



No. 14-001822- -00000-0000

Fecha: 2014-01-07 16:02:20

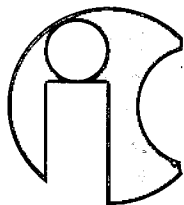
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 118



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO MODULADORES ALOSTERICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR DE
ACETILCOLINA NICOTINICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/SDOMICILIO VALBY, DINAMARCA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-001822- -00000-0000 Fecha: 2014-01-07 16:02:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 118
---	--

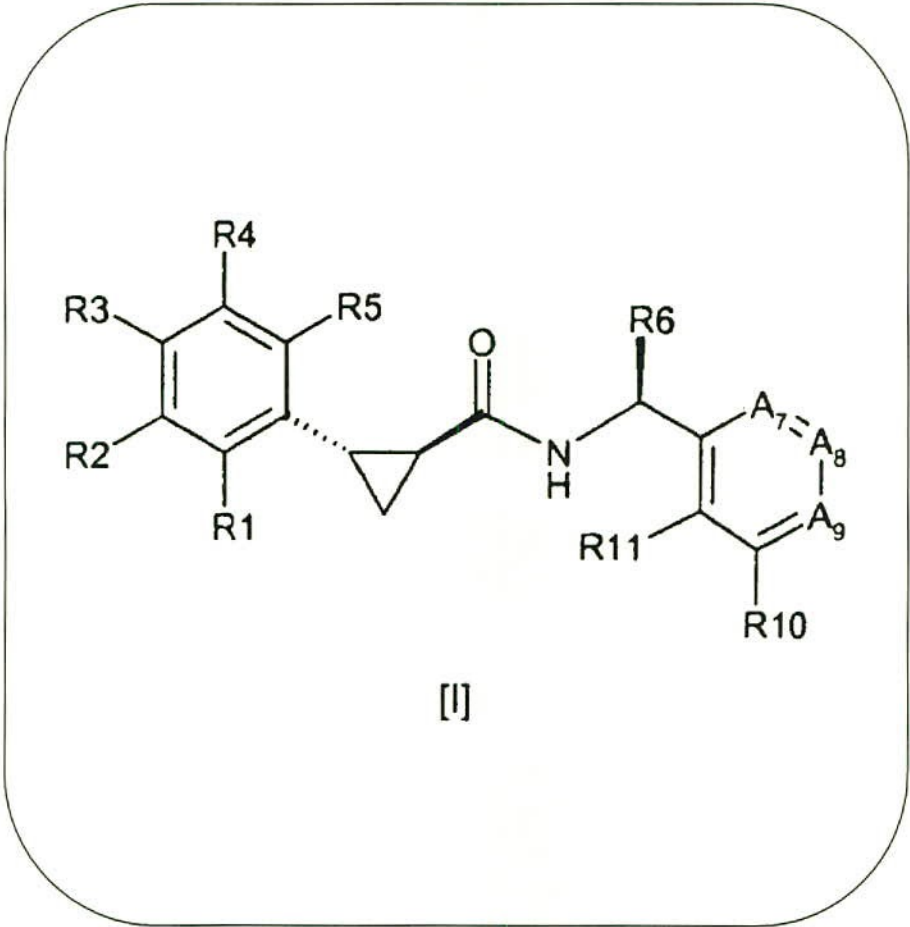
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II		
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/063219	Fecha	2012/07/06
Publicación Internacional No.		WO 2013/007621 A1	Fecha	2013/01/17
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN			
MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
A61K 031/044, A61K 031/4355, A61K 031/436, A61K 031/505, A61P 025/000, C07D 213/026, C07D 213/030, C07D 213/040, C07D 213/061, C07D 213/064, C07D 213/071, C07D 213/074, C07D 213/078, C07D 405/012, C07D 491/004				
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
H. LUNDBECK A/S				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN		Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD		Valby	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Dinamarca
PAÍS DE RESIDENCIA		Dinamarca		
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1. ESKILDSSEN		Jørgen	Danés	
2. SAMS		Anette Graven	Danés	
3. PÜSCHL		Ask	Danés	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN	
1. Dinamarca		København S	Carl Th Zahles Gade 16, 2.mf., DK-2300 København S, Dinamarca	
2. Dinamarca		Værløse	Thorsmosen 4, DK-3500 Værløse, Dinamarca	
3. Dinamarca		Frederiksberg C	Harsdorffsvej 7a 4.tv., DK-1874 Frederiksberg C., Dinamarca	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
DINAMARCA		DK	PA 2011 00520	2011/07/08
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 14-000234 No. 14-000201	Fecha: 2014/01/03 Fecha: 2014/01/03
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma 	
C.C 35.456.344 de Usaquén			Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>93</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>15</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de H. LUNDBECK A/S 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales a 10 por \$155.000.

FIGURA CARACTERISTICA



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 January 2013 (17.01.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/007621 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/26 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) C07D 491/04 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) A61K 31/4355 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 213/78 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/063219

(22) International Filing Date:

6 July 2012 (06.07.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA 2011 00520 8 July 2011 (08.07.2011) DK
61/505,847 8 July 2011 (08.07.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ESKILDSSEN, Jørgen** [DK/DK]; Carl Th Zahles Gade 16, 2.mf., DK-2300 København S (DK). **SAMS, Anette Graven** [DK/DK]; Thorsmosen 4, DK-3500 Værløse (DK). **PÜSCHL, Ask**

[DK/DK]; Aksel Møllers Have 2, 4.th., DK-2000 Frederiksberg (DK).

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

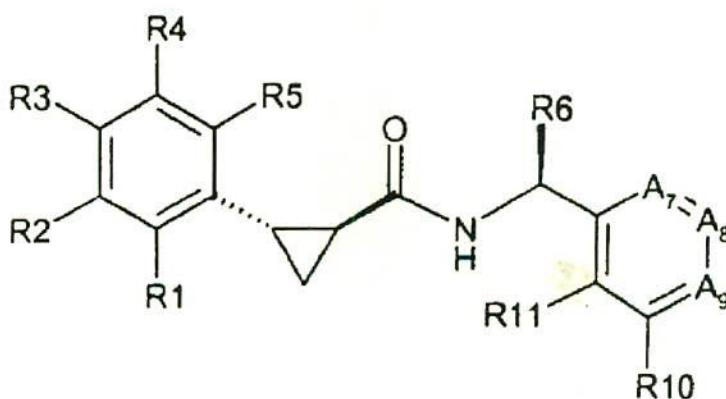
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR



[I]

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) useful in therapy, to compositions comprising said compounds, and to methods of treating diseases comprising administration of said compounds. The compounds referred to are positive allosteric modulators (PAMs) of the nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptor.

MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos útiles en terapia, a composiciones que comprenden dichos compuestos, y a métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos. Los compuestos a los que se hace referencia son moduladores alostéricos positivos (PAMs, por sus siglas en inglés) del receptor nicotínico $\alpha 7$ de acetilcolina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs, por sus siglas en inglés) pertenecen a la superfamilia de canales iónicos dependientes del ligando, y activan el flujo de cationes incluyendo calcio. Los nAChRs son endógenamente activados por acetilcolina (ACh, por sus siglas en inglés) y pueden dividirse en receptores nicotínicos de la unión neuromuscular y receptores nicotínicos neuronales (NNRs, por sus siglas en inglés). Los NNRs son ampliamente expresados a través del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (PNS, por sus siglas en inglés). Se ha sugerido que los NNRs juegan un rol importante en la función del SNC modulando la liberación de muchos neurotransmisores, por ejemplo, ACh, norepinefrina, dopamina, serotonina, y GABA, entre otros, dando como resultado un amplio rango de efectos fisiológicos.

Diecisiete subunidades de nAChRs han sido informadas hasta la fecha, las cuales son identificadas como $\alpha 2$ – $\alpha 10$, $\beta 1$ – $\beta 4$, γ , δ y ϵ . De estas subunidades, nueve subunidades, $\alpha 2$ a $\alpha 7$ y $\beta 2$ a $\beta 4$, existen prominentemente en el cerebro del mamífero. Existen muchos complejos de nAChR funcionalmente distintos, por ejemplo cinco subunidades $\alpha 7$ pueden formar un receptor como un pentámero funcional homomérico o combinaciones de diferentes subunidades pueden formar receptores heteroméricos tales como receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ (Gotti, C. et al., *Prog. Neurobiol.*, 2004, 74: 363–396; Gotti, C. et al., *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78: 703–711)

El receptor $\alpha 7$ homomérico es uno de los NNRs más abundantes, junto con receptores $\alpha 4\beta 2$, en el cerebro, donde es altamente expresado en el hipocampo, la

corteza, núcleo talámico, área ventral tegmental y sustancia negra (Broad, L. M. et al., *Drugs of the Future*, 2007, 32(2): 161–170, Poorthuis RB, *Biochem Pharmacol.* 2009, 1;78(7):668–76).

El rol de $\alpha 7$ NNR en el señalamiento neuronal ha sido activamente investigado. Se ha demostrado que los $\alpha 7$ NNRs regulan la excitabilidad interneuronal y modulan la liberación de neurotransmisores excitatorios así como también inhibidores. Adicionalmente, se ha informado que los $\alpha 7$ NNRs están involucrados en efectos neuroprotectores en modelos experimentales de daño celular (Shimohama, S., *Biol Pharm Bull.* 2009, 32(3):332–6).

Los estudios han demostrado que las subunidades $\alpha 7$, cuando se expresan recombinantes in-vitro, se activan y desensibilizan rápidamente, y exhiben permeabilidad al calcio relativamente superior en comparación con otras combinaciones de NNR (Papke, R.L. et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 2009, 329(2):791–807).

Los NNRs, en general, están involucrados en diversas funciones cognitivas, tales como el aprendizaje, la memoria y la atención, y por lo tanto, en trastornos del SNC, es decir, en la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA), síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastorno bipolar, dolor y dependencia del tabaco (Keller, J. J. et al., *Behav. Brain Res.* 2005, 162: 143–52; Haydar, S.N. et al., *Curr Top Med Chem.* 2010;10(2):144–52).

Los $\alpha 7$ NNRs en particular, han sido además vinculados con trastornos cognitivos incluyendo, por ejemplo, THDA, trastornos del espectro del autismo, EA, deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), demencia senil, degeneración lobular frontotemporal, demencia asociada a VIH (HAD, por sus siglas en inglés), deterioro cognitivo asociado a VIH (HIV-CI, por sus siglas en inglés), enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo asociado con Esclerosis Múltiple, Demencia Vascular, deterioro cognitivo en Epilepsia, deterioro cognitivo asociado con X frágil, deterioro cognitivo asociado con Ataxia de Friedreich, y demencia asociada con el síndrome de Down, así como también deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia. Por añadidura, se

ha demostrado que $\alpha 7$ -NNRs están involucrados en los efectos neuroprotectores de nicotina tanto in vitro (Jonnala, R. B. et al., *J. Neurosci. Res.*, 2001, 66: 565– 572) como in vivo (Shimohama, S., *Brain Res.*, 1998, 779: 359–363) así como también en el señalamiento del dolor. Más específicamente, la neurodegeneración es la causa subyacente de diversos trastornos del SNC progresivos, incluyendo, aunque sin limitarse a, EA, EP, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como también función del SNC disminuida como resultado de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, la función deteriorada de $\alpha 7$ NNRs por péptidos beta-amiloides vinculados con EA ha sido implicada como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., et al., *PNAS*, 2001,98: 4734–4739). Por ende, la modulación de la actividad de $\alpha 7$ NNRs demuestra un potencial prometedor para prevenir o tratar una variedad de enfermedades indicadas con anterioridad, tal como la EA, otras demencias, otras enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia y neurodegeneración, con una patología subyacente que involucra la función cognitiva, incluyendo, por ejemplo, aspectos del aprendizaje, la memoria y la atención (Thomsen, M.S. et al., *Curr Pharm Des.* 2010 Ene;16(3):323–43; Olincy, A. et al., *Arch Gen Psychiatry.* 2006, 63(6):630–8; Deutsch, S.I., *Clin Neuropsychopharmacol.* 2010, 33(3):114–20; Feuerbach, D., *Neuropharmacology.* 2009, 56(1): 254–63)

Los ligandos de NNR, incluyendo los ligandos $\alpha 7$, también han sido implicados en el control del peso, inflamación diabética, trastorno obsesivo– compulsivo (TOC), angiogénesis y como potenciales analgésicos (Marrero, M.B. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010, 332(1):173–80; Vincler, M., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14 (10): 1191–1 198; Rosas-Ballina, M., *J. Intern Med.* 2009 265(6):663–79; Arias, H.R., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009, 41(7):1441–51; Tizabi, Y., *Biol Psychiatry.* 2002, 51(2):164–71).

Se sabe que la nicotina aumenta la atención y el rendimiento cognitivo, ansiedad reducida, activación sensorial mejorada y analgesia y efectos neuroprotectores cuando se administra. Dichos efectos son mediados por el efecto no selectivo de nicotina en múltiples subtipos de receptores nicotínicos. Sin embargo, la nicotina también ejerce eventos adversos, tales como problemas cardiovasculares

y gastrointestinales (Karaconji, I.B. et al., *Arh Hig Rada Toksikol.* 2005, 56(4):363–71). Por consiguiente, existe la necesidad de identificar compuestos selectivos del subtipo que retienen los efectos beneficiosos de la nicotina, o un ligando de NNR, eliminando al mismo tiempo o reduciendo los efectos adversos.

Los ejemplos de ligandos de NNR reportados son agonistas de $\alpha 7$ NNR, tales como DMXB-A, SSR180711 y ABT-107, los cuales han demostrado ciertos efectos beneficiosos sobre el procesamiento cognitivo tanto en roedores como en los seres humanos (H312: 1213–22; Olincy, A. et al., *Arch Gen Psychiatry.* 2006 63(6):630–8; Pichat, P., et al., *Neuropsychopharmacology.* 2007 32(1):17–34; Bitner, R.S., *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 1;334(3):875–86). Por añadidura, se ha informado que la modulación de $\alpha 7$ NNRs mejora los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (Freedman, R. et al., *Am J Psychiatry.* 2008 165(8):1040–7).

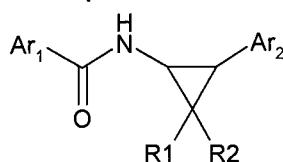
A pesar de los efectos beneficiosos de los ligandos de NNR, sigue sin saberse si el tratamiento crónico con agonistas que afectan a los NNRs puede proporcionar un beneficio subóptimo debido a la activación sostenida y desensibilización de los NNRs, en particular del subtipo $\alpha 7$ de NNR. En contraste con los agonistas, la administración de un modulador alostérico positivo (PAM, por sus siglas en inglés) puede reforzar la transmisión colinérgica endógena sin estimular directamente al receptor objetivo. Los PAMs nicotínicos pueden modular selectivamente la actividad de ACh en NNRs, preservando la cinética de activación y desactivación del receptor. Por lo tanto, han surgido PAMs selectivos para NNR $\alpha 7$ (Faghieh, R., *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2007, 2(2):99–106).

Por consiguiente, sería beneficioso aumentar la función de NNR $\alpha 7$ aumentando el efecto del neurotransmisor endógeno acetilcolina por medio de los PAMs. Esto podría reforzar la neurotransmisión colinérgica endógena sin activar directamente los NNR $\alpha 7$, como agonistas. De hecho, PAMs para aumentar la actividad de los canales han probado ser clínicamente exitosos para los receptores GABA_A donde las benzodiazepinas y los barbituratos, se comportan como PAMs actuando en distintos sitios (Hevers, W. et al., *Mol. Neurobiol.*, 1998, 18: 35–86).

