo 322

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxamida

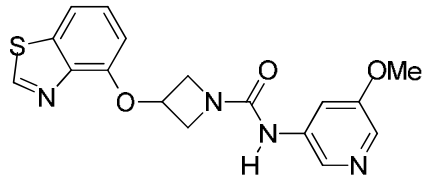


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (700 mg, 3,30 mmol, Compuesto intermedio 28C) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió trietilamina (1,84 ml, 13,2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió (1-metil-1H-pirazol-3-il)carbamato de fenilo (500 mg, 0,920 mmol, Compuesto intermedio 147). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano 5:95 para dar el compuesto del título (80 mg, 7%) en forma de un

sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,70 (s, 3 H), 3,97 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 2 H), 4,32-4,48 (m, 2 H), 5,16-5,34 (m, 1 H), 6,27 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32-7,52 (m, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

Ejemplo 323

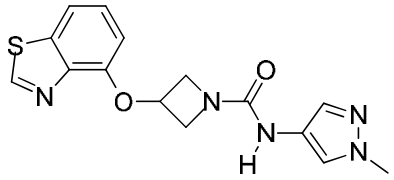
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo (100 mg, 0,300 mmol, Compuesto intermedio 148) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió trietilamina (0,167 ml, 1,20 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (91 mg, 0,270 mmol, Compuesto intermedio 28C). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se disolvió en diclorometano, pre-adsorbió en gel de sílice y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol-diclorometano 1:9 y después por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (60 mg, 56%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,78 (s, 3 H), 4,06 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,52 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2 H), 5,28-5,37 (m, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,63 (t, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 7,9 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 8,3 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 8,8 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 357.

Ejemplo 324

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxamida

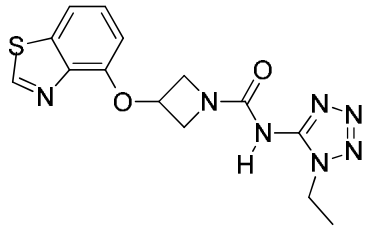


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (300 mg, 0,85 mmol, Compuesto intermedio 28C) en acetonitrilo (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,149 ml, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió (1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de fenilo

(200 mg, 0,57 mmol, Compuesto intermedio 149). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se disolvió en diclorometano, pre-adsorbió en gel de sílice y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano 1:9 para dar el compuesto del título (80 mg, 28%) en forma de un sólido marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 3,75 (s, 3 H), 3,96 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,42 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 2 H) 5,24-5,32 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

Ejemplo 325

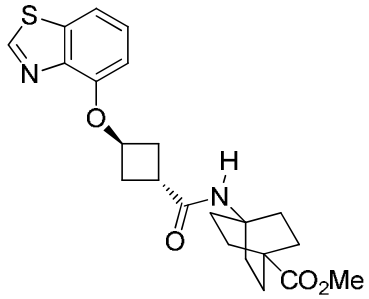
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada a temperatura ambiente de la sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (200 mg, 0,618 mmol, Compuesto intermedio 28C) en diclorometano (20 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,216 ml, 1,24 mmol), seguido de (1-etil-1H-tetrazol-5-il)carbamato de fenilo (224 mg, 0,742 mmol, Compuesto intermedio 150). La mezcla se agitó durante 16 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el material que quedaba se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (90 mg, 42%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,49 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 4,04 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,50 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 4,59 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 5,21-5,36 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 346.

Ejemplo 326

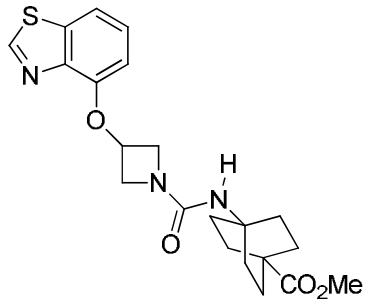
4-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo -



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxílico (100 mg, 0,401 mmol, Compuesto intermedio 25) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (75 mg, 0,409 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,431 mmol), seguido de una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) al 50% en acetato de etilo (0,75 ml, 1,260 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 2 horas, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-70% para dar el compuesto del título (120 mg, 72%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,73-1,89 (m, 12 H), 2,27-2,35 (m, 2 H), 2,54-2,61 (m, 2 H), 3,07 (tt, *J* = 9., 5 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 5,03 (quin, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 415.

Ejemplo 327

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

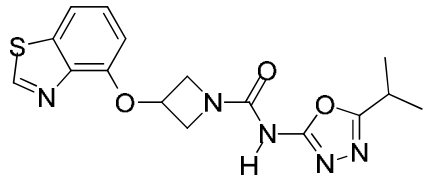


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (115 mg, 0,571 mmol) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,546 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió piridina (1,20 ml, 14,8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (120 mg,

0,494 mmol, Compuesto intermedio 28), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,72 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 5%-50% para dar el compuesto del título (95 mg, 46%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,78 (q, *J* = 9 Hz, 12 H), 3,56 (s, 3 H), 3,82 (dd, *J* = 9, 4 Hz, 2 H), 4,27 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,18 (td, *J* = 7, 3 Hz, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73-7,77 (m, 1 H), 9,30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416.

Ejemplo 328

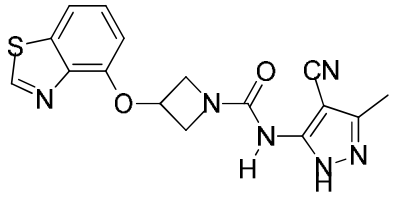
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (170 mg, 0,488 mmol, Compuesto intermedio 28C) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió trietilamina (0,272 ml, 1,95 mmol) y (5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de fenilo (180 mg, 0,248 mmol, Compuesto intermedio 151). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (15 mg, 8%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,26 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 3,05-3,17 (m, 1 H), 4,05 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 2 H), 4,47-4,61 (m, 2 H), 5,26-5,35 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 10,36 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360.

Ejemplo 329

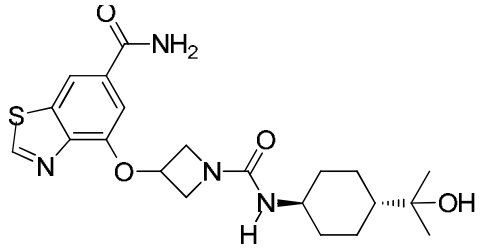
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada de sal del ácido trifluoroacético del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (178 mg, 0,534 mmol, Compuesto intermedio 28C) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió trietilamina (0,149 ml, 1,07 mmol) y (4-ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (245 mg, 0,267 mmol, Compuesto intermedio 152). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material bruto se disolvió en diclorometano, pre-adsorbió en gel de sílice y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano 1:9 y después se purificó más por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (22 mg, 23%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,26 (s, 3 H), 3,99 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,45 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 2 H), 5,20-5,34 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 11,45 (s ancho, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

Ejemplo 330

4-((1-(((trans)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

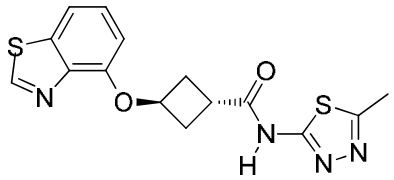


A una disolución agitada de ácido 4-((1-(((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (45 mg, 0,104 mmol, Compuesto intermedio 153) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol hidrato (22 mg, 0,144 mmol), cloruro amónico (20 mg, 0,374 mmol), e hidrocloruro del 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28 mg, 0,146 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,573 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2X).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador hidróxido amónico) al 10%-50% para dar el compuesto del título (2,5 mg, 5,5%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,12-1,33 (m, 10 H), 1,85-2,02 (m, 5 H), 3,46 (s ancho, 1 H), 3,62 (s, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 2 H), 4,47 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 2 H), 5,32-5,38 (m, 1 H), 6,30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 1 Hz, 1 H), 9,36 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 433.