Hasta la fecha, solamente se conocen unos pocos PAMs de NNR, tales como 5-hidroxiindol (5-HI), ivermectina, galantamina, y SLURP-1, un péptido derivado de

acetilcolinesterasa (AChE). También se informó que la genisteína, un inhibidor de quinasas aumenta las respuestas a $\alpha 7$. PNU-120596, un derivado de la urea, se informó que aumenta la potencia ACh así como también mejora los déficits de activación de la audición inducidos por anfetamina en ratas. Asimismo, se ha informado que NS1738, JNJ-1930942 y el compuesto 6 potencian la respuesta de ACh y ejercen un efecto beneficioso en modelos experimentales de procesamiento sensorial y cognitivo en roedores. Otros PAMs de NNR incluyen derivados de quinuclidina, indol, benzopirazol, tiazol, y benzoisotiazoles (Hurst, R. S. et al., *J. Neurosci.* 2005, 25: 4396–4405; Faghih, R., *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2007, 2(2):99–106; Timmermann, D.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 323(1):294–307; Ng, H.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007, 8;104(19):8059–64; Dinklo, T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 336(2):560–74.).

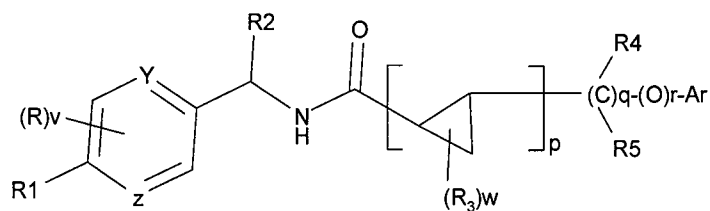
WO 2009/043784 describe compuestos de la estructura general



dichos compuestos se dice que son PAMs del NNR $\alpha 7$.

Los PAMs de NNR $\alpha 7$ actualmente conocidos generalmente demuestran actividad débil, tienen un rango de efectos no específicos, o pueden lograr solamente acceso limitado al sistema nervioso central donde los NNRs $\alpha 7$ son abundantemente expresados. Por lo tanto, sería beneficioso identificar y proporcionar nuevos compuestos de PAM de NNRs $\alpha 7$ y composiciones para tratar enfermedades y trastornos donde los NNRs $\alpha 7$ están involucrados. Sería además particularmente beneficioso si dichos compuestos pueden proporcionar una eficacia mejorada de tratamiento reduciendo al mismo tiempo los efectos adversos asociados con compuestos que se dirigen hacia los receptores nicotínicos neuronales modulando selectivamente NNRs $\alpha 7$.

WO 2010/137351 describe compuestos de la estructura general



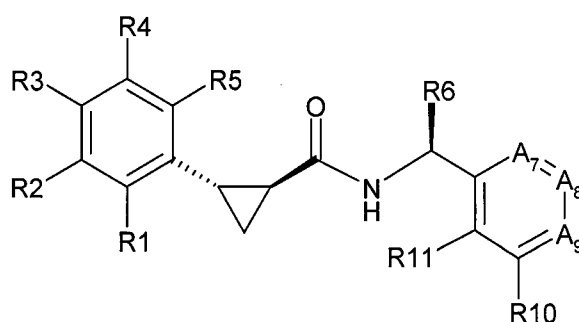
como bloqueadores de los canales de calcio o sodio. No se pretende que los ejemplos de los compuestos descritos en WO 2010/137351 sean incluidos en la presente invención.

Particularmente, los compuestos {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico, {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-Cloro-4-fluor-fenil)-ciclopropanocarboxílico y {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-Fluor-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico son descritos en WO 2010/137351 se excluyen de la presente invención.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que son moduladores alostéricos positivos (PAMs, por sus siglas en inglés) del subtipo $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina.

Los compuestos de la presente invención son definidos mediante la fórmula [I] que aparece a continuación:



[I]

donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y halógeno, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro y flúor;

R6 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y alcoxi C_{1-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y flúor;

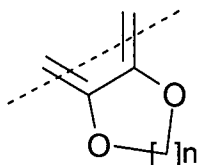
A7 es C-R7 o N, A8 es C-R8 o N y A9 es C-R9 o N, siempre que por lo menos uno de A7, A8 o 9 es N y no más de dos de A7, A8 y A9 es N;

R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, NR12R13, alquilsulfonilo C_{1-6} , halógeno y OR14, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor, alcoxi C_{1-6} , ciano y NR12R13;

R12 y R13 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

R14 representa una fracción de anillos saturados monocíclicos que tiene 4-6 átomos de anillos donde uno de dichos átomos de anillos es O y el resto es C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar la fracción indicada a continuación



donde n es 1, 2 o 3;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que el compuesto de fórmula [I] sea diferente de

{{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

{{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;

{{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar como un medicamento.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en terapia.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; mal de Parkinson (MP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula [I] y sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a un kit que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT_{2A}; antagonistas de 5-HT₆; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA.

En una realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (AD); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; Enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula [II], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (AD); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

Definiciones

En el presente contexto, “opcionalmente sustituido” significa que la fracción indicada puede o no estar sustituida, y cuando está sustituida es sustituida una, dos o tres veces, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes. En algunos casos, el sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxí y halógeno. Se entiende que donde no se indican sustituyentes para una fracción “opcionalmente sustituida”, entonces la posición es mantenida por un átomo de hidrógeno.

En el presente contexto, “alquilo” tiene el propósito de indicar un hidrocarburo saturado recto, ramificado y/o cíclico. En particular “alquilo C₁₋₆” tiene el propósito de indicar dicho hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, 2-metil-propilo y terc-butilo. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ sustituido incluyen por ej. fluorometilo e hidroximetilo.

En el presente contexto, “alquenilo” tiene el propósito de indicar un hidrocarburo no aromático, recto, ramificado y/o cíclico que comprende por lo menos un enlace doble carbono- carbono. En particular “alquenilo C₂₋₆” tiene el propósito de indicar dicho hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo C₂₋₆ incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo y ciclohexenilo.

En el presente contexto, “alquinilo” tiene el propósito de indicar un hidrocarburo no aromático, recto, ramificado y/o cíclico que comprende por lo menos un enlace triple carbono- carbono y opcionalmente también uno o más enlaces dobles carbono- carbono. En particular “alquinilo C₂₋₆” tiene el propósito de indicar dicho hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo C₂₋₆ incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 5-but-1-en-3-inilo.

En el presente contexto, “hidroxí” tiene el propósito de indicar -OH.

En el presente contexto, “alcoxi” tiene el propósito de indicar una fracción de la fórmula -OR', donde R' indica alquilo según lo definido anteriormente. En particular “alcoxi C₁₋₆” tiene el propósito de indicar dicha fracción donde la parte alquilo tiene 1,

2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

En el presente contexto, "alquilsulfonilo" tiene el propósito de indicar S(O)_2 alquilo. En particular alquilsulfonilo C₁₋₆ tiene el propósito de indicar dicha fracción donde la parte alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se menciona en particular al metilsulfonilo.

En el presente contexto, una "fracción monocíclico" significa una fracción cíclica que comprende solamente un anillo, dicha fracción cíclica puede ser saturada o insaturada.

En el presente contexto, los términos "halo" y "halógeno" se utilizan de modo indistinto y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

En el presente contexto, el término "ciano" indica el grupo $\text{C}\equiv\text{N}$, el cual consiste en un átomo de carbono con enlace triple a un átomo de nitrógeno.

En el presente contexto, "átomo del anillo" tiene el propósito de indicar los átomos que constituyen un anillo, y los átomos del anillo se seleccionan entre C, N, O y S. Como un ejemplo, benceno y tolueno ambos tienen 6 carbonos como átomos del anillo mientras que piridina tiene 5 carbonos y 1 nitrógeno como átomos del anillo.

En el presente contexto, "heteroátomo" significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En el presente contexto, "deuterio" indica el isótopo atómico de hidrógeno que consiste en un protón y un neutrón en su núcleo, y por ende que tiene un peso aproximado de dos (2). Deuterio es representado como D, d o ^2H . Un ejemplo de un sustituyente que comprende deuterio es (2,2,2-d₃)-etoxi donde tres de los hidrógenos en etoxi son los isótopos ^2H .

En el presente contexto, "exceso enantiomérico" representa el % de exceso de un compuesto en una mezcla de enantiómeros de compuesto. Si por ejemplo un exceso enantiomérico es 90% entonces la relación del compuesto a su enantiómero es 95:5 y si un exceso enantiomérico es 95% entonces la relación del compuesto a su enantiómero es 97,5:2,5. Asimismo, "exceso diastereomérico" representa % de exceso de un compuesto en una mezcla de diastereómeros compuestos.

En el presente contexto, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.

Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoracético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, teofilina acético, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enlistadas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977,66,2, que se incorpora a la presente a modo de referencia.

Los ejemplos de sales de metal incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametilamonio y similares.

En el presente contexto, los portadores farmacéuticos incluyen diluyentes sólidos inertes o agentes de relleno, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, aunque sin limitarse a, jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Similarmente, el portador puede incluir cualquier material de liberación sostenida

conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o parcialmente detener las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto es definida como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la severidad de la enfermedad o lesión así como también el peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada puede lograrse empleando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y analizando diferentes puntos en la matriz, todo ello se encuentra dentro de los conocimientos ordinarios de un médico capacitado.

En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término tiene el propósito de incluir el espectro completo de tratamientos para una afección determinada que está sufriendo el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retardar el progreso de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o disminuir los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como también prevenir la afección, donde prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la presente invención. El paciente que va a ser tratado es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

En el presente contexto, el término "trastornos cognitivos" tiene el propósito de indicar trastornos caracterizados por anormalidades en aspectos de percepción, resolución de problemas, lenguaje, aprendizaje, memoria de trabajo, memoria, reconocimiento social, procesamiento atencional y preatencional, tal como pero sin

limitarse al trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA), trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), demencia senil, demencia vascular, demencia lobular frontotemporal, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, y demencia asociada con síndrome de Down, deterioro cognitivo asociado con Esclerosis Múltiple, deterioro cognitivo en epilepsia, deterioro cognitivo asociado con X frágil, deterioro cognitivo asociado con neurofibromatosis, deterioro cognitivo asociado con Ataxia de Friedreich, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia asociada con VIH (DAV), deterioro cognitivo asociado con VIH (HIV–CI, por sus siglas en inglés), Enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson (EP), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), lesión cerebral traumática, epilepsia, estrés postraumático, síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS), amnesia postraumática, déficits cognitivos asociados con la depresión así como también deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

Las propiedades de mejora cognitiva de un compuesto pueden evaluarse por ej. mediante el paradigma de cambio de set atencional que es un modelo animal que permite evaluar la funcionalidad ejecutiva por medio de aprendizaje de discriminación de cambio intra–dimensional (ID) en comparación con el cambio extra–dimensional (ED). El estudio puede llevarse a cabo analizando si el compuesto está atenuando el “deterioro del rendimiento atencional” inducido por la administración de PCP subcrónica en ratas según lo descrito por Rodefer, J.S. et al., *Eur. J. Neurosci.* 2005, 21:1070–1076.

En el presente contexto, el término "trastornos del espectro autista" tiene el propósito de indicar trastornos caracterizados por anormalidades a nivel general de interacciones sociales y comunicación verbal y no verbal, así como también intereses restringidos, comportamiento repetitivo y atención, tal como pero sin limitarse a autismo, síndrome de Asperger, Trastorno Generalizado del Desarrollo No Especificado de Otra Manera (PDD–NOS, por sus siglas en inglés), síndrome de Rett, síndrome de Angelmann, X frágil, síndrome de DiGeorge y Trastorno Desintegrativo de la Niñez.

En el presente contexto, el término "trastornos inflamatorios" tiene el propósito de indicar trastornos caracterizados por anormalidades en el sistema inmune tales como, pero sin limitarse a, reacciones alérgicas y miopatías que resultan en inflamación anormal así como también enfermedades no inmunes con orígenes etiológicos en procesos inflamatorios que, se cree, incluyen aunque no se limitan a cáncer, aterosclerosis, osteoartritis, artritis reumatoide y enfermedad cardíaca isquémica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los presentes inventores han descubierto que ciertos compuestos nuevos son moduladores alostéricos positivos (PAMs, por sus siglas en inglés) de NNRs, y como tales pueden emplearse en el tratamiento de diversos trastornos.

PAMs de NNRs pueden ser dosificados en combinación con otros fármacos a fin de lograr un tratamiento más eficaz en ciertas poblaciones de pacientes. Un PAM de NNR $\alpha 7$ puede actuar sinérgicamente con otro fármaco, esto ha sido descrito en animales para la combinación de compuestos que afectan a los receptores nicotínicos, incluyendo NNRs $\alpha 7$ y antagonismo de D2 (Wiker, C., *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008, 11(6):845–50).

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratamiento en combinación con otro fármaco por ej. seleccionado entre inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas de receptores de glutamato, inhibidores del transporte de dopamina, inhibidores del transporte de noradrenalina, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ, litio, bloqueadores de los canales de sodio, potenciadores del señalamiento de GABA.

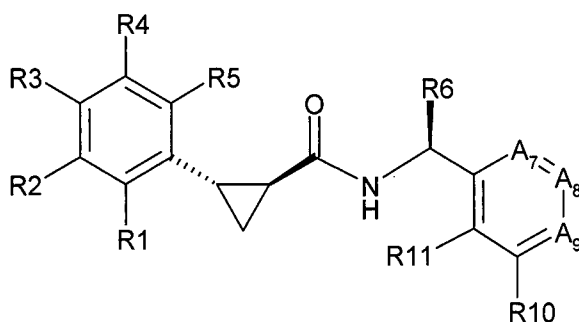
En una realización, los compuestos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de pacientes quienes ya están en tratamiento con otro fármaco seleccionado de la lista antes indicada. En una realización, los compuestos de la

presente invención se adaptan para la administración simultánea con dicho otro fármaco. En una realización, los compuestos de la presente invención se adaptan para la administración secuencial con dicho otro fármaco. En una realización, los compuestos de la presente invención se utilizan como el único medicamento en el tratamiento de un paciente. En una realización, los compuestos de la presente invención se utilizan para el tratamiento de pacientes quienes aún no están bajo tratamiento con otro fármaco seleccionado de la lista proporcionada anteriormente.

Realizaciones de acuerdo con la invención

En lo que sigue, se describen realizaciones de la invención. La primera realización es denotada E1, la segunda realización es denotada E2 y demás.

E1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula [I]



[I]

donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y halógeno, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro y flúor;

R6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y flúor;

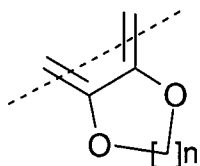
A7 es C-R7 o N, A8 es C-R8 o N y A9 es C-R9 o N, siempre que por lo menos uno de A7, A8 o A9 es N y no más de dos de A7, A8 y A9 es N;

R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, NR₁₂R₁₃, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno y OR₁₄, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor, alcoxi C₁₋₆, ciano y NR₁₂R₁₃;

R12 y R13 representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4-6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar la fracción indicada a continuación



donde n es 1, 2 o 3;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que el compuesto de fórmula [I] sea diferente de

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida de ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida de ácido (1S,2S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-Fluor-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico.

E2. El compuesto de acuerdo con la realización 1, donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí entre H, metilo, flúor y cloro;

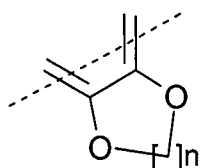
R6 se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo y fluormetilo;

R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, -N(CH₃)₂, metilsulfonilo, flúor, cloro y OR₁₄, donde

dicho alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, alcoxi C_{1-4} y ciano;

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4–6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar la fracción indicada a continuación



donde n es 1 o 2.

E3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–2, donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí entre H, metilo, flúor y cloro.

E4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–3, donde cuatro o más de R1, R2, R3, R4 y R5 son H.

E5. El compuesto de acuerdo con la realización 4, donde la totalidad de R1, R2, R3, R4 y R5 son H.

E6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–5, donde R6 se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo y fluormetilo.

E7. El compuesto de acuerdo con la realización 6, donde R6 es metilo.

E8. El compuesto de acuerdo con la realización 6, donde R6 es hidroximetilo.

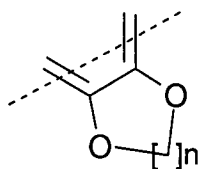
E9. El compuesto de acuerdo con la realización 6, donde R6 es metoximetilo.

E10. El compuesto de acuerdo con la realización 6, donde R6 es fluormetilo.

E11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–10, donde R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, $-N(CH_3)_2$, metilsulfonilo, flúor, cloro y OR14, donde dicho alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, alcoxi C_{1-4} y ciano;

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4–6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar la fracción indicada a continuación



donde n es 1 o 2;

E12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 y 3–11, donde R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano o halógeno, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, alcoxi C_{1-6} y ciano.

E13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–12, donde R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano y halógeno, donde dicho alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} o alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y alcoxi C_{1-4} .

E14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–13, donde uno o más de los átomos de hidrógeno son representados por deuterio.

E15. El compuesto de acuerdo con la realización 14, donde uno o más de los átomos de hidrógeno en R7, R8, R9, R10 y R11 son representados por deuterio.

E16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 14–15, donde por lo menos aproximadamente 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio, y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

E17. El compuesto de acuerdo con la realización 16, donde por lo menos aproximadamente 90% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio, y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

E18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–17, donde no más de uno de A7, A8 o A9 es N.

E19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–18, donde A7 es N, A8 es C–R8 y A9 es C–R9.

E20. El compuesto de acuerdo con la realización 19, donde R8, R10 y R11 todos representan H.

E21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–18, donde A8 es N, A7 es C–R7 y A9 es C–R9.

E22. El compuesto de acuerdo con la realización 21, donde R7, R10 y R11 todos representan H.

E23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 19–22, donde R9 se selecciona entre metilo, alcoxi C_{1–4} o ciano, donde dicho metilo es opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1–4} o uno o más flúor.

E24. El compuesto de acuerdo con la realización 23, donde R9 representa alcoxi C_{1–4} y uno o más de los átomos de hidrógeno en dicho alcoxi C_{1–4} son representados por deuterio.

E25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 19–22, donde R9 es OR14, donde

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4–6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C.

E26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–18, donde A9 es N, A7 es C–R7 y A8 es C–R8.

E27. El compuesto de acuerdo con la realización 26, donde R7, R8 y R11 todos representan H.

E28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 26–27, donde R10 se selecciona entre metilo, alcoxi C_{1–4} o ciano, donde dicho metilo es opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1–4} o uno o más flúor.

E29. El compuesto de acuerdo con la realización 28, donde R10 representa alcoxi C_{1–4} y uno o más de los átomos de hidrógeno en dicho alcoxi C_{1–4} son representados por deuterio.

E30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–17, donde dos de A7, A8 o A9 son N.

E31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–30 el cual tiene un exceso diastereomérico de por lo menos 80% tal como por lo menos 85%, tal como por lo menos 90%, tal como por lo menos 95%.

E32. El compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado entre

- 1: [(S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 2: [(S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 3: [(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 4: [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 5: [(S)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 6: [(S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 7: [(S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 8: [(S)-1-(6-etil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 9: [(S)-1-(6-metoximetil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 10: {(S)-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 11: {(S)-1-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 12: [(S)-1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 13: ((S)-1-{6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

- 14:** ((S)-1-{6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 15:** ((S)-1-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-6-il-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 16:** [(S)-1-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 17:** [(S)-1-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 18:** [(S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 19:** {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 20:** [(S)-1-(6-cianometoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 21:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 22:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 23:** [(R)-1-(5-ciano-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 24:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 25:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 26:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico;
- 27:** [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanecarboxílico;
- 28:** [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanecarboxílico;

29: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

30: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

41: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

43: ((R)-2-hidroxi-1-{6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

44: (1S,2S)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-[6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamida;

45: {(R)-2-hidroxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-((Z)-1-Metilen-penta-2,4-dienil)-ciclopropancarboxílico;

46: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamida;

48: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamida;

49: {(R)-2-metoxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

50: {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

51: [(S)-1-(6-etansulfonil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

52: [(R)-1-(5-etoxi-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

E33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-32, para utilizar como un medicamento.

E34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-32, para usar en terapia.

E35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-32, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro del autismo, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve

(DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

E36. El compuesto de acuerdo con la realización 35, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre esquizofrenia; EA; THDA; trastornos del espectro autista; EP; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Huntington; demencia asociada con cuerpos de Lewy y dolor.

E37. El compuesto de acuerdo con la realización 36, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre esquizofrenia; EA; THDA y trastornos del espectro autista.

E38. El compuesto de acuerdo con la realización 37, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre síntomas negativos y/o cognitivos de esquizofrenia.

E39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–32, para utilizar consecutiva o simultáneamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA en el tratamiento de una enfermedad o trastorno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 35–38.

E40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–32, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

E41. La composición de acuerdo con la realización 40, dicha composición comprende adicionalmente un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA.

E42. La composición de acuerdo con la realización 41, donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

E43. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–32, junto con un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA.

E44. El kit de acuerdo con la realización 43, donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

E45. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo

asociado con esquizofrenia; Trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; Enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–32 a un paciente que lo necesita.

E46. El método de acuerdo con la realización 45, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre esquizofrenia; EA; THDA; trastornos del espectro autista; EP; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Huntington; demencia asociada con cuerpos de Lewy y dolor.

E47. El método de acuerdo con la realización 46, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre esquizofrenia; EA; THDA y trastornos del espectro autista.

E48. El método de acuerdo con la realización 47, donde dicho tratamiento comprende el tratamiento de los síntomas negativos y/o cognitivos de esquizofrenia.

E49. El método de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 45–48, donde dicho tratamiento comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de

PDE10; antagonistas de 5-HT_{2A}; antagonistas de 5-HT₆; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA.

E50. El método de acuerdo con la realización 49, donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

E51. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–32, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; Trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; Demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; Enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke–Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

E52. El uso de acuerdo con la realización 51, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre esquizofrenia; EA; THDA; trastornos del espectro autista; EP; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Huntington; demencia asociada con cuerpos de Lewy y dolor.

E53. El uso de acuerdo con la realización 52, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre esquizofrenia; EA; THDA y trastornos del espectro autista.

E54. El uso de acuerdo con la realización 53, donde dicha enfermedad es los síntomas cognitivos positivos y/o negativos de la esquizofrenia.

E55. El uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 51–54, donde dicha manufactura comprende además el uso de un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina;

inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA.

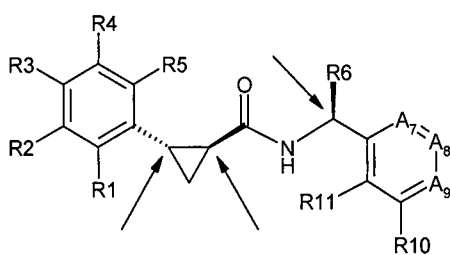
E56. El uso de acuerdo con la realización 55, donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas en las cuales las moléculas solventes se seleccionan entre solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, dichas formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Se incluyen en esta invención además a los compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a aquellos reivindicados en la fórmula [I], donde uno o más átomos están representados por un átomo del mismo elemento que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza (por ej., ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F y similares). Se menciona en particular a los compuestos ^2H sustituidos es decir, compuestos donde uno o más átomos de H son representados por deuterio. En una realización de la invención uno o más de los átomos de hidrógeno del compuesto de fórmula [I] son representados por deuterio. Se reconoce que los elementos están presentes en abundancias isotópicas naturales en la mayoría de los compuestos sintéticos, y dan como resultado la incorporación inherente de deuterio. Sin embargo, la abundancia isotópica natural de los isótopos de hidrógeno tales como deuterio es inmaterial (aproximadamente 0,015%) en relación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos indicados en esta invención. Por lo tanto, como se utiliza en esta invención, la designación de un átomo como deuterio en una posición indica que la abundancia de deuterio es significativamente superior a la abundancia natural de deuterio. Cualquier átomo no designado como un isótopo en particular tiene el propósito de representar cualquier isótopo estable de ese átomo, como será evidente para el experto en la técnica.

En una realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio de más de aproximadamente 60% en esa posición tal como más de aproximadamente 70% en esa posición tal como más de aproximadamente 80% en esa posición tal como más de aproximadamente 85% en esa posición. En una realización adicional, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio de más de aproximadamente 90% en esa posición tal como más de aproximadamente 95% en esa posición tal como más de aproximadamente 97% en esa posición tal como más de aproximadamente 99% en esa posición.

Los compuestos de la presente invención tienen tres centros asimétricos con estereoquímica fija indicada por las flechas a continuación.



Los compuestos de la presente invención pueden manufacturarse a partir de dos intermediarios quirales con uno y dos centros asimétricos, respectivamente, según lo ilustrado por los ejemplos que aparecen más adelante.

En este contexto se entiende que cuando se especifica la forma enantiomérica del intermediario, entonces el intermediario está en exceso enantiomérico, por ej. esencialmente en una forma pura, mono-enantiomérica. Por lo tanto, los compuestos resultantes de la invención están con un exceso diastereomérico de por lo menos 80%. Una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención con un exceso diastereomérico de por lo menos 80% tal como por lo menos 85%, tal como por lo menos 90%, preferentemente por lo menos 95% o por lo menos 97% con referencia a los tres centros asimétricos indicados anteriormente.

Dependiendo de los sustituyentes individuales R1–R14, los compuestos de la presente invención pueden tener además uno o más centros asimétricos adicionales. Se pretende que cualquier isómero óptico (es decir enantiómeros o diastereómeros), en la forma de isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y

cualesquiera mezclas de los mismos incluyendo las mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, que han surgido debido a los centros asimétricos en cualquiera de los sustituyentes R1–R14, son incluidos dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas pueden ser resueltas en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en cromatografía de una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos. Pueden utilizarse los métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Ese tipo de métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley y Sons, Nueva York (1981). También pueden prepararse compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Por añadidura, cuando un enlace doble o un sistema de anillos total o parcialmente saturado está presente en la molécula pueden formarse isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como los isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas sea incluido dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que estos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquiera de las formas tautoméricas que los compuestos son capaces de formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por sí solos como un compuesto puro o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o

diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser específicamente formuladas para la administración mediante cualquier ruta adecuada tal como la ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la ruta oral. Se apreciará que la ruta preferida dependerá de la condición general y de la edad del sujeto que va a ser tratado, la naturaleza de la afección que va a ser tratada y del ingrediente activo seleccionado.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas sólidas de dosificación tales como cápsulas, tabletas, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Donde resulte apropiado, se pueden preparar con recubrimientos.

Las formas líquidas de dosificación para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, estériles, acuosas y no acuosas, así como también polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles con anterioridad al uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, sustancias para inhalar, parches dérmicos, implantes, etc.

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En particular, las dosificaciones diarias pueden estar en el rango de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones exactas dependerán de la frecuencia y del modo de administración, del sexo, de la edad, peso, y la condición general del sujeto que será tratado, la naturaleza y la severidad

de la afección que se va a tratar, cualquier enfermedad concomitante que será tratada, el efecto deseado del tratamiento y de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Una dosificación oral típica para adultos estará en el rango de 0,1–1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1–500 mg/día, tal como 1–100 mg/día o 1–50 mg/día.

Convenientemente, los compuestos de la invención son administrados en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. El pH de dichas soluciones acuosas debe estar adecuadamente amortiguado, en caso necesario, y el diluyente líquido debería primero tornarse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de relleno inertes, solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el compuesto de la invención y los portadores farmacéuticamente aceptables son luego fácilmente administrados en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas descritas de administración.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas o

tabletas, conteniendo cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y las cuales pueden incluir un excipiente adecuado. Adicionalmente, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación puede ser una tableta, por ej. colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pellet o en la forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido puede variar pero será generalmente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se emplea un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Pueden prepararse tabletas mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes seguido por la compresión de la mezcla en una máquina de tableteo convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: Almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Puede utilizarse cualquier otro adyuvante o aditivo generalmente empleado para tales propósitos tales como colorantes, saborizantes, conservantes etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en esta invención son incorporadas a la presente a modo de referencia en su totalidad y del mismo modo que si cada referencia fuese individual y específicamente indicada como incorporada por referencia y como si estuviesen expuestas en su totalidad en esta invención (hasta el grado máximo permitido por la ley), sin importar cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos en particular realizada en otra parte de esta invención.

El uso de los términos “un”, “una” y “el”, “la” y referentes similares en el contexto de describir la invención deben ser interpretados como cubriendo tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en esta invención o que el contexto claramente lo contradiga. Por ejemplo, la frase “el compuesto” debe

entenderse como haciendo referencia a diversos "compuestos" de la invención o aspecto descrito en particular, a menos que se indique lo contrario.

La descripción de esta invención de cualquier aspecto o aspecto de la invención utilizando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos tiene el propósito de proporcionar un respaldo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos en particular, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente (por ej., una composición descrita en esta invención como comprendiendo un elemento en particular debería entenderse como también describiendo una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique lo contrario o que se contradiga claramente por el contexto).

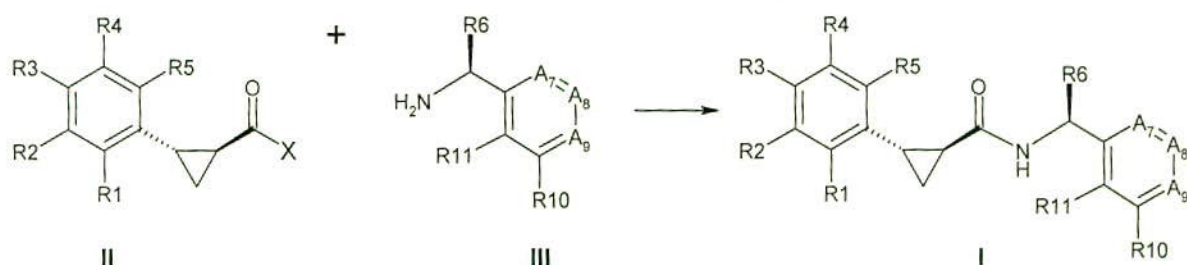
Debería entenderse que los diversos aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados en esta invención pueden reivindicarse por separado, o en cualquier combinación.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados mediante métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son conocidas por los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en esta invención están disponibles en el mercado o pueden ser preparados mediante métodos de rutina conocidos en la técnica, tales como aquellos métodos descritos en libros de referencia estándares tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I–XII" ("Compendio de Métodos Sintéticos Orgánicos, Tomo I–XII") (publicado con Wiley–Interscience). Los métodos preferidos incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos a continuación.

Los esquemas son representativos de métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. Los mismos no deben restringir el alcance de la invención de ninguna manera.

Métodos de Preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención con fórmula I pueden ser preparados a partir del compuesto intermedio III y II según lo descrito en el Esquema 1.