Ejemplo 331

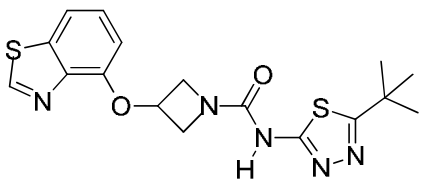
(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutano-1-carboxamida



A una disolución agitada de ácido (trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxílico (50 mg, 0,201 mmol, Compuesto intermedio 25) y 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (25 mg, 0,217 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,125 ml, 0,716 mmol), seguido de una disolución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) al 50% en acetato de etilo (0,25 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se trituró con hexanos, que contenían una pequeña cantidad de acetato de etilo, se recogió por filtración a vacío, y se puso a vacío para dar el compuesto del título (41 mg, 59%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,40-2,54 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,80 (qd, *J* = 7, 5 Hz, 2 H), 3,50 (dt, *J* = 10, 5 Hz, 1 H), 5,10 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 12,46 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 347.

Ejemplo 332

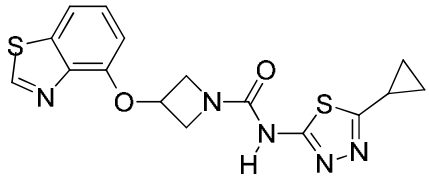
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (50 mg, 0,248 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (40 mg, 0,254 mmol) seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 4 horas. Se añadió hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,206 mmol, Compuesto intermedio 28) a la mezcla, seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo, que contenía una pequeña cantidad de metanol y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) 5%:90% para dar el compuesto del título (47 mg, 59%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,38 (s, 9 H), 4,09 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,53-4,60 (m, 2 H), 5,28-5,34 (m, 1 H), 6,89 (d, *J* = 85 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 11,39 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 333

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida

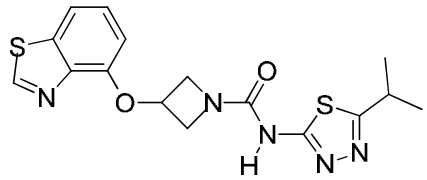


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (55 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (40 mg, 0,283 mmol), seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 1,5 horas. Se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,206 mmol, Compuesto intermedio 28) a la mezcla, seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante 1 hora. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo, que contenía una pequeña cantidad de metanol y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) al 5%-70% para dar el compuesto del título (35 mg, 45%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,91-0,97 (m, 2 H), 1,06-1,13 (m, 2 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 4,09 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4,53-4,60 (m, 2 H), 5,27-5,33 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 11,35

(s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

Ejemplo 334

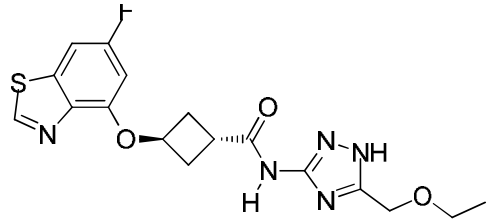
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (55 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (40 mg, 0,279 mmol), seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 1,5 horas. Se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,206 mmol, Compuesto intermedio 28) a la mezcla, seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante 1 hora. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo, que contenía una pequeña cantidad de metanol y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) al 5%-70% para dar un sólido de color rosa. Este material se disolvió en diclorometano, que contenía una pequeña cantidad de metanol y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:etanol (3:1 v/v) en hexanos al 10%-75% para dar el compuesto del título (37 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,32 (d, *J* = 7 Hz, 6 H), 3,27 (dt, *J* = 13, 7 Hz, 1 H), 4,09 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,53-4,61 (m, 2 H), 5,27-5,34 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 11,36 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 376.

Ejemplo 335

(*trans*)-N-(5-(Etoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamida

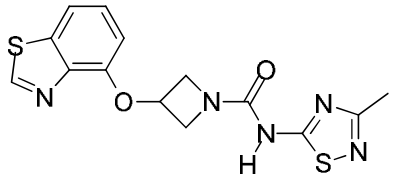


A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de ácido (trans)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (100 mg, 0,355 mmol, Compuesto intermedio 59) en

diclorometano (5 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml), seguido de cloruro de oxalilo (0,03 ml, 0,343 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida para dar el cloruro de (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarbonilo (120 mg). A una disolución agitada, enfriada (10 °C) de 5-(etoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (10 mg, 0,070 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (8,6 mg, 0,070 mmol), seguido de una disolución del cloruro de (*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarbonilo (60 mg, 0,211 mmol) preparado antes, disuelto en tolueno (2 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El material que quedaba se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (5X). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida para dar el producto bruto (32 mg). Este procedimiento se repitió dos veces adicionales para dar producto bruto adicional (70 mg). El material bruto combinado (102 mg) se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador bicarbonato amónico) y después se volvió a purificar por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo en agua (modificador ácido fórmico) para dar el compuesto del título (3,4 mg, 10%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,11 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2,45-2,49 (m, 2 H), 2,71-2,89 (m, 2 H), 3,35-3,42 (m, 1 H), 3,49 (q, *J* = 7 Hz, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 5,04-5,16 (m, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 11, 2 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 11,45 (s ancho, 1 H) 13,3 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392.

Ejemplo 336

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-il)azetidina-1-carboxamida

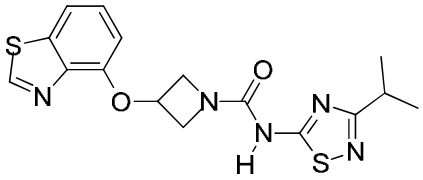


A una disolución agitada, enfriada (0°C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (55 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-amina (33 mg, 0,287 mmol) seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 1 h. Se añadió hidrocloruro de 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (Compuesto intermedio 28) (50 mg, 0,206 mmol) a la mezcla seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

sobre sulfato sódico y se filtraron. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo que contenía una pequeña cantidad de metanol y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) al 5%-70% para dar el compuesto del título (15 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2,73 (s, 3 H), 4,04 (dd, *J*=9,8, 3,0 Hz, 2 H), 4,50 (dd, *J*=9,7, 6,7 Hz, 2 H), 5,25-5,31 (m, 1H), 6,87 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 10,14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 348.

Ejemplo 337

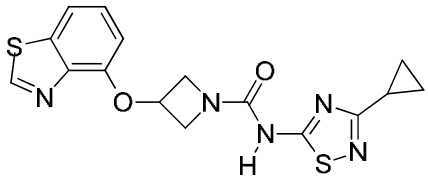
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (55 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (40 mg, 0,279 mmol), seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 2 horas. Se añadió hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,206 mmol, Compuesto intermedio 28) a la mezcla, seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) al 5%-70% para dar el compuesto del título (34,5 mg, 45%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,26 (d, *J*=7,0 Hz, 6 H), 3,04 (quin, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,07-4,18 (m, 2 H), 4,60 (s ancho, 2 H), 5,29-5,35 (m, 1 H), 6,89 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 11,89 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 376.

Ejemplo 338

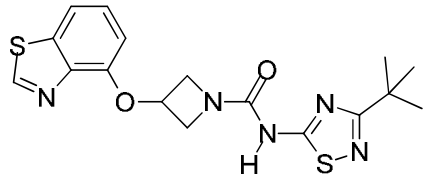
3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (55 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (40 mg, 0,283 mmol), seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 2 horas. Se añadió a la mezcla hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,206 mmol, Compuesto intermedio 28), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) al 5%-70% para dar el compuesto del título (27 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0,89-1,01 (m, 4 H), 2,11 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 4,12 (s ancho, 2 H), 4,59 (s ancho, 2 H), 5,32 (s ancho, 1 H), 6,88 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 11,85 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

Ejemplo 339

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida



A una disolución agitada, enfriada (0 °C) de 4-nitrocloroformiato de fenilo (55 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió 3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (45 mg, 0,286 mmol), seguido de piridina (0,50 ml, 6,18 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitaba durante 2 horas. Se añadió a la mezcla hidrocloruro del 4-(azetidin-3-iloxi)benzo[d]tiazol (50 mg, 0,206 mmol, Compuesto intermedio 28), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,687 mmol). La mezcla se volvió inmediatamente amarillo brillante y se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. El material que quedaba se disolvió en acetonitrilo y se cromatografió por cromatografía de fase inversa usando una columna de sílice C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (hidróxido amónico al 0,1%) al 5%-70% para dar el compuesto del título (28 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400

MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,32 (s, 9 H), 4,12 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,60 (s ancho, 2 H), 5,32 (td, *J*=6,6, 3,4 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,43 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,77-7,81 (m, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 11,88 (s ancho, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

Ejemplo 340 - Composición de cápsulas

Se produce una forma farmacéutica oral para la administración de la presente invención, mediante el llenado de un cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los ingredientes en las proporciones mostradas en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

INGREDIENTES	CANTIDADES
3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto del ejemplo 1)	7 mg
Lactosa	53 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 341 - Composición parenteral inyectable

Se produce una forma inyectable para la administración de la presente invención por agitación de 1,7% en peso de (*trans*)-*N*-(1-butil-1H-tetrazol-5-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida (Compuesto del ejemplo 2) en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

Ejemplo 342 - Composición de comprimidos

Se mezclan la sacarosa, sulfato de calcio dihidrato y un inhibidor de PERK como se muestra en la siguiente tabla 2, y se granulan en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, se tamizan y comprimen en un comprimido.

Tabla 2

INGREDIENTES	CANTIDADES
(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclobutanocarboxamida (Compuesto del ejemplo 3)	12 mg
Sulfato de calcio dihidrato	30 mg
sacarosa	4 mg

almidón	2 mg
talco	1 mg
ácido esteárico	0,5 mg

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de espectrometría de masas de alta resolución de H-PGDS RapidFire™

El ensayo de espectrometría de masas de H-PGDS RapidFire™ controla la conversión de la prostaglandina H_2 (PGH_2) en prostaglandina D_2 (PGD_2) por la prostaglandina D sintasa hematopoyética (H-PGDS). En el formato de ensayo descrito en la presente memoria, el sustrato (PGH_2) se forma en el sitio por acción de la ciclooxigenasa-2 en el ácido araquidónico. Esta primera etapa se configura para que sea rápida, y genera un estallido de PGH_2 ~10 µM. El PGH_2 después es convertido en PGD_2 por la enzima H-PGDS. La reacción se inactiva con cloruro de estaño (II) en ácido cítrico, que convierte cualquier PGH_2 que quede en $PGF_2\alpha$ más estable. Después las placas se leen en un sistema de extracción de fase sólida de alta productividad RapidFire™ (Agilent) que incorpora una etapa de extracción en fase sólida acoplada con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (AB SCIEX). Se miden los niveles relativos de PGD_2 y $PGF_2\alpha$, que actúan como un sustituto para el sustrato, y se calcula un porcentaje de conversión de PGH_2 a PGD_2.

Expresión y purificación de la proteína H-PGDS

El ADNc de H-PGDS humano de longitud completa (Invitrogen Ultimate ORF IOH13026) se amplificó por PCR con la adición de un marcador 5' 6-His y sitio de escisión de proteasa TEV. El producto de la PCR se digirió con NdeI y XhoI y se ligó en pET22b+ (Merck Novagen®). La expresión se llevó a cabo en la cepa de *E. coli* BL21 (DE3*) usando medio de auto-inducción Overnight Express™ Instant TB (Merck Novagen®) complementado con 1% de glicerol. El cultivo se cultivó primero a 37 ºC y la temperatura se redujo a 25 ºC cuando la DO_{600} alcanzó 2,0. Las células se recogieron por centrifugación después de 18 h adicionales. Se suspendieron 10 g de sedimento celular de *E. coli* en un volumen total de 80 ml en tampón de lisis (Tris-Cl 20 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, imidazol 20 mM, β-mercaptoetanol 5 mM, glicerol al 10%). Se añadieron inhibidores de proteasa 1 mg/ml (Protease Inhibitor Cocktail Set III, Merck Calbiochem®) y lisozima 1 mg/ml a la suspensión celular. Después la suspensión se trató con ultrasonidos durante 5 min (UltraSonic Processor VCX 750, Cole-Parmer Instrument Co.) con una microsonda (50% de amplitud, 10 s encendido/apagado) y después se centrifugó a 100.000 g durante 90 min (a 4 °C). El líquido sobrenadante se cargó en una columna de Ni-NTA HiTrap (5 ml, GE Healthcare, preequilibrada en tampón de lisis). La

columna se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de lisis y se eluyó con tampón de lisis que contenía imidazol 500 mM. Las fracciones de los picos de proteína mezcladas se concentraron usando un filtro de centrífuga de 10 kDa a 3500 g y 4 °C (unidad de filtro de centrífuga Amicon Ultra-15 con membrana Ultracel-10 de Millipore). La purificación adicional de la proteína concentrada se llevó a cabo usando cromatografía en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 26/600 Superdex 75 (GE Healthcare Life Sciences) usando Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 50 mM, ditiotreitol 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM. Las fracciones que contenían la proteína se mezclaron, se concentraron como se ha descrito antes, y se almacenaron a -80 °C.

Expresión y purificación de la proteína ciclooxigenasa-2 (COX-2)

El gen de la COX-2 humana de longitud completa (número de acceso L15326) se amplificó por PCR para generar un fragmento EcoRI – HindIII que contenía un marcador FLAG en el marco. Este se subclonó en pFastBac 1 (Invitrogen). El plásmido de COX2 FLAG se recombinó en el genoma de baculovirus de acuerdo con el protocolo de BAC-to-BAC descrito por Invitrogen. La transfección a células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se llevó a cabo usando Cellfectin (Invitrogen), de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se cultivaron supercélulas Sf9 en medio EX420 (SAFC Biosciences) hasta una densidad de aproximadamente 1,5 x 10^6 células/ml dentro de un Wave Bioreactor. Se añadió virus recombinante con una multiplicidad de infección (MOI) de 5 y el cultivo se continuó durante 3 días. Las células se recogieron usando un experimento con centrífuga de alimentación continua a 2500 g a una velocidad de aproximadamente 2 l/min con enfriamiento. La suspensión de células resultantes se volvió a centrifugar en recipientes (2500 g, 20 min, 4 °C) y la pasta celular se almacenó a -80 °C. Se volvieron a suspender 342 g de pasta celular hasta un volumen final de 1600 ml en un tampón de Tris-Cl 20 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM, n-octil-β-D-glucopiranósido al 1,3% en p/v que contenía comprimidos de cóctel de inhibidores de proteasa exento de EDTA 20 Complete (Roche Applied Science). La suspensión se trató con ultrasonidos en lotes de 500 ml durante 8 x 5 segundos a 10 u de amplitud con la punta de una sonda de MSE del aparato de ultrasonidos y posteriormente se incubó a 4 °C durante 90 min con agitación suave. El lisado se centrifugó a 12000 rpm durante 45 min a 4 °C en un rotor Sorvall SLA1500. El líquido sobrenadante (1400 ml) se añadió a 420 ml de Tris-Cl 20 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM para reducir la concentración de n-octil-β-D-glucopiranósido al 1% en p/v. El líquido sobrenadante diluido se incubó durante la noche a 4 °C en un cilindro con 150 ml de gel de afinidad de agarosa anti-FLAG M2 (Aldrich-Sigma) que se había preequilibrado con Tris-Cl 20 mM a pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM, n-octil-β-D-glucopiranósido al 1% en p/v (tampón de purificación). Las perlas de agarosa anti-Flag M2 se sedimentaron por centrifugación

en recipientes de centrífuga cónicos de 500 ml Corning a 2000 rpm durante 10 min a 4 °C en rotor basculante Sorvall RC3. El líquido sobrenadante (fracción no unida) se descartó y las perlas se volvieron a suspender hasta la mitad del volumen original en tampón de purificación y se volvieron a centrifugar como antes. Después las perlas se empaquetaron en una columna BioRad Econo (5 cm de diámetro) y se lavaron con 1500 ml de tampón de purificación a 4 °C. Las proteínas unidas se eluyeron con péptido triple FLAG 100 µg/ml (Aldrich-Sigma) en tampón de purificación. Se recogieron seis fracciones, cada una de 0,5 volúmenes de columna. Después de añadir cada uno de los 0,5 volúmenes de columna de tampón de purificación, el flujo se mantuvo durante 10 min antes de elución. Las fracciones que contenían COX-2 se mezclaron dando una concentración de proteína de ~ 1 mg/ml. La proteína se concentró más en concentradores de centrífuga Vivaspin 20 (corte de exclusión 10 kDa) hasta 2,4 mg/ml y después se almacenaron a -80 °C.