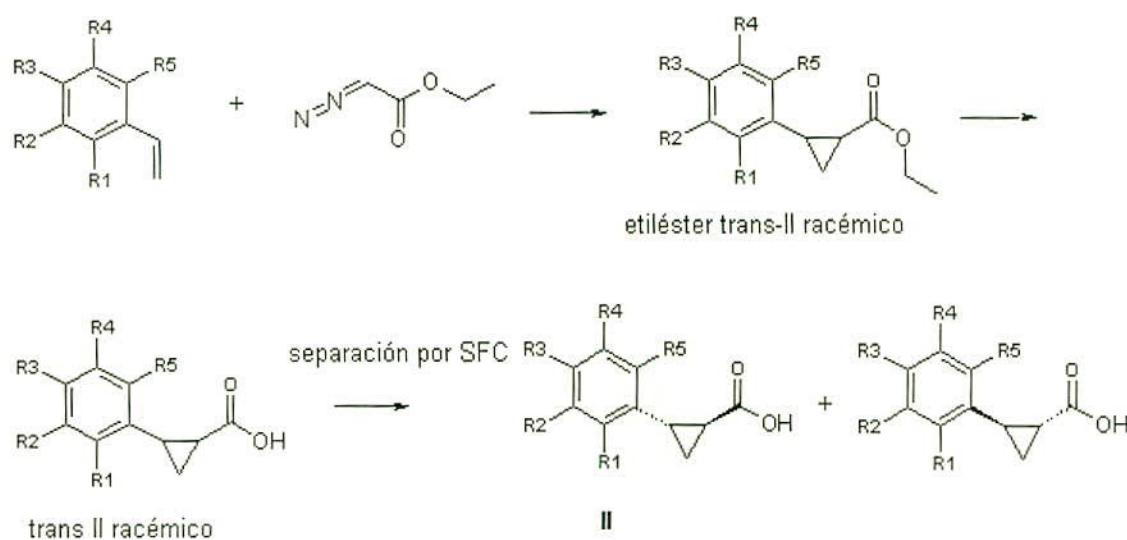
Esquema 1

Si X es un hidroxilo, el ácido carboxílico II y la amina III pueden ser condensados para formar la amida I utilizando química estándar de acoplamiento peptídico, por ej. según lo descrito en el libro de texto *Synthetic Peptides A user's Guide (Péptidos Sintéticos una Guía del Usuario)* (Editado por Gregory A. Grant, W. H. Freeman y compañía (1992) ISBN 0-7167-7009-1) o según lo descrito en el libro de texto *Houben-Weyl Tomo E22a Synthesis of peptides (Síntesis de péptidos)* (George Thiemes Verlag Stuttgart (2003) 4ta ed.). Un ejemplo de esta formación de amidas es el uso del reactivo de acoplamiento HATU (hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Típicamente, un eq. de II se hace reaccionar con un eq. de HATU en presencia de dos eq. de una amina terciaria por ej. trietilamina en un solvente adecuado por ej. DMF. Después de un corto período de tiempo (por ej. cinco minutos) esta mezcla se hace reaccionar con un eq. de III para formar I. Otro ejemplo de esta formación de amidas utiliza 1-hidroxibenzotriazol junto con la carbodiimida hidrosoluble EDC (CAS 25952-53-8) y trietilamina en un solvente adecuado por ej. THF. Estas reacciones son generalmente llevadas a cabo a temperatura ambiente o entre 0 °C y 50 °C.

Si X es un cloro (por ej. preparado a partir del ácido carboxílico II, X = OH, utilizando cloruro de tionilo) III se puede hacer reaccionar con II para formar I en presencia de una amina terciaria en un solvente adecuado. Alternativamente, el cloruro de ácido carboxílico (II, X = Cl) puede hacerse reaccionar con N-hidroxisuccinimida para producir el éster HOSU el cual puede ser aislado y luego reaccionado con III para producir I.

Métodos de Preparación de los Compuestos Intermedios de la invención.

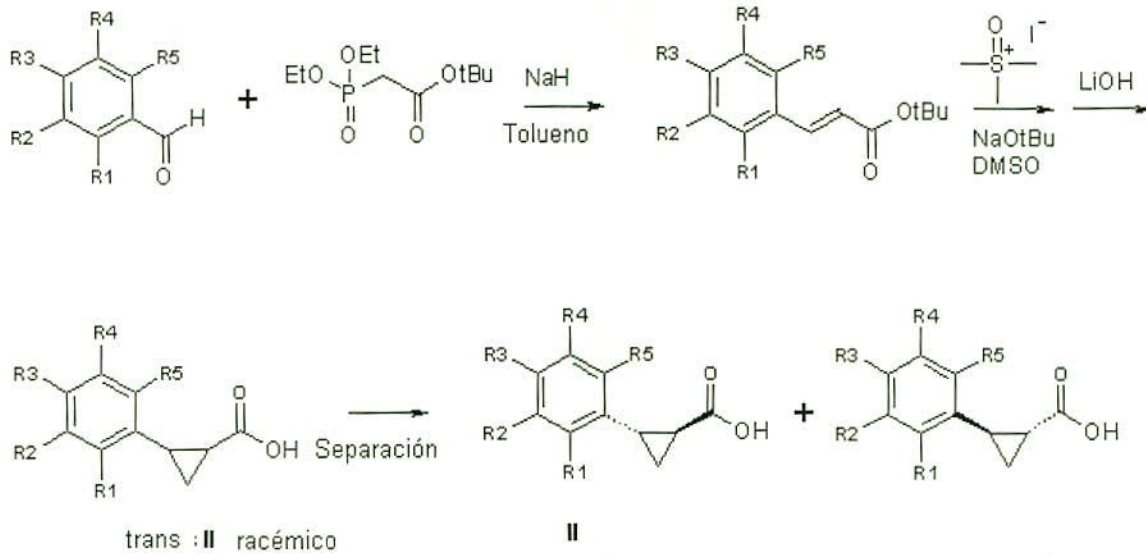
Los compuestos intermedios de la invención con fórmula II están disponibles en el mercado o pueden ser preparados según lo descrito en el Esquema 2.



Esquema 2. Preparación del enantiómero (1S, 2S) de fórmula II.

Etildiazoacetato puede hacerse reaccionar con el estireno en el Esquema II para producir el etil éster trans II racémico. Luego, este éster puede ser hidrolizado a trans II racémico el cual luego puede ser separado en los dos enantiómeros utilizando SFC. Alternativamente, trans II racémico puede ser rediseñado en los dos enantiómeros mediante métodos conocidos según lo descrito en el libro de texto "Enantiomers, Racemates and Resolutions" ("Enantiómeros, Racematos y Resoluciones") (J. Jaques, et al., John Wiley e hijos, Nueva York (1981)).

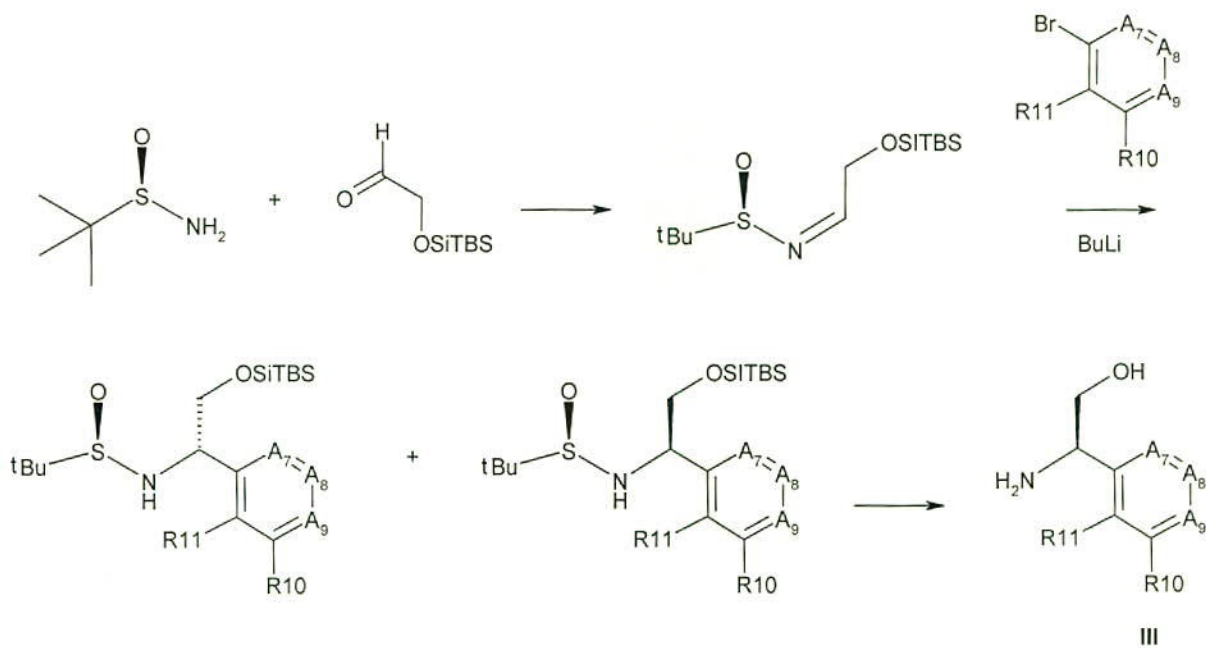
Otra preparación de los compuestos con fórmula II es descrita en el Esquema 3. Este método ha sido descrito en detalle en WO2012/037258



Esquema 3. Preparación del enantiómero (1S, 2S) de fórmula II.

El benzaldehído mostrado en el **Esquema 3** puede hacerse reaccionar con el anión de éster terc-butílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético para producir el éster insaturado mostrado. La ciclopropanación seguida por hidrólisis luego produce el trans II racémico el cual puede ser separado según lo descrito con anterioridad.

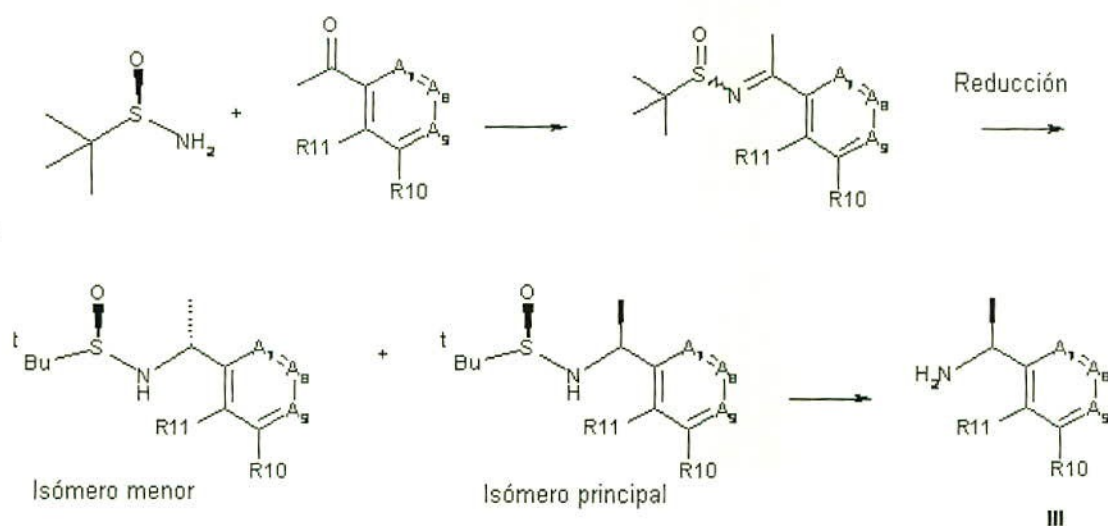
Los compuestos intermedios de la invención con fórmula III están disponibles en el mercado o pueden prepararse según lo descrito en el Esquema 4 en el cual R_6 es CH_2OH .



Esquema 4. Preparación de las aminas quirales de fórmula III, con $R_6 = \text{CH}_2\text{OH}$. El método es descrito en: Barrow, J. C. et al. *Tetrahedron Letters* (2001) 2051.

(R)-(+)–2–metil–2–propansulfonamida puede hacerse reaccionar con (*terc*-butildimetilsililoxi)acetaldehído según lo descrito en la bibliografía técnica (Barrow, J. C. et al. *Tetrahedron Letters* (2001) 2051) para producir la sulfinimina mostrada en el Esquema 4. 1,2– adición de un reactivo organometálico (por ej. un reactivo de Grignard o un reactivo de arilolitio (mostrado en el Esquema 4) a estas sulfinil iminas luego proporciona los dos amino alcoholes protegidos diastereoméricos mostrados en el Esquema 4. Estos isómeros pueden ser separados por ej. mediante cromatografía en gel de sílice y los grupos protectores se quitan luego bajo condiciones ácidas.

Otro método que utiliza *terc*-butansulfonamida enantiopura es mostrado en el Esquema 5 (Robak, M., Herbage, M., Ellman, *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600–3740 y las referencias citadas en esta invención). Por razones de simplicidad, el método es solamente ilustrado para $R_6 = \text{CH}_3$, aunque el método no se encuentra limitado a $R_6 = \text{CH}_3$.



Esquema 5. Preparación de las aminas quirales de fórmula III, con $R_6 = \text{CH}_3$. El método es descrito en: Robak, M., Herbage, M., Ellman, *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600–3740 y las referencias citadas en esta invención.

(R)-(+)–2–metil–2–propansulfinamida puede hacerse reaccionar con una cetona adecuada y etóxido de titanio (IV) en un solvente adecuado por ej. THF bajo condiciones de calentamiento para producir la sulfinilimina mostrada en el Esquema 5. Esta imina puede ser reducida, con cierta selectividad empleando un agente reductor (por ej. L–selectride) en un solvente adecuado (por ej. THF) a una temperatura adecuada (por ej. -70°C) para producir el isómero mayor y el menor mostrado en el Esquema 5. El isómero mayor puede ser aislado por, por ej., cromatografía en gel de sílice y el auxiliar quiral puede quitarse luego con ácido (por ej. HCl en agua para producir III).

EJEMPLOS

La invención será ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Abreviaturas

AcOH = ácido acético. α_D = rotación óptica específica. Ac = Acuoso. BBr₃ = tribromuro de boro (utilizado como solución de DCM; Aldrich 17,893–4). Boc₂O = anhídrido de Boc / di-*t*-butil dicarbonato (por ej. Aldrich 19,913–3). Salmuera = solución acuosa saturada de cloruro sódico. CDCl₃ Cloroformo deuterado (por ej. Aldrich 225789). Celite = auxiliar de filtro. CH₃I = yoduro de metilo / yodometano (por ej. Aldrich 28,956–6). Cs₂CO₃ = carbonato de cesio (Aldrich 441902). DCM = diclorometano. DMF = dimetilformamida. DMSO = dimetil sulfóxido. *d*₆-DMSO = dimetil sulfóxido deuterado (por ej. Aldrich 296147). ELSD = detección de dispersión luminosa evaporativa. Et₃N = trietilamina. EtOAc = acetato de etilo. 99% EtOH = etanol absoluto. Et₂O = éter dietílico. h = horas. HATU = hexafluorofosfato de O-(7–azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio. HBTU = hexafluorofosfato de 2–(1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio. *i* = *iso*. K₂CO₃ = carbonato de potasio (por ej. Aldrich 20,961–9). LDA = di-*i*-propilamida de litio (utilizada como una solución de THF/heptano/etilbenceno; Fluka 62491). LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento / espectrómetro de masas. LAH = hidruro de aluminio lito

(empleado como una solución de THF 1M; Aldrich 21,277–6). MeOH = metanol. min = minutos. NaCNBH₃ = cianoborohidruro sódico (Aldrich 15,615–9). NaH = hidruro sódico (empleado como una dispersión al 60%; Aldrich 45,291–2). NaOH = solución acuosa de hidróxido sódico. Pd/C = paladio sobre carbón (por ej. Aldrich 20,569–9). PTSA = ácido para-tolueno sulfónico hidrato (por ej. Aldrich 40,288–5). t.a. = temperatura ambiente. TR = tiempo de retención. NaHCO₃ sat. = solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico. NH₄Cl sat. = solución acuosa saturada de cloruro de amonio. SFC = cromatografía flash supercrítica. TFA = ácido trifluoracético. THF = tetrahidrofurano (secado sobre tamices moleculares 4Å). TLC = cromatografía de capa fina.