Preparación de la placa de compuestos de ensayo

Los compuestos de ensayo se diluyeron a 1 mM en DMSO y se llevó a cabo una dilución seriada 1:3, de 11 puntos, a lo largo de una placa de 384 pocillos HiBase (Greiner Bio-ona). Después se transfirieron 100 nl de esta dilución seriada a una placa de base en V de 384 pocillos (Greiner Bio-ona) usando un dispensador acústico Echo™ (Labcyte Inc) para crear la placa de ensayo. Se añadieron 100 nl de DMSO a cada pocillo en las columnas 6 y 18 para usar como columnas de control.

Método de ensayo

Se añadieron 5 µl de una disolución de enzima que contenía la enzima H-PGDS 10 nM, enzima COX-2 1,1 µM y glutatión reducido 2 mM (Sigma-Aldrich), se diluyó en un tampón de Tris-Cl 50 mM a pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM y Pluronic F-127 al 0,1% (todos de Sigma-Aldrich) a cada pocillo de la placa, excepto la columna 18, usando un dispensador Multidrop Combi® (Thermo Fisher Scientific). Se añadieron 5 µl de disolución de enzima sin H-PGDS a cada pocillo en la columna 18 de la placa de ensayo para generar pocillos de control de 100% de inhibición.

Inmediatamente después de la adición de disolución de enzima, se añadieron 2,5 µl de una disolución de cofactor que contenía Hemin 4 µM (Sigma-Aldrich) diluido en tampón de Tris-Cl 50 mM pH 7,4 y $MgCl_2$ 10 mM (todos de Sigma-Aldrich), a cada pocillo usando un dispensador Multidrop Combi®. Después se añadieron 2,5 µl de disolución sustrato que contenía ácido araquidónico 80 µM (Sigma-Aldrich) e hidróxido sódico 1 mM (Sigma-Aldrich) diluido en agua de calidad para HPLC (Sigma-Aldrich) a cada pocillo usando un dispensador Multidrop Combi®, para iniciar la reacción.

Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante la duración de la fase lineal de la reacción (normalmente 1 min 30 s – 2 min, este tiempo debe

comprobarse de forma regular). Precisamente después de este tiempo, la reacción se inactivó por la adición de 30 µl de disolución de inactivación que contenía $SnCl_2$ 32,5 mM (Sigma-Aldrich) en ácido cítrico 200 mM (ajustado a pH 3,0 con disolución de NaOH 0,1 mM) a todos los pocillos usando un dispensador Multidrop Combi® (Thermo Fisher Scientific). El $SnCl_2$ se preparó inicialmente como una suspensión como un equivalente de 600 mM en agua para HPLC (Sigma-Aldrich) y se añadió suficiente ácido clorhídrico concentrado (Sigma-Aldrich) en pequeños volúmenes hasta disolverse. Las placas de ensayo se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min antes del análisis.

Las placas de ensayo se analizaron usando un sistema de extracción en fase sólida de alta productividad RapidFire™ (Agilent) acoplado con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (AB SCIEX) para medir las áreas relativas de los picos de los productos $PGF_{2\alpha}$ y PGD_2. Los picos se integraron usando el programa de integración de RapidFire™ antes de calcular el porcentaje de conversión del sustrato en el producto PGD_2 como se muestra a continuación:

% Conversión = ((área del pico de PGD_2) / (área del pico de PGD_2 + área del pico de $PGF_{2\alpha}$)) x 100.

Los datos se analizaron además con el programa Activitybase (IDBS) usando un ajuste de la curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

donde a es el mínimo, b es la pendiente Hill, c es la CI_{50} y d es el máximo. Los datos se presentan como la pCI_{50} media en la siguiente tabla 3.

Tabla 3

Ej. nº	Intervalo de potencia
1	**
2	***
3	**
4	***
4	***
4	***
5	***
5	***
6	***
7	****
8	***
9	***
10	***
11	***
12	***
13	**
14	***
14	**
15	**
16	***
17	***
18	***
19	***
20	***
21	***
22	**
23	***
24	***
25	***
26	***
27	***
28	***
29	***
30	**
30	**
30	**
31	****
32	****
33	***

Ej. nº	Intervalo de potencia
34	***
35	****
36	***
37	***
38	***
39	***
40	***
41	***
42	***
43	***
44	***
45	**
46	***
47	**
48	**
49	***
50	***
51	***
52	***
53	***
54	***
55	***
56	**
57	**
58	**
59	***
60	***
61	***
62	***
63	**
64	**
65	**
66	**
67	**
68	***
69	***
70	**
71	***
71	***

Ej. nº	Intervalo de potencia
72	**
73	**
74	***
75	***
76	**
77	***
77	***
78	***
79	**
80	***
81	***
82	***
83	***
84	***
85	***
86	***
87	**
88	***
89	***
90	**
91	***
92	**
93	**
94	*
95	***
96	**
97	**
98	**
99	**
100	***
101	***
102	**
103	**
104	***
105	**
106	***
107	***
108	***
109	***

Ej. nº	Intervalo de potencia
110	***
111	**
112	***
113	***
114	***
115	**
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	***
122	***
123	***
124	***
125	***
126	***
127	***
128	***
129	***
130	***
131	**
132	***
133	***
134	***
135	***
136	***
137	***
138	****
139	***
140	***
141	***
142	***
143	***
144	***
145	***
146	***
147	***
148	***
149	****

Ej. nº	Intervalo de potencia
150	***
151	**
152	***
153	***
154	***
155	***
156	***
157	***
158	***
159	***
160	****
161	***
162	**
163	***
164	****
165	***
166	***
167	****
168	***
169	***
170	***
171	***
172	***
173	***
174	***
175	***
176	**
177	***
178	***
179	***
180	**
181	***
182	**
183	**
184	****
185	***
186	***
187	***
188	****
189	***

Ej. nº	Intervalo de potencia
190	***
191	***
192	****
193	***
194	***
195	**
196	***
197	****
198	***
199	***
200	***
201	***
202	***
203	***
204	***
205	****
206	****
207	****
208	**
209	***
210	***
211	***
212	***
213	***
214	**
215	***
216	***
217	***
218	***
219	**
220	**
221	**
222	**
223	**
224	***
225	***
226	***
227	***
228	**
229	**

Ej. nº	Intervalo de potencia

Ej. nº	Intervalo de potencia

Ej. nº	Intervalo de potencia

230	**	270	**	310	***
231	***	271	***	311	***
232	***	272	***	312	***
233	***	273	***	313	***
234	***	274	****	314	***
235	***	275	***	315	***
236	***	276	***	316	**
237	**	277	**	317	***
238	**	278	***	318	***
239	***	279	***	319	***
240	***	280	**	320	***
241	***	281	***	321	***
242	***	282	**	322	**
243	***	283	**	323	***
244	***	284	***	324	**
245	***	285	**	325	**
246	***	286	***	326	***
247	***	287	***	327	***
248	***	288	**	328	**
249	**	289	**	329	**
250	**	290	**	330	***
251	**	291	**	331	***
252	**	292	**	332	****
253	**	293	**	333	****
254	**	294	***	334	***
255	**	295	***	335	***
256	**	296	**	336	***
257	**	297	**	337	****
258	**	298	**	338	****
259	**	299	**	339	***
260	***	300	*		
261	***	301	**		
262	***	302	***		
263	***	303	**		
264	***	304	***		
265	***	305	***		
266	***	306	***		
267	***	307	***		
268	***	308	***		
269	***	309	**		

**** $\mathbf{pCI_{50}}$ > 8,0

*** $\mathbf{pCI_{50}}$ = 7,1-8,0

** $\mathbf{pCI_{50}}$ = 6,0-7,0

* **pCI_{50}** = 5,7-5,9

Ensayos in vivo para la respuesta funcional a la lesión muscular

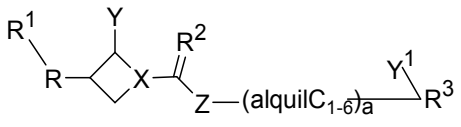
Bajo anestesia, el miembro trasero derecho de un ratón se sujeta en la rodilla y la pata se une a una plataforma/transductor de fuerza monitorizado. Se insertan electrodos de aguja en el miembro superior, a cualquiera de los lados del nervio ciático y se aplica una corriente suficiente para producir una contracción muscular máxima. La tensión muscular se produce moviendo la plataforma para alargar los músculos flexores plantares mientras el miembro está bajo estimulación máxima. Estos se repite 60 veces para fatigar los músculos del miembro inferior. Después, se repiten la anestesia, inmovilización del miembro y estimulación del miembro a intervalos regulares para medir la fuerza isométrica máxima en el miembro en recuperación. Se ensayan de 7 a 9 animales para cada una de las condiciones de ensayo.

La fatiga muscular inducida por contracción excéntrica en ratones C57Bl/6N macho tratados con vehículo, de 10-12 semanas de edad, redujo significativamente el momento isométrico máximo (~35%) 24 horas después la lesión y tardó ~5 semanas en el restablecimiento funcional completo. En cambio, los animales (PO) a los que se administró 3, 10, y 30 mg/kg dos veces al día del compuesto del **Ejemplo 141** empezando 10 min antes la estimulación de contracción excéntrica, presentaron una aceleración en la cinética de recuperación. Y 3, 10 y 30 mg/kg dos veces al día del compuesto del **Ejemplo 141** también redujo la magnitud inicial de la lesión, determinada por la fuerza isométrica del miembro 24 horas después de inicio del protocolo. Véase la figura 1.

Aunque la realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, se entiende que la invención no está limitada a las instrucciones precisas descritas en la presente memoria y que está reservado el derecho a todas las modificaciones que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I)



(I)

en donde:

X se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^1 está ausente o CH_3;

Z es NH u O;

a es 0 o 1;

R se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^1 se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^a,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^a,

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^a;

R^2 se selecciona de: O y S;

R^3 se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b,

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^b;

cada R^a se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,
-OH,
alquilo C_{1-6},
alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, alquilo C_{1-4}, oxo, -COOH, $-NO_2$, $-NH_2$ y –CN,
ciano,
-O-alquilo C_{1-6},
-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, alquilo C_{1-4}, oxo, -COOH, $-NO_2$, $-NH_2$ y –CN,
-C(O)O-alquilo C_{1-6}, y
-C(O)O-alquilo C_{1-6} sustituido de 1 a 5 veces con fluoro;

cada R^b se selecciona independientemente de:
ciano,
fluoro,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo C_{1-6},
R^e,
-O-alquilo C_{1-6},
$-OR^e$,
oxo,
hidroxilo,
cicloalquilo,
cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^f,
amino,
$-NHR^x$,
donde R^x se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, y -OH, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, $-OC_{1-6}$alquilo, -COOH, $-NH_2$, -NHcicloalquilo, y -CN,
heteroarilo,
heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^f,

heterociclo,
heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con R^f,
$-SO_2H$, y
$-SO_2$-alquilo C_{1-6};

cada R^f se selecciona independientemente de:
fluoro,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo C_{1-6},
R^e,
oxo,
-OH,
amino,
$-NHR^{x1}$,
donde R^{x1} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, -COOH, $-NH_2$, y –CN,
$-NR^{x2}R^{x3}$,
donde R^{x2} y R^{x3} se selecciona uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,
nitro, y
ciano, y

cada R^e se selecciona independientemente de:
alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados de:
fluoro,
cloro,
bromo,
yodo,
alquilo C_{1-6},
-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, –CN, y fenilo

oxo,

=N,

hidroxilo,

amino,

$-NHR^{xx}$, o $=NR^{xx}$,

donde R^{xx} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-OC_{1-5}$alquilo, -O-alquilo C_{1-5} sustituido de 1 a 6 veces con fluoro,

$-NR^{xx1}R^{xx2}$,

donde R^{xx1} y R^{xx2} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx3},

donde R^{xx3} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, -O-alquilo C_{1-5}, y -O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 independientemente sustituyentes seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx4},

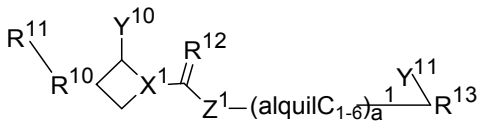
donde R^{xx4} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, --O-alquilo C_{1-5}, y -O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 independientemente sustituyentes seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN

nitro, y

ciano;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2 El compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula (II):



(II)

en donde:

X^1 se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y^{10} se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^{11} está ausente o es CH_3;

Z^1 es NH u O;

a^1 es 0 o 1;

R^{10} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^{11} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a1};

R^{12} se selecciona de: O y S;

R^{13} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b1};

cada R^{a1} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-4},

alquilo C_{1-4} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, oxo, y -COOH,

-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-4}, -OH, oxo, y -COOH, y

-C(O)O-alquiloC_{1-3};

cada R^{b1} se selecciona independientemente de:

ciano,

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-6},

R^{e1},

-O-alquilo C_{1-6},

$-OR^{e1}$,

oxo,

hidroxilo,

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido con R^{f1},

amino,

$-NHR^{x10}$,

donde R^{x10} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6}sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro, oxo, y -OH, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro, oxo, -OH, -OC_{1-6}alquilo, -COOH, $-NH_2$, -NH-cicloalquilo, y –CN,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{f1},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 4 veces con R^{f1},

$-SO_2H$, y

$-SO_2$-alquilo C_{1-6};

cada R^{f1} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-6},

R^{e1},

oxo,

-OH,

amino,

$-NHR^{x11}$,

donde R^{x11} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con de 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, $-OC_{1-6}$alquilo, -COOH, $-NH_2$, y –CN,

$-NR^{x12}R^{x13}$,

donde R^{x12} y R^{x13} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, y -COOH,

nitro, y

ciano; y

cada R^{e1} se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 9 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6},

-O-alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y fenilo

oxo,

=N,

hidroxilo,

amino,

$-NHR^{xx10}$, o $=NR^{xx10}$,

donde R^{xx10} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, alquilo C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-OC_{1-5}$alquilo, -O-alquilo C_{1-5} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro,

$-NR^{xx11}R^{xx12}$,

donde R^{xx11} y R^{xx12} se selecciona cada uno independientemente de: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, y -OH,

arilo,

arilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx13},

donde R^{xx13} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, --O-alquilo C_{1-3}, y -O-alquilo C_{1-6} sustituido de 1 a 6 veces con fluoro,

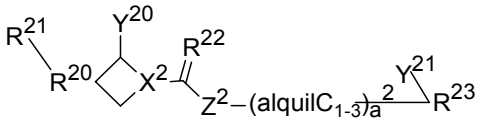
cicloalquilo, y

cicloalquilo sustituido de 1 a 4 veces con R^{xx14},

donde R^{xx14} se selecciona de: fluoro, cloro, bromo, yodo, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-3} sustituido con 1 a 6 sustituyentes independientemente seleccionados de: fluoro, oxo, -OH, -COOH, $-NH_2$, y –CN, y -O-alquilo C_{1-5};

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, representado por la siguiente fórmula (III):



(III)

en donde:

X^2 se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y^{20} se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^{21} está ausente o es CH_3;

Z^2 es NH u O;

a^2 es 0 o 1;

R^{20} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^{21} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a2};

R^{22} se selecciona de: O y S;

R^{23} se selecciona de:

arilo,

arilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

cicloalquilo,

cicloalquilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2},

bicicloheteroarilo, y

bicicloheteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b2};

cada R^{a2} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

bromo,

yodo,

alquilo C_{1-3},

alquilo C_{1-3} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro,

-O-alquilo C_{1-4}, y

-O-alquilo C_{1-4} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro;

cada R^{b2} se selecciona independientemente de:

ciano,

alquilo C_{1-6},

R^{e2},

-O-alquilo C_{1-4},

$-OR^{e2}$,

oxo,

hidroxilo,

cicloalquilo,

amino,

$-NHR^{x20}$,

donde R^{x20} se selecciona de heteroarilo,

-O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-6} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro, alquilo C_{1-6}, y alquilo C_{1-6} sustituido con

de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro, oxo, -OH, -O-alquilo C_{1-6}, $-NH_2$, y -NHcicloalquilo,

heteroarilo,

heteroarilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{f2},

heterociclo,

heterociclo sustituido de 1 a 3 veces con R^{f2},

$-SO_2H$, y

$-SO_2$-alquilo C_{1-6};

cada R^{f2} se selecciona independientemente de:

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-4},

R^{e2},

oxo,

amino,

-NHR^{x21},

donde R^{x21} se selecciona de alquilo C_{1-4}, y alquilo C_{1-4} sustituido con -O-alquilo C_{1-6},

-$NR^{x22}R^{x23}$,

donde R^{x22} y R^{x23} se selecciona cada uno independientemente de: alquilo C_{1-4}, y alquilo C_{1-6} sustituido de 1 a 4 veces con fluoro, y ciano; y

cada R^{e2} se selecciona independientemente de:

alquilo C_{1-4} sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de:

fluoro,

-O-alquilo C_{1-4},

-O-alquilo C_{1-4} sustituido con fenilo

oxo,

=N,

hidroxilo,

amino,

-NHR^{xx20}, o =NR^{xx20},

donde R^{xx20} se selecciona de ciano, alquilo C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} con -O-alquilo C_{1-5},

-$NR^{xx21}R^{xx22}$,

donde R^{xx21} y R^{xx22} se selecciona cada uno independientemente de: alquilo C_{1-4},

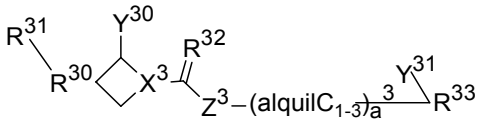
arilo,

arilo sustituido con -O-alquilo C_{1-3}, y

cicloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula (IV):



(IV)

en donde:

X^3 se selecciona de: carbono y nitrógeno;

Y^{30} se selecciona de: hidrógeno y CH_3;

Y^{31} está ausente o es CH_3;

Z^3 es NH u O;

a^3 es 0 o 1;

R^{30} se selecciona de: O, NH, CH_2 y alquilo C_1 sustituido con halógeno;

R^{31} se selecciona de:

fenilo

fenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzotiazolilo,

benzotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

quinolinilo,

quinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

tienopiridinilo,

tienopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzofuranilo,

benzofuranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

quinazolinilo,

quinazolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzoimidazolilo,

benzoimidazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

imidazopiridinilo,

imidazopiridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3},

benzoisotiazolilo, y

benzoisotiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{a3};

R^{32} se selecciona de: O y S;

R^{33} se selecciona de:

ciclohexilo,

ciclohexilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

tetrazolilo,

tetrazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

azetidinilo,

azetidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

ciclobutanilo,

ciclobutanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiazolilo,
tiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
oxadiazolilo,
oxadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piperidinilo,
piperidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirimidinilo,
pirimidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidroquinolinilo,
tetrahidroquinolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piridinilo,
piridinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidropiranilo,
tetrahidropiranilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirrolidinilo,
pirrolidinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
espiroheptanilo,
espiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
morfolinilo,
morfolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
indolinilo,
indolinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
azaespiroheptanilo,
azaespiroheptanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
oxazolilo,
oxazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiadiazolilo,
tiadiazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
triazolilo,
triazolilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},

dihidroindenilo,
dihidroindenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
2-azaespiro[3.3]heptano,
2-azaespiro[3.3]heptano sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
piridazinilo,
piridazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
pirazinilo,
pirazinilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tiofenilo
tiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
tetrahidrotiofenilo
tetrahidrotiofenilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3},
furanilo, y
furanilo sustituido de 1 a 3 veces con R^{b3};

cada R^{a3} se selecciona independientemente de:

fluoro,
cloro,
bromo,
$-CH_3$,
$-CH_2CH_3$,
$-OCH_3$,
$-OCF_3$, y
$-OCHF_2$;

cada R^{b3} se selecciona independientemente de:

$-C(OH)(CH_3)_2$,
$-CH_2CH_2CH_2CH_3$,
$-CH_3$,
-OH
ciano,
$-OCH_2CH(OH)$ciclopropilo,
$-OCH_2C(CH_3)(OH)$ciclopropilo,
$-CH_2OH$,
$-NH_2$,
$-CH_2CHF_2$,

-$C(CH_3)_3$,
-$NHCH(CF_3)CH_2OH$,
-$CH(CH_3)CHF_2$,
-$NHCH(CH_3)CHF_2$,
oxo,
-$CH(CH_3)OH$,
-CH(OH)ciclopropilo,
-$C(CH_3)(CF_3)OH$,
-$C(O)OCH_2CH_3$,
-C(O)ciclopropilo,
-$OCH_2C(OH)(CH_3)_2$,
-$C(O)CH_3$,
-$OCH_2CH_2OCH_3$,
-$C(NHCH_3)$Nciano,
-$NHC(O)OC(CH_{3)3}$,
-NHC(O)NHciclohexilo,
NHpirimidinilo,
-$CH(CH_3)CF_3$,
-$C(O)OCH_2$fenilo
-C(O)NHtetrahidropirano,
-CH_2CF_3,
-$C(O)OCH_3$,
-$C(O)OC(CH_3)_3$,
-$S(O)_2CH_3$,
ciclopropilo,
-OCH_3,
-CH_2(cloro-metoxifenilo),
-$C(O)N(CH_3)_2$,
-$NHCH(CF_3)CH_3$,
-$NHC(CH_3)(OH)CHF_2$,
-$C(O)NH_2$,
-C(O)OH,
-$C(O)NH(CH_3)$,

$-CH(CH_3)_2$,

$-CF_3$,

$-C(CH_2)CH_3$,

$-CH_2C(OH)(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_2CH_3$,

fluoro,

$-CH_2C(O)CH_2CH_3$,

$-CH_2C(O)OCH_2CH_3$,

tiazolilo,

tiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

pirimidinilo,

pirimidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

piridinilo,

piridinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

azetidinilo,

azetidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxazolilo,

oxazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxadiazolilo,

oxadiazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

isotiazolidinilo,

isotiazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

imidazolidinilo,

imidazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

oxooxazolidinilo,

oxooxazolidinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

morfolinilo,

morfolinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

tetrazolilo,

tetrazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

pirazinilo,

pirazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},

piridazinilo,

piridazinilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
pirazolilo,
pirazolilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3},
tiofenilo y
tiofenilo sustituido 1 o 2 veces con R^{f3}; y

cada R^{f3} se selecciona independientemente de:

ciano,
$-C(NH)OCH_3$,
$-C(O)NH_2$,
fluoro,
cloro,
$-C(O)NH_2$,
$-C(O)NHCH_3$,
$-CH_3$,
$-C(O)OCH_3$,
$-C(O)CH_3$,
$-C(O)OCH_2CH_3$,
$-C(OH)(CH_3)_2$,
$-NHCH(CH_3)_2$,
$-NHCH_2CH_2OCH_3$,
$-N(CH_3)_2$,
oxo,
$-OCH_3$,
$-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-Butil-1H-tetrazol-5-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carbimidato de metilo;

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxietoxi)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-(2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-il)metil3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato;

(*trans*)-(2-Aminotiazol-4-il)metil3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxilato;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(2,2-Difluoroetil)azetidin-3-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(*terc*-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(pirimidin-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(2-oxoindolin-1-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(*trans*)-4-(1-hidroxietil)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(Ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo;

(*trans*)-*N*-(4-(Ciclopropanecarbonil)tiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-

metilpropoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(2-(difluorometoxi)-5-fluorofenoxi)ciclobutanocarboxamida;

6-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)nicotinamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

6-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)-*N*-metilnicotinamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-7-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-7-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-4-carboxilato de metilo;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Acetiloxazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)oxazol-5-carboxilato de etilo;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(((*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-ciclohexilazetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-((E)-*N'*-ciano-*N*-metilcarbamimidoil)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

terc-Butil((trans)-3-((trans)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)ciclobutil)carbamato;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-3-(3-ciclohexilureido)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-((2-metoxietil)amino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cloropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(3-((*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)pirimidina-4-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(4-cianopirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-

carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)pirrolidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(2.2.2-trifluoroetil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-3-(benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

3-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de metilo;

2-((3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)metil)morfolina-4-carboxilato de metilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carbotioamida;