Se obtuvieron las denominaciones químicas utilizando el programa informático MDL ISIS/DRAW 2.5 de sistemas de información MDL

Métodos espectroscópicos.

Método A:

LC–MS se realizaron en un Sciex API150EX equipado con fuente APPI operando en modo de ión positivo. La HPLC consistió en bombas Shimadzu LC10–ADvp LC, detector SPD–M20A PDA (que opera a 254 nm) y controlador de sistema SCL–10A. El automuestreador fue Gilson 215, el horno de columna era un Jones Chromatography 7990R y detector ELS era un Sedere Sedex 85.

condiciones de LC: la columna era una columna Waters Symmetry C–18, 4,6x30 mm, 3,5 µm que opera a 60°C con 3,0 mL/min de un gradiente binario que consiste en agua + 0,05% de TFA (A) y metanol + 0,05% TFA (B).

Gradiente:

0,01 min	17% B
0,27 min	28% B
0,53 min	39% B
0,80 min	50% B
1,07 min	59% B
1,34 min	68% B

1,60 min	78% B
1,87 min	86% B
2,14 min	93% B
2,38 min	100% B
2,40 min	17% B
2,80 min	17% B

Tiempo operativo total: 2,8 min.

Los tiempos de retención (t_R) son expresados en minutos en base a traza UV a 254 nm.

Método B:

LC–MS se realizaron en Waters Acquity UPLC–MS que consiste en Waters Acquity incluyendo administrador de columna, administrador de solvente binario, organizador de muestras, detector de PDA (que opera a 254 nM), detector de ELS, y SQD–MS equipado con fuente de APPI que opera en modo de ión positivo.

Condiciones de LC: La columna era Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m ; 2.1x50mm que opera a 60°C con 1,2 ml/min de un gradiente binario que consiste en agua + ácido trifluoracético al 0,05 % (A) y acetonitrilo + 5% agua + ácido trifluoracético al 0,035 %.(B)

Gradiente:

0,00 min	10% B
1,00 min	100% B
1,01 min	10% B
1,15 min	10% B

Tiempo total operativo: 1,2 min.

Los tiempos de retención (t_R) son expresados en minutos en base a traza UV a 254 nm.

Método C:

Se realizó la cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC, por sus siglas en inglés) en un Berger Multigram II que opera a 50 mL/min a 35°C y

contrapresión 100 bar utilizando inyecciones apiladas. La columna era una ChiralpakAD 5 u, 250x21 mm. El eluyente era CO₂ (70%) y etanol (30%).

Método D:

Se realizó la cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC, por sus siglas en inglés) en un Thar SFC-80 que opera a 60 g/min a 35°C y contrapresión de 140 bar utilizando inyecciones apiladas. La columna era un ChiralPakAD-H (250x30 mm). El eluyente era CO₂ (88%) y Etanol (12%).

Método E:

Se realizó la cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC, por sus siglas en inglés) en un Thar SFC-200 que opera a 100 g/min a 35°C y contrapresión de 140 bar utilizando inyecciones apiladas. La columna era una ChiralPakAD-H (250x30 mm). El eluyente era CO₂ (90%) y Etanol (10%).

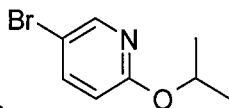
Método F:

Se determinó el exceso enantiomérico (ee) en un sistema de SFC Aurora Fusion A5 que opera a 3 ml/min a 40°C y contrapresión de 100 bar. La columna era un Chiralpak AD (150x4,6 mm). El eluyente era CO₂ (70%) y etanol + 0,1% dietilamina (30%).

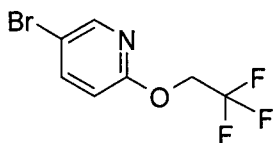
Se registraron los espectros de ¹H RMN a 500.13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX-500 a T=303.3 K o a 600 MHz en un instrumento Bruker Avance AV-III-600. Los valores de desviación química son expresados en valores ppm con relación a tetrametilsilano a menos que se indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas o sus combinaciones se utilizan para multiplicidad de señales de RMN: s = singlete, d = doblete, m = multiplete y br = amplio.

Preparación de compuestos intermedios

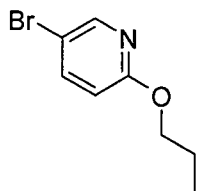
Preparación de bromopiridinas.

IM1: 5-Bromo-2-isopropoxi-piridina

Se agregó NaH al 60% en aceite (1,5:1, Hidruro sódico: Aceite Mineral, 5,20 g) en dos porciones a alcohol isopropílico (150 mL) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Se agregó 5-bromo-2-cloropiridina (10,00 g, 51,96 mmol) en dos porciones y la mezcla se agitó a reflujo 4h y luego a 80°C durante toda la noche. La solución se concentró al vacío. Se agregó agua (50 mL) y EtOAc (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía flash (sílice, 0–50% EtOAc en heptanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (8,74 g, 78%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,23 (m, 1H), 1,33 (s, 6H).

IM2: 5-Bromo-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridina

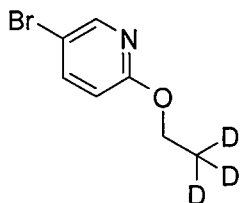
Preparada en forma análoga a **IM1** para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,78 g, 54%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM3: 5-Bromo-2-propoxi-piridina

Se agregó terc-butoxido de potasio (1,85 g, 16,5 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridina (2,89 g, 15,0 mmol) y 1-propanol (1,230 mL, 16,5 mmol) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se vertió en una mezcla de agua (50 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se

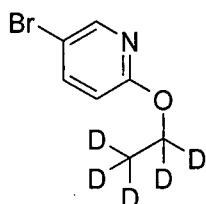
evaporó hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, 0–20% EtOAc en heptanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (3,13 g, 97%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM4: 5-Bromo-2-(2,2,2- d_3)-etoxi-piridina



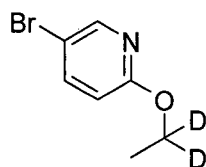
Preparada de forma similar a **IM3** usando 2,2,2- d_3 -etanol comercialmente disponible (Sigma-Aldrich, catálogo no. 329347) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,53 g, 82%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM5: 5-Bromo-2-(1,1,2,2,2- d_5)-etoxi-piridina



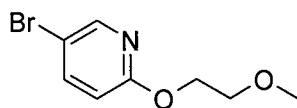
Preparada de forma similar a **IM3** usando 1,1,2,2,2- d_5 -etanol disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, catálogo no. 489336) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,16 g, 87%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM6: 5-Bromo-2-(1,1- d_2)-etoxi-piridina



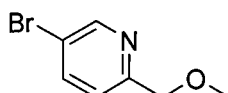
Preparada de forma similar a **IM3** usando 1,1- d_2 -etanol disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, catálogo no. 347434) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,61 g, 85%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM7: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-piridina



Se disolvió 2-metoxietanol (5,12 mL, 65,0 mmol) en 1,4-dioxano (125 mL). Se agregó *tert*-butóxido de potasio (7,00 g, 62,4 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó 5-bromo-2-cloropiridina (10,0 g, 52,0 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía flash (sílice, heptanos/EtOAc 4:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (8,74 g, 73%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

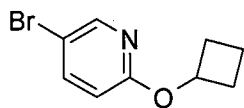
IM8: 5-Bromo-2-metoximetil-piridina



A una solución de 5-bromopiridin-2-carbaldehído (5,00 g, 26,9 mmol) disuelta en una mezcla de etanol (75 mL) y THF (25 mL) se agregó borohidruro sódico (0,407 g, 10,8 mmol) en porciones pequeñas. Después de 45 minutos se agregaron 0,5 mL de agua y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso fue sometido a cromatografía flash (sílice, EtOAc/EtOH/Et₃N 90:5:5) para proporcionar (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (4,81 g, 86%) como un aceite de color amarillo claro.

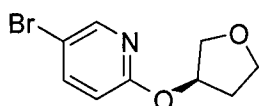
Una solución de este (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (4,80 g, 23,0 mmol) en DMF (25 mL) se agregó por goteo durante 5 minutos a una suspensión de hidruro sódico (1,10 g, 27,6 mmol) en DMF (50 mL) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de una solución de yoduro de metilo (1,57 mL, 25,3 mmol) en DMF (25 mL). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y luego se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron minuciosamente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,77 g, 98%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM9: 5-Bromo-2-ciclobutoxi-piridina



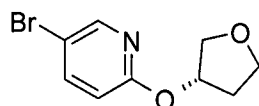
Preparada de forma similar a **IM3** usando ciclobutanol disponible en el mercado para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (2,72 g, 80%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM10: 5-Bromo-2-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridina



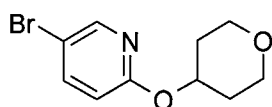
A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (10 g, 52,1 mmol) en 100 mL de DMF se agregó (R)-(-)-3-hidroxitetrahydrofurano disponible en el mercado (6,87 g, 78,1 mmol) y Cs_2CO_3 (33,85 g, 0,104 mol), la mezcla resultante se calentó 90°C durante 36 horas. El solvente se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (500ml), se lavó con agua (200ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo: EtOAc = 100:1) para proporcionar 5-Bromo-2-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridina (5,9 g; rendimiento: 47%) como un sólido. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,61–7,64 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,47–5,50 (m, 1 H), 3,85–4,02 (m, 4 H), 2,07–2,28 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20} = +18,5$ ($C=0,189$, CHCl_3).

IM11: 5-Bromo-2-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridina



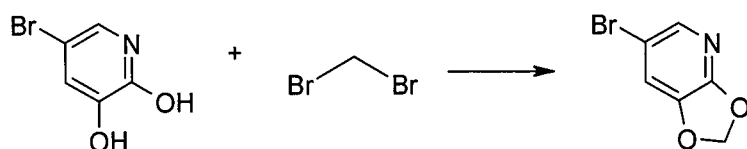
Preparada de forma similar a **IM10** usando (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofurano disponible en el mercado para proporcionar 5-Bromo-2-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridina (9,62 g, rendimiento: 51%) como un sólido. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 400MHz): δ 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,62–7,65 (m, 1 H), 6,64–6,66 (m, 1 H), 5,48–5,52 (m, 1 H), 3,99–4,03 (m, 2 H), 3,86–3,97 (m, 2 H), 2,20–2,29 (m, 1 H), 2,08–2,15 (m, 1 H). $[\alpha]_D^{20} = -20,7$ ($C=0,21$, CHCl_3).

IM12: 5-Bromo-2-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridina



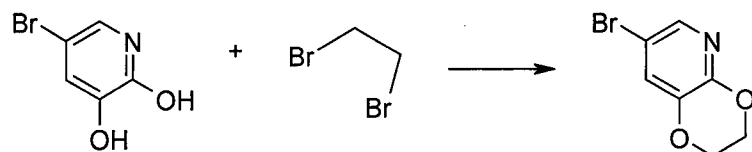
Preparada de forma similar a **IM3** usando tetrahidro-4-piranol disponible en el mercado para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM13: 6-Bromo-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridina



A una suspensión de 5-Bromo-piridina-2,3-diol (10,0 g, 52,63 mmol, disponible en el mercado, CAS 34206-49-0) en NMP (100 mL) se le agregó K_2CO_3 (21,97 g, 158 mmol) y dibromo metano (10,97 g, 63,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 h. Se agregó EtOAc y las sales se separaron por filtración. Se agregó agua, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo vacío para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente 5 % acetato de etilo en éter de petróleo). Rendimiento de 6-Bromo-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridina 2,2 g (21%) pura por ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,71 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,20 (s, 2H). Pf 69-71 C.

IM14: 7-Bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina

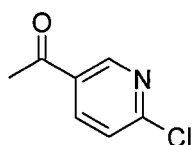


A una suspensión de 5-Bromo-piridina-2,3-diol (10,0 g, 52,63 mmol, disponible en el mercado, CAS 34206-49-0) en DMF (150 mL) se le agregó K_2CO_3 (21,78 g, 158 mmol) y 1,2-dibromo etano (11,87 g, 63,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se vertió en agua enfriada con hielo, se agregó EtOAc y las fases se separaron

y la capa ac. se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo vacío para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente 10 % acetato de etilo en éter de petróleo). Rendimiento de 6-Bromo-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridina 2,2 g (18 %) pura por ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,85 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 4,41 (m, 2H), 4,27 (m, 2H).

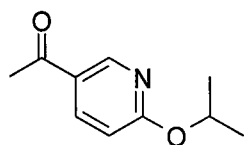
Acetilación de piridinas.

IM15: 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etanona



Un frasco con fondo redondo se cargó con 5-bromo-2-cloropiridina (5,30 g, 27,6 mmol) en THF bajo N_2 y se enfrió a 0°C . Una solución de 1 M complejo de cloruro de *iso*-propilmagnesio – cloruro de litio en THF (40 mL) se agregó por goteo durante 15 min. Después de 70 min. se agregó por goteo *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (4,1 mL, 38 mmol). Después de agitar durante 5 min a 0°C se quitó el baño de enfriamiento. La mezcla se dejó agitando durante toda la noche y luego se templó mediante la adición de 100 mL de solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con 3x100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguida por salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . La evaporación de los volátiles a 80°C , 10 mbar durante 1h proporcionó el compuesto del título (3,596 g, 84) suficientemente puro para la siguiente etapa.