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(metilsulfonil)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(S)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-oxopirrolidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-ciclopropil-2-hidroxipropoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

6-(3-((*trans*)-3-(6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)nicotinamida;

2-(3-((*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)-5-metilpiridina 1-oxide;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*cis*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-N-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-metoxietoxi)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(1-(2-Cloropirimidin-4-il)azetidin-3-il)-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

N-(1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-((5-fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-ciclopropiltiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

N-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-

4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

3-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(indolin-1-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(5-Cianotiazol-2-il)azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(2-(4-Cianopiridin-2-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)azetidin-3-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(3-oxomorfolino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(4-Cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(3-Cloro-4-metoxibencil)piperidin-4-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamido)-*N*,*N*-dimetiloxazol-4-carboxamida;

(*trans*)-*N*-(6-Cianopiridin-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(6-(2-hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutil)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiltiazol-2-il)-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)espiro[3.3]heptan-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxilato de etilo;

N,*N*-Dimetil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)oxazol-4-carboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4,5-Dimetiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

5-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo;

(*trans*)-*N*-(5-Metiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiloxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(*terc*-Butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-((1,1-Difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(6-Metilpiridin-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(Piridin-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

trans-3-(8-Quinoliniloxi)-*N*-1,3-tiazol-2-ilciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)azetidina-1-carboxamida; 1

trans-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-*N*-(5-Cianotiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-5-carboxamida;

2-((*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxilato de etilo;

Ácido 2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxílico;

(*trans*)-*N*-(4-(Ciclopropanecarbonil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-6-(2-Hidroxipropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

N-Metil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

N,*N*-Dimetil-2-((*trans*)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-carboxamida, sal del ácido trifluoroacético;

(*trans*)-*N*-(5-Isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(2-Hidroxipropan-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(Prop-1-en-2-il)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Isopropiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Ciclopropiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(Oxazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(Hidroximetil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(*terc*-Butil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-(Hidroximetil)tiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-*N*-(1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(5-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-ilamino)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-ilamino)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-3-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclobutil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Quinolin-8-iloxi)-N-(1-(2.2.2-trifluoroetil)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(tieno[3,2-b]piridin-3-iloxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((5-Fluorobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Bromofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2,5-Difluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-Cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((5-Fluorobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(6-propionilespiro[3.3]heptan-2-il)ciclobutanocarboxamida;

N-(2-Etoxietil)-6-(3-((*trans*)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamido)azetidin-1-il)piridazina-3-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metil-1-(piridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-*N*-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridazin-3-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(4-morfolinofenil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(5-metilpiridin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(piridazin-3-il)azetidin-3-

il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-(pirazin-2-il)azetidin-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(3-morfolinofenil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(tiofen-3-ilmetil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-ciclohexilciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((5-metilfuran-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida;

3-(Fluoro(quinolin-8-il)metil)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(2;5-Diclorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

N-((*trans*-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-cianotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

2-(2-((*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamido)tiazol-4-il)acetato de etilo;

2-(5-((trans)-3-(Benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo;

(*trans*)-*N*-(5-Acetiltiazol-2-il)-3-(benzofuran-7-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)tiazol-2-

il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzofuran-7-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((2;3-Dihidrobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((3-Bromobenzofuran-7-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-((3-metilbenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-((3-bromobenzofuran-7-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(5-cloro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(5-Cloro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(4-Fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-(Difluorometoxi)fenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-(4-Acetiltiazol-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((3-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(2-Clorofenoxi)-*N*-((t*rans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3,5-Difluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(2-metoxifenoxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Etilfenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Clorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((5-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluoroquinolin-8-il)oxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(quinazolin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((1H-Benzo[d]imidazol-4-il)oxi)-*N*-(tiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-*N*-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-iloxi)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]isotiazol-4-iloxi)-*N*-((*trans*)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidina-1-carboxamida;

N-((*trans*)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-3-((2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanocarboxamida;

(*trans*)-3-((6-Fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-N-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

(2S,3S)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

(2R,3R)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(metilsulfonil)fenil)azetidina-1-carboxamida;

(*trans*)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(6-metilpirimidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-morfolinofenil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-morfolinofenil)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)azetidina-1-carboxamida;

N-(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(pirimidin-2-ilamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(2-hidroxipropan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)ciclobutano-1-carboxamida;

(3-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxamido)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de etilo;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)cuban-1-il)ciclobutano-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metoxipiridin-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

4-((trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)ciclobutano-1-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo;

4-(3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)azetidina-1-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

4-((1-(((trans)-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)carbamoil)azetidin-3-il)oxi)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;

(trans)-3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclobutano-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)azetidina-1-carboxamida;

(trans)-N-(5-(Etoximetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-((6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)ciclobutanocarboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida; y

3-(Benzo[d]tiazol-4-iloxi)-N-(3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)azetidina-1-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en terapia.

7. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en el tratamiento de una afección para la que está indicado un inhibidor de H-PGDS.

8. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 7, para usar en el tratamiento del asma.

9. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 7, para usar en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

10. Un método para el tratamiento de trastornos en los que es beneficiosa la inhibición de la H-PGDS en un ser humano, que comprende administrar al ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Un método para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias tales como el asma, enfermedad respiratoria exacerbada por el asma (AERD), tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), broncoconstricción, rinitis alérgica (estacional o perenne), rinitis vasomotora, rinoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, síndromes eosinofílicos incluyendo asma eosinofílica, neumonitis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, granuloma eosinofílico, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, artritis reumatoide, pancreatitis, gastritis, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, bronquiolitis, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia cutánea, urticaria crónica, eczema y todo tipo de dermatitis incluyendo dermatitis atópica o dermatitis de contacto, en un ser humano, que comprende administrar al ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

12. Un método para el tratamiento del asma en un ser humano, que comprende administrar al ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

13. Un método para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne en un ser humano, que comprende administrar al ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, para el tratamiento de un trastorno en el que es beneficiosa la inhibición de la H-PGDS.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, para el tratamiento o

profilaxis del asma.

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, para el tratamiento o profilaxis de la distrofia muscular de Duchenne.

18. Un método para el tratamiento de afecciones de tipo neuromuscular seleccionadas de: distrofia muscular (DM) de Duchenne, DM de Becker, DM congénita (Fukuyama), DM de Dreifuss, DM de cinturas, y DM fascioscapulohumeral, distrofia miotónica de tipo I (DM1 o Steinert), distrofia miotónica de tipo II (DM2 o miopatía miotónica proximal), miotonía congénita, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lesión muscular, lesión muscular relacionada con cirugía, lesión muscular traumática, lesión musculoesquelética relacionada con el trabajo, lesión muscular relacionada con el sobreentrenamiento, daño muscular debido a reemplazo de rodilla, daño muscular debido a la reparación del ligamento cruzado anterior (ACL), daño muscular debido a cirugía plástica, daño muscular debido a cirugía de reemplazo de cadera, daño muscular debido a cirugía de reemplazo articular, daño muscular debido a cirugía de reparación de tendones, daño muscular debido a reparación quirúrgica de lesión de manguito rotador, daño muscular debido a amputación, lesiones musculares en el campo de batalla, lesiones musculares relacionadas con accidentes automovilísticos, lesiones musculares relacionadas con el deporte, laceraciones musculares, lesión traumática debida a contusiones de fuerza contundentes, lesión traumática debida a heridas de metralla, tirones o desgarros musculares, lesión traumática debida a quemaduras, tensiones musculares agudas, tensiones musculares crónicas, lesiones musculares por esfuerzo de peso o fuerza, lesiones musculares por esfuerzo repetitivo, lesión muscular por avulsión, síndrome compartimental, lesiones musculares causadas por movimientos altamente repetitivos, lesiones musculares causadas por movimientos forzados, lesiones musculares causadas por posturas incómodas, lesiones musculares causadas por acoplamiento mecánico prolongado y forzado entre el cuerpo y un objeto, lesiones musculares causadas por vibración, lesiones musculares debidas a daño muscular no reparado o no reparado del todo coincidente con una falta de recuperación o falta de un aumento de la capacidad de trabajo físico, dolor muscular de inicio tardío inducido por el ejercicio (DOMS), atrofia por cicatrización de herida y desuso, en un ser humano, que comprende administrar al ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, para el tratamiento de afecciones de tipo neuromuscular seleccionadas de: distrofia muscular (DM) de Duchenne, DM de Becker, DM congénita (Fukuyama), DM de Dreifuss, DM de