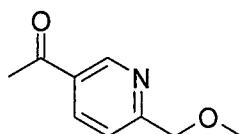
IM16: 1-(6-Iso-propoxi-piridin-3-il)-etanona



Se cargó un frasco con fondo redondo con 5-bromo-2-*iso*-propoxipiridina (**IM1**) (5,00 g, 23,1 mmol) en THF (100) bajo N_2 y se enfrió en un baño de acetona / hielo seco hasta -66°C (temperatura interna). Una solución de *n*-butilolitio 2.5 M en

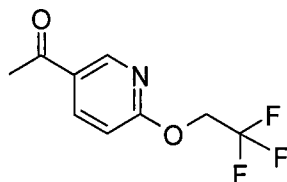
hexano (10,1 mL, 25,3 mmol) se agregó por goteo durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -55°C . La mezcla se agitó a -65°C durante 15 minutos. Luego se agregó por goteo *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3,07 mL, 28,9 mmol) disuelto en THF (10 mL) durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -65°C . Luego de agitar durante 1 h la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y evaporaron hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, heptanos/EtOAc 4:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (3,20 g, 77%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM17: 1-(6-Metoximetil-piridin-3-il)-etanona



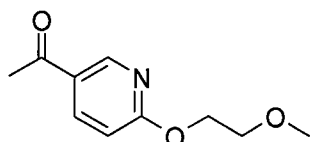
Preparada de forma similar a **IM16** de **IM8** para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,379 g, 17%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM18: 1-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-etanona



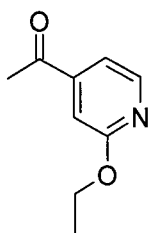
Preparada de forma similar a **IM16** de **IM2** para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,234 g, 48%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM19: 1-[6-(2-Metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etanona



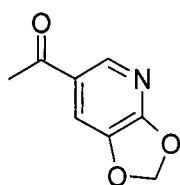
Preparada de forma similar a **IM16** de **IM7** para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,13 g, 57%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM20: 1-(2-Etoxi-piridin-4-il)-etanona



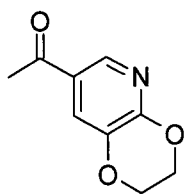
Preparada de forma similar a **IM16** a partir de 4-bromo-2-etoxi-piridina disponible en el mercado, Synchem OHG catálogo no. CT091 para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,20 g, 49%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM21: 1-[1,3]Dioxolo[4,5-b]piridin-6-il-etanona



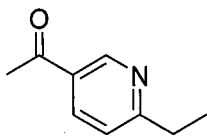
Se cargó un frasco con fondo redondo con 6-Bromo-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridina **IM13** (1,74 g, 8,61 mmol) en DMF (25 ml) bajo N₂ y se agregó tributil(1-etoxivinil)estaño (3,65 ml, 10,8 mmol). Se agregó tetrakis(trifenilfosfinapaladio(0)) (0,50 g, 0,43 mmol) y la solución se agitó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla fue agregada al agua y el EtOAc y las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se rotoevaporó. El residuo se disolvió en THF (100 ml), y se agregó una mezcla de agua (15 ml) y HCl conc. (2,5 ml) y la solución se agitó a t.a. durante 5 min. La solución se agregó a salmuera y se agregó solución de NaHCO₃ sat. hasta que la solución era ligeramente alcalina. La fase org. se extrajo con EtOAc y las fases se separaron. La fase org. se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y rotoevaporó. El residuo se redisolvió en THF (10 ml) EtOAc (20 ml) y heptanos (20 ml). La mezcla se concentró hasta que quedaron 25 ml y se enfrió en hielo. Un sólido precipitó y se recogió por filtración. Rendimiento: 0,942 g (66%) de **IM21**. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

IM22: 1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-etanona



Preparada de forma similar a **IM21** a partir de 7-Bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (3,00 g, 13,9 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,84 g, 74%). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

IM23: 1-(6-Etil-piridin-3-il)-etanona



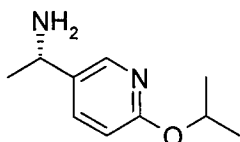
Se cargó un frasco con fondo redondo seco con 1-(6-Cloro-3-piridinil)-1-etanona (**IM15**) (3,596 g, 23,11 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (1,694 g, 2,315 mmol) en THF (100 mL) bajo N₂. Se agregó por goteo una solución 1 M de dietil zinc en hexano (35 mL, 35 mmol) a esta mezcla seguido por *N,N*-dimetilaminoetanol (0,50 mL, 5,0 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se templó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL). La mezcla se filtró a través de un tapón de célite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron sobre Mg₂SO₄. La cromatografía flash (120 g sílice, 0–40% EtOAc en heptanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0,699 g, 20%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

Preparación de aminas quirales.

Las aminas quirales se prepararon, en caso de no estar disponibles en el mercado, de acuerdo con un procedimiento bien descrito para la reducción 1,2-estereoselectiva de sulfiniliminas o la adición 1,2-estereoselectiva de reactivos organometálicos a sulfiniliminas. Estos métodos han sido descritos por Chellucci, G., Baldino, S., Chessa, S., Pinna, G., Soccolini, S., *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17,

3163–3169, Evans, J., Ellman, J., *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9948–9957 y Robak, M., Herbage, M., Ellman, J., *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600–3740 y las referencias citadas aquí.

IM24: (S)-1-(6-Isopropoxi-piridin-3-il)-etilamina



Etapas 1: Formación de sulfinilimina:

1-(6-iso-propoxi-piridin-3-il)-etanona **IM16** (3,20 g, 17,8 mmol) se disolvió en THF (55 mL) bajo N₂. *R*(+)-2-metil-2-propansulfinamida (2,21 g, 18,2 mmol) y se agregó etóxido de titanio(IV) (7,40 mL, 35,7 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se vertió en hielo /salmuera. La suspensión resultante se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y evaporó hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, heptanos/EtOAc 2:1) proporcionó [1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etiliden]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfinico (4,04 g, 80%) como un aceite amarillo suficientemente puro para la siguiente etapa.

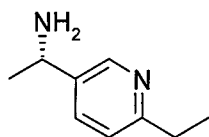
Etapas 2: Reducción de la imina:

Se cargó un frasco con fondo redondo con [1-(6-iso-propoxi-piridin-3-il)-etiliden]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfinico (4,00 g, 14,2 mmol) en THF (50 mL) bajo N₂ y se enfrió hasta -66°C (temperatura interna). Se agregó por goteo una solución 1.00 M de *L*-Selectride en THF (29,0 mL, 29,0 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. La mezcla fría se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, EtOAc) proporcionó [(S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfinico (2,91 g, 72%) como un polvo incoloro. Exceso diastereomérico >95% en base a ¹H RMN.

Etapas 3: Remoción de auxiliar quiral:

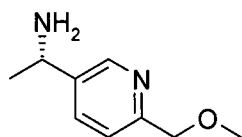
[(S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-Metil-propan-2-sulfínico (2,90 g, 10,2 mmol) se disolvió en metanol (48 mL). Se agregó una mezcla de HCl 12.0 M en agua (4,25 mL) y se agregó agua (4,25 mL) por goteo durante 3 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso se sometió a cromatografía flash (sílice, EtOAc/EtOH/trietilamina 90:5:5) en una columna corta para proporcionar (S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etilamina **IM24** (1,71 g, 93%) como un aceite de color amarillo pálido suficientemente puro para la siguiente etapa. El rendimiento total de 1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etanona **IM16** fue 54%.

IM25: (S)-1-(6-Etil-piridin-3-il)-etilamina



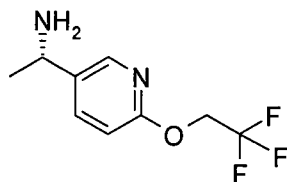
Preparada de forma similar a **IM24** a partir de **IM23** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM26: (S)-1-(6-Metoximetil-piridin-3-il)-etilamina



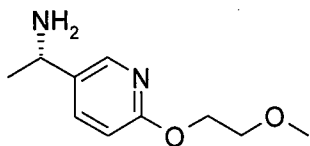
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM27: (S)-1-[6-(2,2,2-Trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-etilamina



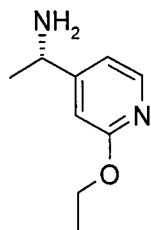
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM28: (S)-1-[6-(2-Metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etilamina



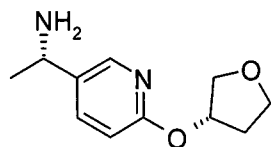
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM29: (S)-1-(2-Etoxi-piridin-4-il)-etilamina



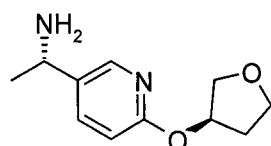
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM30: (S)-1-{6-[(S)-(Tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etilamina



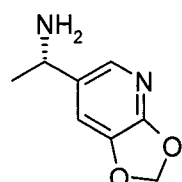
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM31: (S)-1-{6-[(R)-(Tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etilamina



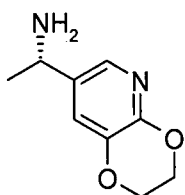
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM32: (S)-1-[1,3]Dioxolo[4,5-b]piridin-6-il-etilamina



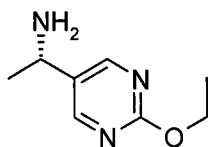
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM33: (S)-1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-etilamina



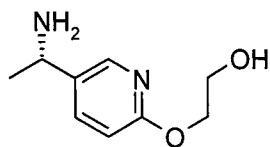
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM34: (S)-1-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-etilamina



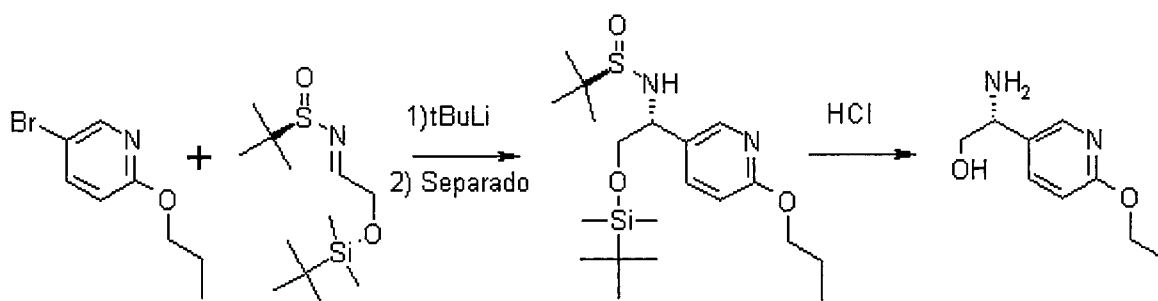
Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM35: 2-[5-((S)-1-Amino-etil)-piridin-2-iloxi]-etanol



Preparada de forma similar a **IM24** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM36: (R)-2-Amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol



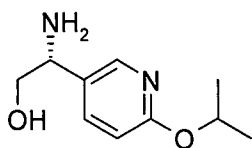
Etapas 1:

Una solución 1.7 M de *terc*-butilolitio en pentano (15,2 mL, 25,8 mmol) se agregó por goteo a una solución en agitación de 5-bromo-2-propoxipiridina **IM3** (2,54 g, 11,8 mmol) disuelta en THF seco (29,4 mL) a -78°C bajo Ar. La solución se agitó posteriormente a esta temperatura durante 30 min. Luego se agregó una solución de [2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-etiliden]-amida de ácido (*R*)-2-metilpropan-2-sulfínico **IM49** (3,26 g, 11,8 mmol) en THF seco (15 mL) a -78°C y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se templó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (75 mL) y EtOAc (150 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre MgSO_4 . La cromatografía flash (sílice, 10–100% EtOAc en heptanos) proporcionó [(*R*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-Metilpropan-2-sulfínico, el isómero de más rápida elución, como un aceite transparente (2,33 g, 48%) suficientemente puro para la siguiente etapa. Exceso diastereomérico >95% en base a ^1H RMN.

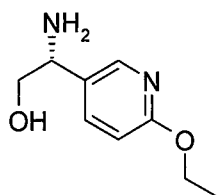
Etapas 2:

Una solución 2.00 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (28 mL, 56 mmol) se agregó a una solución agitada de [(*R*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida (2,33 g, 5,62 mmol) disuelta en MeOH (11 mL) a 0°C bajo Ar. Luego de completarse la adición se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se suspendió en cloruro de metileno y se transfirió a una columna corta de gel de sílice. Luego de la elución con EtOAc:EtOH: Et_3N (90:5:5) (*R*)-2-Amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol, **IM36**, se obtuvo como un aceite (0,813 g, 74%). El rendimiento total de 5-bromo-2-propoxipiridina **IM3** fue 36%.

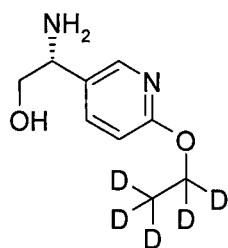
^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,02 (m, 4H).

IM37: (*R*)-2-Amino-2-(6-isopropoxy-piridin-3-il)-etanol

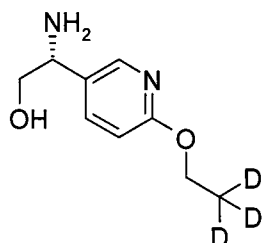
Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (1,07 g, 36% de rendimiento total a partir de **IM1**).

IM38: (*R*)-2-Amino-2-(6-etoxy-piridin-3-il)-etanol

Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,360 g, 35% de rendimiento total a partir de 5-bromo-2-etoxy-piridina disponible en el mercado, Apollo catálogo no. OR13065).

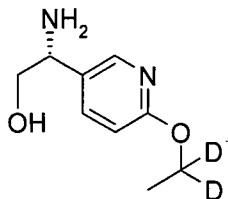
IM39: (*R*)-2-Amino-2-(6-(1,1,2,2,2-*d*₅)-etoxy-piridin-3-il)-etanol

Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,500 g, 22% rendimiento total a partir de **IM5**).

IM40: (*R*)-2-Amino-2-(6-(2,2,2-*d*₃)-etoxy-piridin-3-il)-etanol

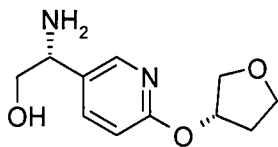
Preparada de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,647 g, 30% rendimiento total a partir de **IM4**).

IM41: (*R*)-2-Amino-2-(6-(1,1- d_2)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



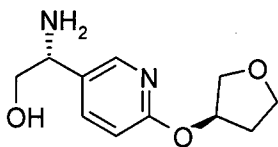
Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,380 g, 18% rendimiento total a partir de **IM6**).

IM42: (*R*)-2-Amino-2-{6-[(*S*)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etanol



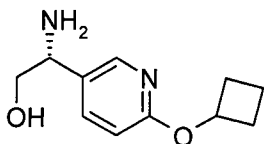
Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM43: (*R*)-2-Amino-2-{6-[(*R*)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etanol



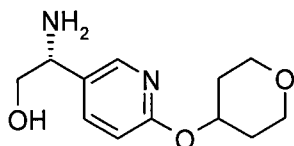
Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM44: (*R*)-2-Amino-2-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-etanol



Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

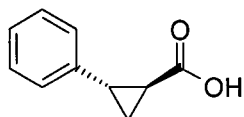
IM45: (*R*)-2-Amino-2-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etanol



Preparado de forma similar a **IM36** para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

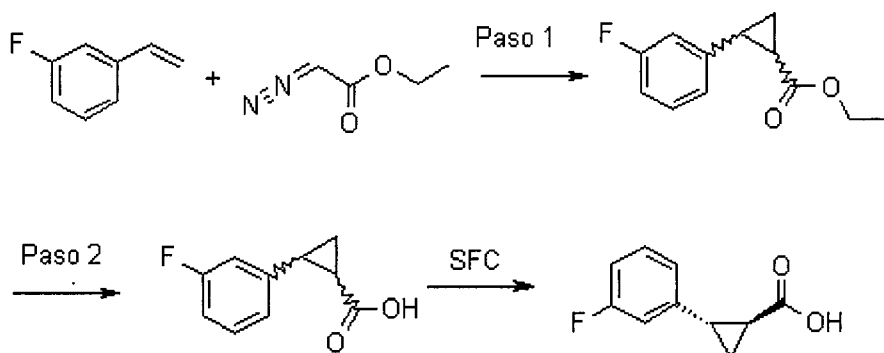
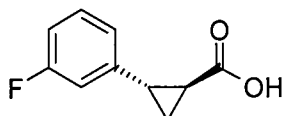
Preparación de ácidos carboxílicos.

IM46: ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



El ácido *trans* 2-fenil-ciclopropanocarboxílico racémico, disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, catálogo no. P22354) fue sometido a separación por SFC quiral, método C para proporcionar **IM46** como un aceite que lentamente solidificó luego del reposo. Pureza enantiomérica 95% ee (Método F). Rotación óptica específica +300,9° [α]_D²⁰ (C = 1% EtOH). (Lit: +389° [α]_D²⁰ (C = 0,61, CHCl₃) Kozikowski et al., *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1885–1902), (Lit: +311.7° [α]_D²⁰ (C = 1.776, EtOH) Walborsky et al., *Tetrahedron* **1964**, 20, 1695–1699.)

IM47: ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Etapa 1:

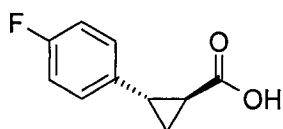
Se cargó un frasco con fondo redondo con 3-fluoroestireno (13,0 g, 0,107 mol) en cloruro de metileno anhidro (130 mL). A esta mezcla se le agregó dímero de

acetato de rodio (1,30 g, cantidad cat.). Se agregó una solución de diazoacetato de etilo (33,28 g, 0,291 mol) en cloruro de metileno anhidro (130 mL) a la reacción por medio de una bomba de jeringa durante 5 h y se agitó a temperatura ambiente durante 1h en oscuridad. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de célite, el cual se lavó con agua seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:9) proporcionó el éster etílico del ácido *rac-trans* 2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (13,0 g, 59%) como un líquido incoloro suficientemente puro para la siguiente etapa.

Etapas 2:

A una solución de éster etílico del ácido *rac-trans* 2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (13,0 g, 0,062 mol) en MeOH (310 mL) se le agregó una solución de KOH (35,0 g, 0,625 mol) en MeOH (150 mL) a 0°C. Después de la adición de la base la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno (2x50 mL). La capa acuosa se acidificó con 10% HCl. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron hasta sequedad para proporcionar el ácido *rac-trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico como cristales incoloros (9,5 g, 85%). La separación de los isómeros por SFC quiral (Método D) proporcionó el compuesto del título ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico **IM47** como cristales incoloros (3,27 g, 17% de rendimiento total a partir de 3-fluoroestireno) suficientemente puro para la siguiente etapa. Rotación óptica específica +263,4° $[\alpha]_D^{20}$ (C = 1% MeOH)

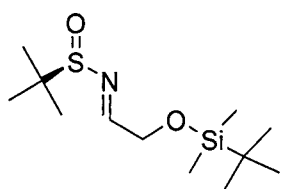
IM48: ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Preparado de forma similar a **IM48** usando SFC método E para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (3,1 g, 13% de rendimiento total a partir de 4-fluoroestireno). Rotación óptica específica +263.2° $[\alpha]_D^{20}$ (C = 1% MeOH)

Otros compuestos intermedios.

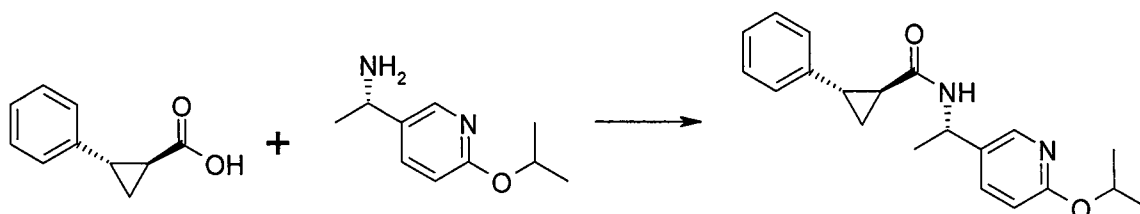
IM49: [2-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-etiliden]-amida del ácido (*R*)-2-Metil-propan-2-sulfínico



(*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfinaida (8,70 g, 71,8 mmol), *p*-toluensulfonato de piridinio (0,902 g, 3,59 mmol) y MgSO_4 (43,2 g, 359 mmol) se suspendieron en cloruro de metileno (25 mL). Una solución de (*terc*-butildimetilsililo)acetaldehído (25,0 g, 144 mmol) disuelta en cloruro de metileno (10 mL) se agregó por goteo a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, EtOAc/heptanos 1:4) proporcionó el compuesto del título como un aceite que lentamente solidificó luego de reposo (18,3 g, 92%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

Ejemplo 1: Preparación de los compuestos de la invención:

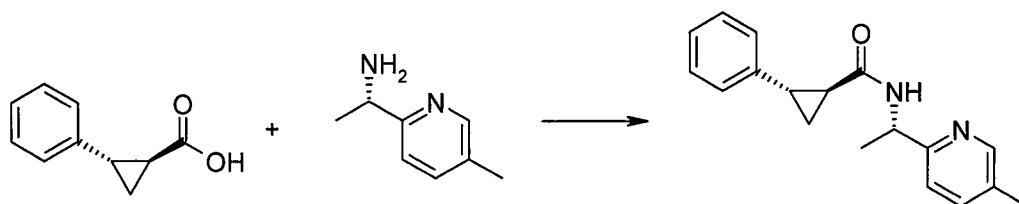
Compuesto 1: [(*S*)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Ácido *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico **IM46** (0,590 g, 3,64 mmol) se disolvió en DMF (15,0 mL). Se agregó hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-

(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,38 g, 3,63 mmol). Luego se agregó trietilamina (1,10 mL, 7,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla se agregó por goteo a una solución de (S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etilamina **IM24** (0,655 g, 3,63 mmol) disuelta en DMF (15,0 mL) durante 2 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se transfirió a una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc/heptanos 1:1 para proporcionar **Compuesto 1** como un sólido. Este sólido se disolvió en EtOAc (50 mL) y a esta solución se le agregó lentamente heptanos (50 mL). La mezcla se concentró hasta aprox. 25 mL al vacío y esta solución se enfrió en un baño de hielo/ agua. Se formó un precipitado blanco. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros (0,794 g, 67%). LC-MS (m/z) 325,4 (MH⁺), t_R = 1,51 min (método A). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,57 – 8,50 (m, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 – 5,16 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,41 – 1,32 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,20 (ddd, J = 8,5, 6,1, 4,1 Hz, 1H). Exceso diastereomérico >95% en base a ¹H RMN.

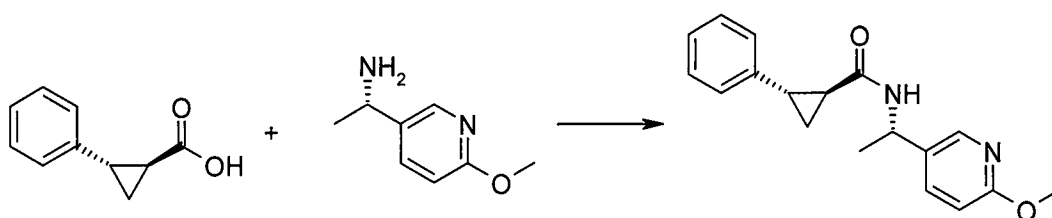
Compuesto 2: [(S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Se agregaron N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (0,709 g, 3,70 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,667 g, 4,93 mmol) a una mezcla agitada de **IM46** (0,60 g, 3,70 mmol) y (S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etilamina clorhidrato disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 528193) (0,426 g, 2,47 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,859 mL, 4,93 mmol) en THF (25 mL). La solución se agitó a t.a. durante toda la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo

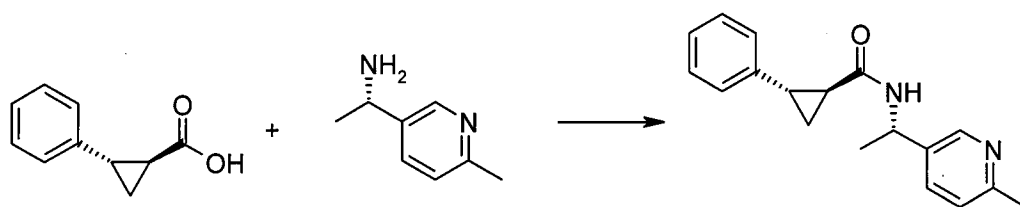
con EtOAc (3x80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptanos 1:1). Rendimiento de **Compuesto 2**: 110 mg (16%). LC-MS (m/z) 281,1 (MH^+), t_R = 0,91 min (método A).

Compuesto 3: [(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



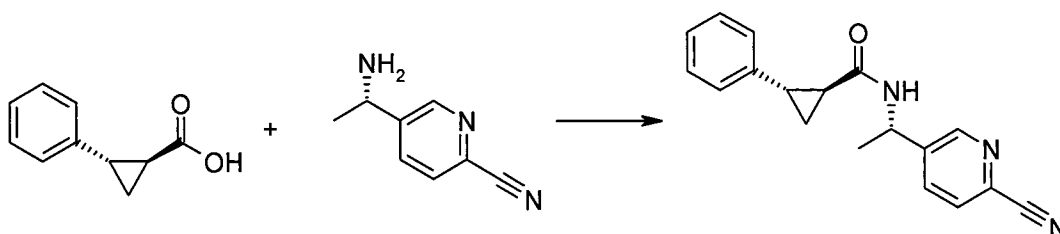
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y (S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etilamina disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 517706). Rendimiento = 0,88 g (66%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), LC-MS (m/z) 297,4 (MH^+), t_R = 1.36 min (método A).

Compuesto 4: [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



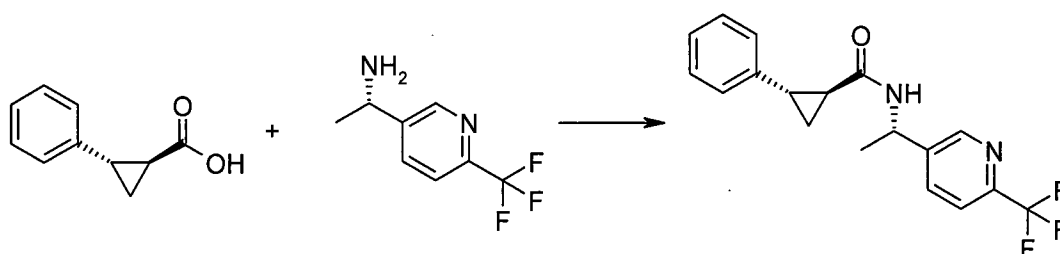
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y (S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etilamina disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 519526). Rendimiento = 0,27 g (21%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,36 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 281,2 (MH^+), t_R = 0,86 min (método A).

Compuesto 5: [(S)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



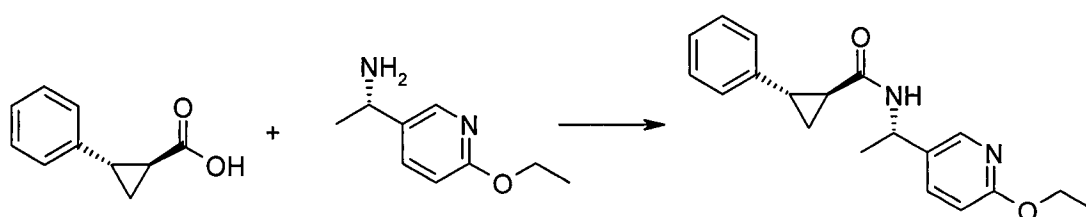
Preparada de forma similar al **Compuesto 2** usando **IM46** y 5-((S)-1-amino-etil)-piridina-2-carbonitrilo clorhidrato disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 549493). Rendimiento = 0,104 g (20%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 5,03 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H). LC-MS (m/z) 292.0 (MH⁺), t_R = 1.31 min (método A).

Compuesto 6: [(S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



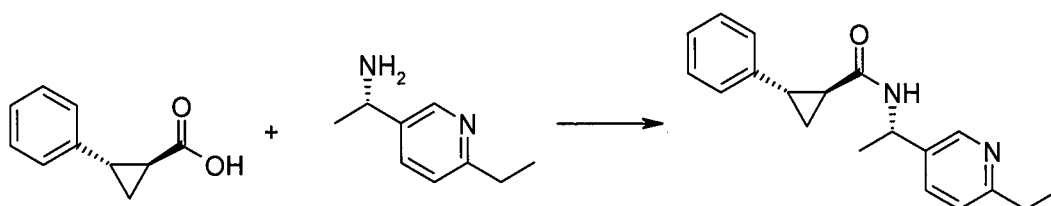
Preparada de forma similar al **Compuesto 2** usando **IM46** y (S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etilamina clorhidrato disponible en el mercado. (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 517662). Rendimiento = 0,33 g (55%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 5,05 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H). LC-MS (m/z) 335.2 (MH⁺), t_R = 1.59 min (método A).

Compuesto 7: [(S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



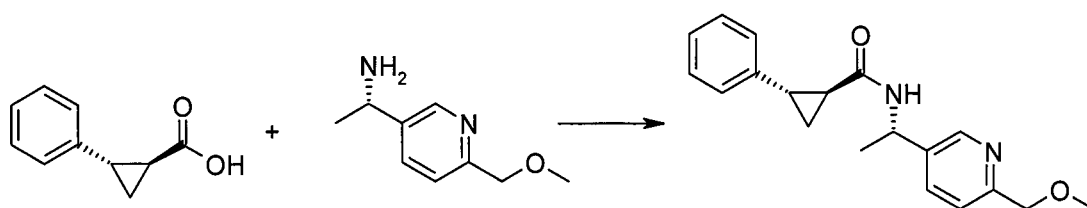
Preparada de forma similar al **Compuesto 2** usando **IM46** y clorhidrato de (S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etilamina disponible en el mercado (Supplier Sial GmbH, Catálogo no. 528261-HCl, Lot no LNA098). Rendimiento = 0,30 g (39%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 1,30 (t, 3H), 1,19 (m, 1H). LC-MS (m/z) 311,4 (MH⁺), t_R = 1,45 min (método A).

Compuesto 8: [(S)-1-(6-etil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



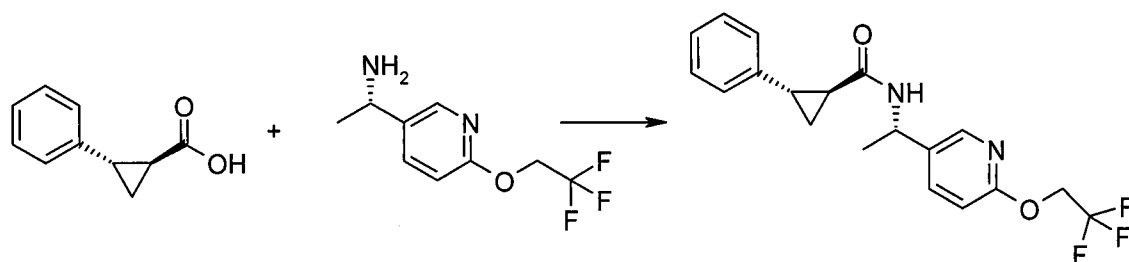
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM25**. Rendimiento = 0,44 g (65%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,27–7,14 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 4,96 (m, 1H), 2,72 (q, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,21 (m, 4H). LC-MS (m/z) 295,1 (MH⁺), t_R = 0,90 min (método A).

Compuesto 9: [(S)-1-(6-metoximetil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



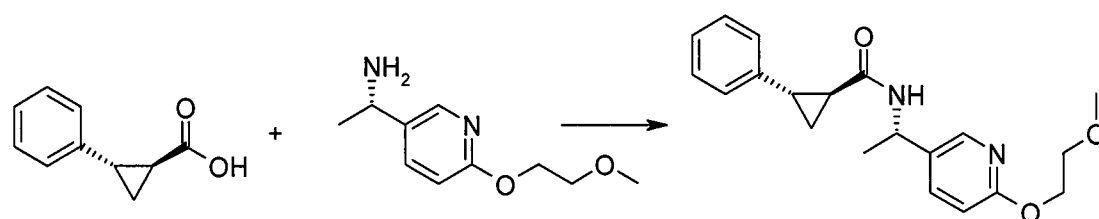
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM26**. Rendimiento = 0,18 g (40%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,39 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 311,3 (MH⁺), t_R = 0,98 min (método A).