cinturas, y DM fascioscapulohumeral, distrofia miotónica de tipo I (DM1 o Steinert), distrofia miotónica de tipo II (DM2 o miopatía miotónica proximal), miotonía congénita, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lesión muscular, lesión muscular relacionada con cirugía, lesión muscular traumática, lesión musculoesquelética relacionada con el trabajo, lesión muscular relacionada con el sobreentrenamiento, daño muscular debido a reemplazo de rodilla, daño muscular debido a la reparación del ligamento cruzado anterior (ACL), daño muscular debido a cirugía plástica, daño muscular debido a cirugía de reemplazo de cadera, daño muscular debido a cirugía de reemplazo articular, daño muscular debido a cirugía de reparación de tendones, daño muscular debido a reparación quirúrgica de lesión de manguito rotador, daño muscular debido a amputación, lesiones musculares del campo de batalla, lesiones musculares relacionadas con accidentes automovilísticos, lesiones musculares relacionadas con el deporte, laceraciones musculares, lesión traumática debida a contusiones de fuerza contundentes, lesión traumática debida a heridas de metralla, tirones o desgarros musculares, lesión traumática debida a quemaduras, tensiones musculares agudas, tensiones musculares crónicas, lesiones musculares por esfuerzo de peso o fuerza, lesiones musculares por esfuerzo repetitivo, lesión muscular por avulsión, síndrome compartimental, lesiones musculares causadas por movimientos altamente repetitivos, lesiones musculares causadas por movimientos forzados, lesiones musculares causadas por posturas incómodas, lesiones musculares causadas por acoplamiento mecánico prolongado y forzado entre el cuerpo y un objeto, lesiones musculares causadas por vibración, lesiones musculares debidas a daño muscular no reparado o no reparado del todo coincidente con una falta de recuperación o falta de un aumento de la capacidad de trabajo físico, dolor muscular de inicio tardío inducido por el ejercicio (DOMS), atrofia por cicatrización de herida y desuso.

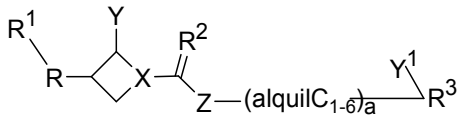
20. Una composición farmacéutica que comprende de 0,5 a 1.000 mg de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y de 0,5 a 1.000 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en el tratamiento de afecciones de tipo neuromuscular seleccionadas de: distrofia muscular (DM) de Duchenne, DM de Becker, DM congénita (Fukuyama), DM de Dreifuss, DM de cinturas, y DM fascioscapulohumeral, distrofia miotónica de tipo I (DM1 o Steinert), distrofia miotónica de tipo II (DM2 o miopatía miotónica proximal), miotonía congénita, polimiositis, dermatomiositis, esclerosis lateral amiotrófica (ELA),

lesión muscular, lesión muscular relacionada con cirugía, lesión muscular traumática, lesión musculoesquelética relacionada con el trabajo, lesión muscular relacionada con el sobreentrenamiento, daño muscular debido a reemplazo de rodilla, daño muscular debido a la reparación del ligamento cruzado anterior (ACL), daño muscular debido a cirugía plástica, daño muscular debido a cirugía de reemplazo de cadera, daño muscular debido a cirugía de reemplazo articular, daño muscular debido a cirugía de reparación de tendones, daño muscular debido a reparación quirúrgica de lesión de manguito rotador, daño muscular debido a amputación, lesiones musculares del campo de batalla, lesiones musculares relacionadas con accidentes automovilísticos, lesiones musculares relacionadas con el deporte, laceraciones musculares, lesión traumática debida a contusiones de fuerza contundentes, lesión traumática debida a heridas de metralla, tirones o desgarros musculares, lesión traumática debida a quemaduras, tensiones musculares agudas, tensiones musculares crónicas, lesiones musculares por esfuerzo de peso o fuerza, lesiones musculares por esfuerzo repetitivo, lesión muscular por avulsión, síndrome compartimental, lesiones musculares causadas por movimientos altamente repetitivos, lesiones musculares causadas por movimientos forzados, lesiones musculares causadas por posturas incómodas, lesiones musculares causadas por acoplamiento mecánico prolongado y forzado entre el cuerpo y un objeto, lesiones musculares causadas por vibración, lesiones musculares debidas a daño muscular no reparado o no reparado del todo coincidente con una falta de recuperación o falta de un aumento de la capacidad de trabajo físico, dolor muscular de inicio tardío inducido por el ejercicio (DOMS), atrofia por cicatrización de herida y desuso.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un compuesto de fórmula (I)

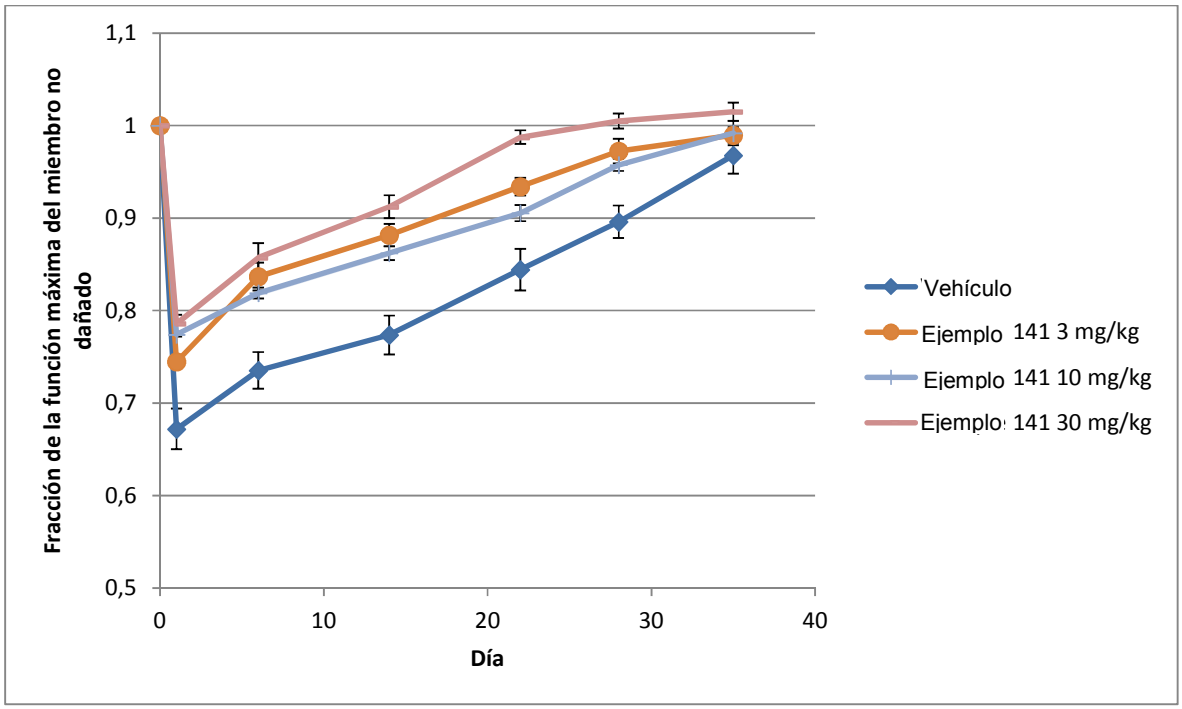


(I)

en donde R, R^1, R^2, R^3, Y, Y^1, a, X, y Z son como están definidos aquí.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la prostaglandina D sintasa hematopoyética (H-PGDS) y pueden ser útiles en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Por consiguiente, la invención se dirige además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. Aún más, la invención se refiere a métodos para inhibir la actividad del H-PGDS y tratar trastornos asociados con la misma utilizando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Figura 1


Fracción de la función máxima del miembro no dañado
1,1
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0
10
20
30
40
Día
Vehículo
Ejemplo 141 3 mg/kg
Ejemplo 141 10 mg/kg
Ejemplo 141 30 mg/kg