Compuesto 10: {(S)-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



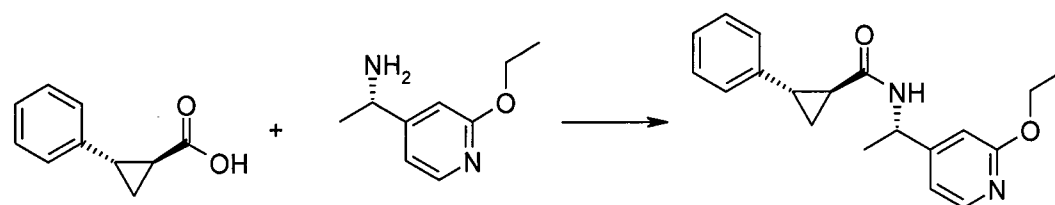
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM27**. Rendimiento = 0,695 g (50%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (d), 4,97 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), LC-MS (m/z) 365,3 (MH⁺), t_R = 1,78 min (método A).

Compuesto 11: *{(S)-1-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico*



Preparada de forma similar a **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM28**. Rendimiento = 0,758 g (30%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 341,0 (MH⁺), t_R = 1,33 min (método A).

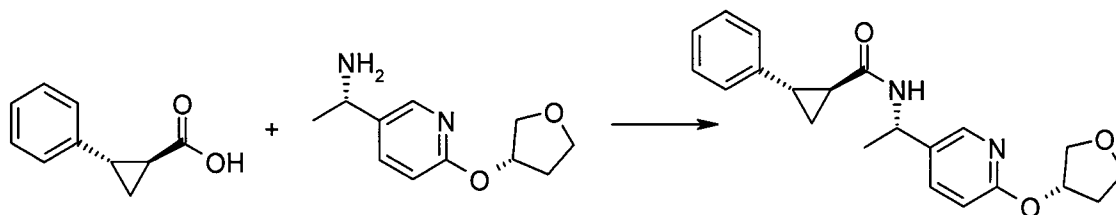
Compuesto 12: *[(S)-1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico*



Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM29**. Rendimiento = 0,11 g (48%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,26 (m, 2H),

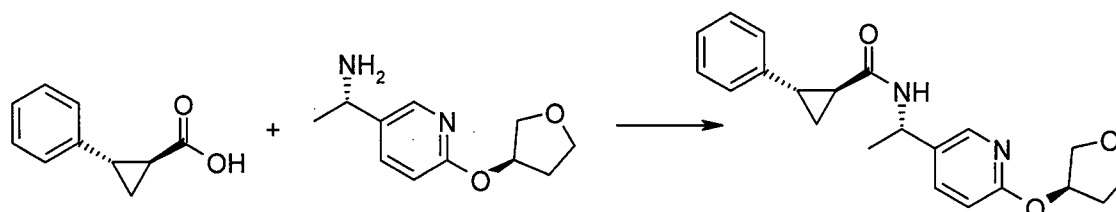
2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,40–1,27 (m, 7H), 1,22 (m, 1H), LC–MS (m/z) 311,4 (MH⁺), t_R = 1,36 min (método A).

Compuesto 13: ((S)-1-{6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



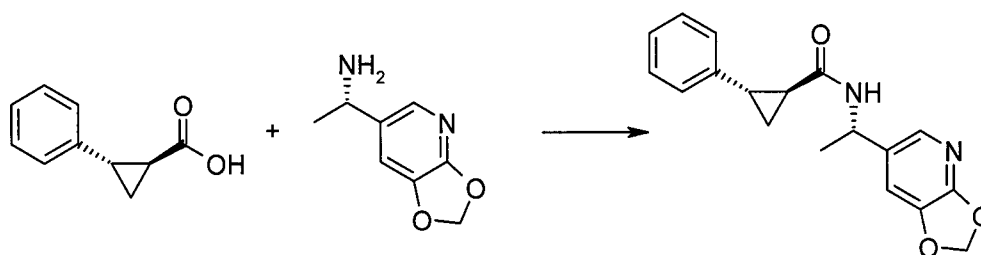
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM30**. Rendimiento = 0,983 g (62%). ¹H–RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d,1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,48 (m, 1H) 4,96 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,19 (m, 1H). LC–MS (m/z) 353,3 (MH⁺), t_R = 1,45 min (método A).

Compuesto 14: ((S)-1-{6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



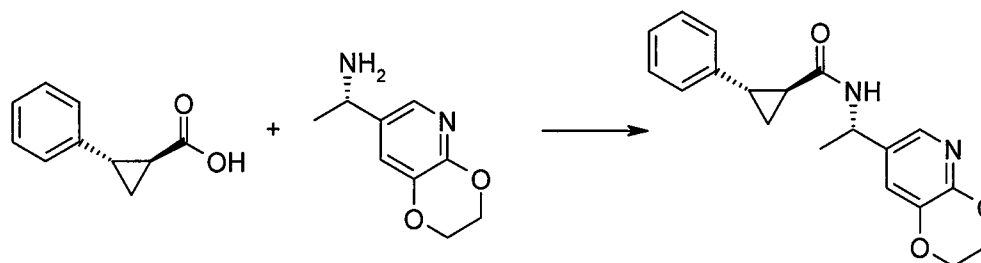
Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM31**. Rendimiento = 0,696 g (62%). ¹H–RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d,1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,47 (m, 1H) 4,92 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC–MS (m/z) 353,3 (MH⁺), t_R = 1,45 min (método A).

Compuesto 15: ((S)-1-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-6-il-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



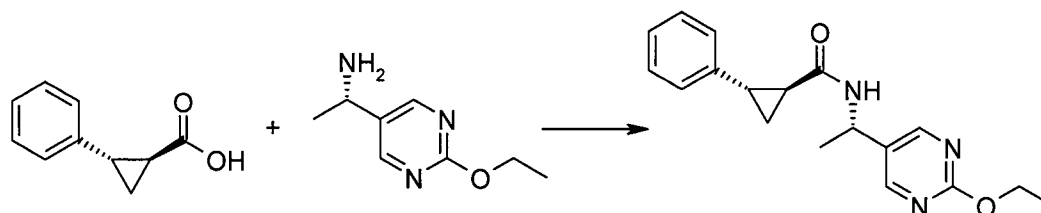
Preparada de forma similar a **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM32**. Rendimiento = 0,572 g (42%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,11 (s, 2H), 4,91 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC–MS (m/z) 311,1 (MH^+), t_R = 0,61 min (método B).

Compuesto 16: [(S)-1-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM33**. Rendimiento = 0,877 g (39%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC–MS (m/z) 325,5 (MH^+), t_R = 1,28 min (método A).

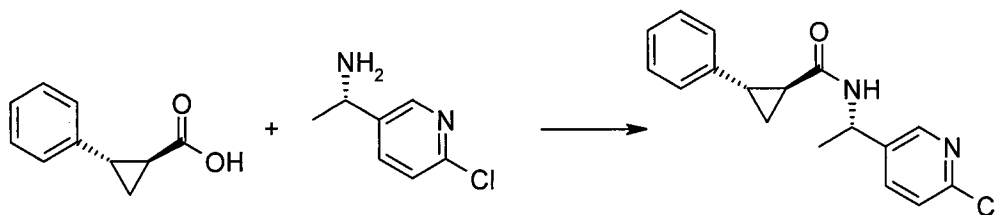
Compuesto 17: [(S)-1-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM34**. Rendimiento = 0,195 g (32%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (m, 1H),

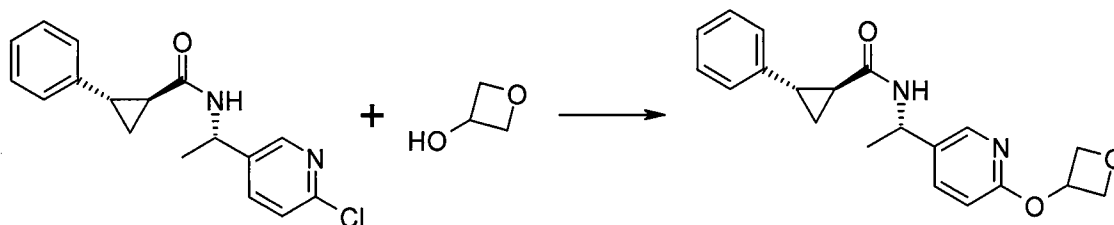
1,40 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 312,2 (MH⁺), t_R = 0,62 min (método B).

Compuesto 18: [(S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y (S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etilamina disponible en el mercado (Aurora building blocks catálogo nr A06.814.555). Rendimiento = 1,40 g (71%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 4,99 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 301,2 y 303,1 (MH⁺), t_R = 0,67 min (método B).

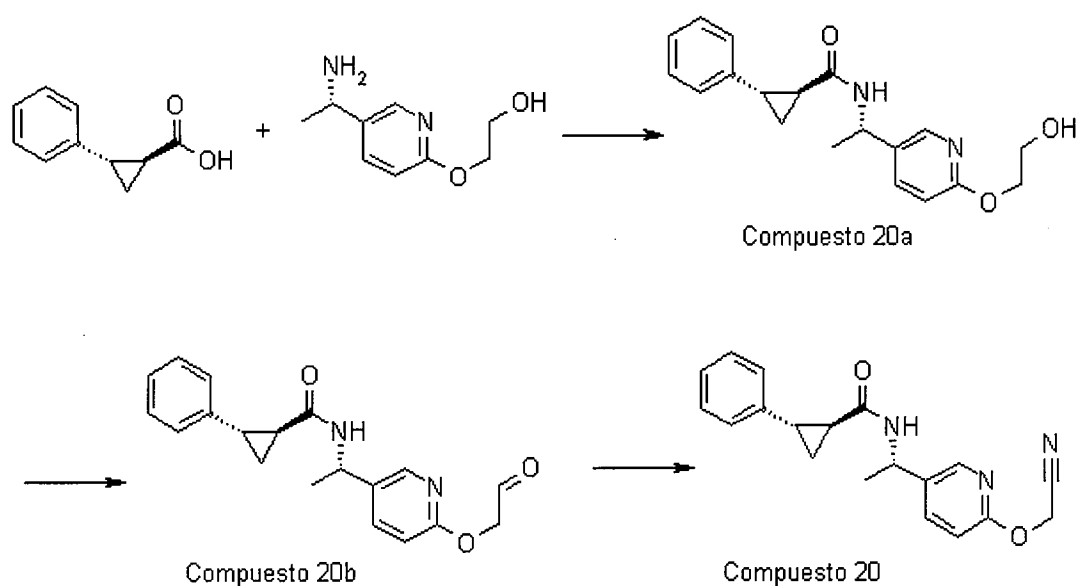
Compuesto 19: {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



[(S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (**Compuesto 18**) (2,00 g, 6,65 mmol) se disolvió en DMF (50 ml). Se agregaron oxetan-3-ol (4,00 g, 54 mmol) y carbonato de dicesio (16,2 g, 49,9 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C ON. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se transfirió a una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc/heptanos 1:1 para proporcionar el **Compuesto 19** como un sólido. Este sólido se disolvió en una mezcla de THF (10 ml), EtOAc (20 mL) y heptanos (10 ml). La mezcla se concentró hasta aprox. 15 mL al vacío y esta solución se enfrió en un baño de hielo/ agua. Se formó un precipitado blanco. Los

sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros (0,097 g, 4%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,21 (m, 1H). LC-MS (m/z) 339,2 (MH^+), t_R = 0,63 min (método B). Pf = 151–153 C.

Compuesto 20: [(S)-1-(6-cianometoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico

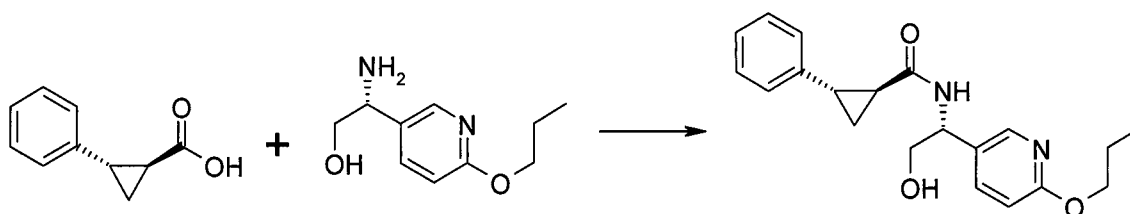


El **Compuesto 20a** se preparó de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM35** para la primera etapa. Rendimiento de **Compuesto 20a** = 1,50 g (71%). Puro en TLC (Eluyente EtOAc, R_f = 0,5). Este material (1,50 g, 4,36 mmol) se disolvió en una mezcla de DMSO (50 ml) y THF (50 ml) y se agregó 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (1,34 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla se agregó a una mezcla de salmuera y EtOAc y las fases se separaron. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se rotoevaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente EtOAc). Rendimiento del **Compuesto 20b** = 1,08 g (72%). Puro en TLC (Eluyente EtOAc, R_f = 0,7). Este material (1,05 g, 3,24 mmol) se disolvió en THF (10 ml), y se agregó por goteo MeCN (50 ml) a una solución de 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-

benziodoxol-3(1H)-ona (1,36 g, 4,86 mmol) en amoníaco en agua (13 M, 25 ml) y THF (5 ml) y MeCN (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. ON.

Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se rotoevaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente EtOAc en heptanos 4:1) para proporcionar 177 mg de producto impuro. Este material era THF (10 ml) y se agregaron EtOAc (10 ml) y heptanos (10 ml). La mezcla se sometió a evaporación rotativa hasta que quedaban aprox. 10 ml de solvente y luego se enfrió en un baño de hielo. Un sólido precipitó y se recolectó y se secó al vacío. Rendimiento del **Compuesto 20** = 0,054 g (5%). Puro en LCMS y H RMN. Pf = 163–165 C. LC–MS (m/z) 322,1 (MH⁺), t_R = 1,03 min (método A). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,21 (m, 1H).

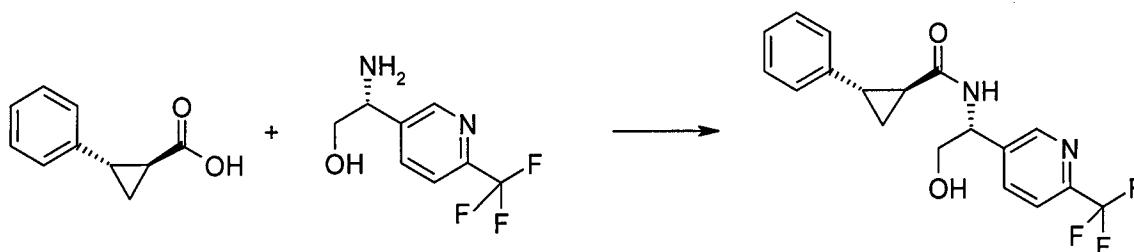
Compuesto 21: [(*R*)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Se agregó trietilamina (0,384 mL, 2,75 mmol) a una mezcla de ácido trans-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico **IM46** (223 mg, 1,38 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (522 mg, 1,38 mmol) suspendido en DMF (2mL) en un frasco pequeño. El frasco se agitó vigorosamente durante 30 segundos y luego se dejó durante 5 minutos. Esta mezcla se agregó por goteo a (*R*)-2-Amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol **IM36** (270 mg, 1,4 mmol) disuelta en DMF (3 mL). Luego de 1 h la mezcla se vertió en una mezcla de EtOAc (40 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y evaporó hasta sequedad. La cromatografía flash (sílice, 10–100% EtOAc en heptanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,134 g, 29%). LC–MS (m/z) 341,0 (MH⁺), t_R = 1,52 min (método A). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J = 8,2 Hz,

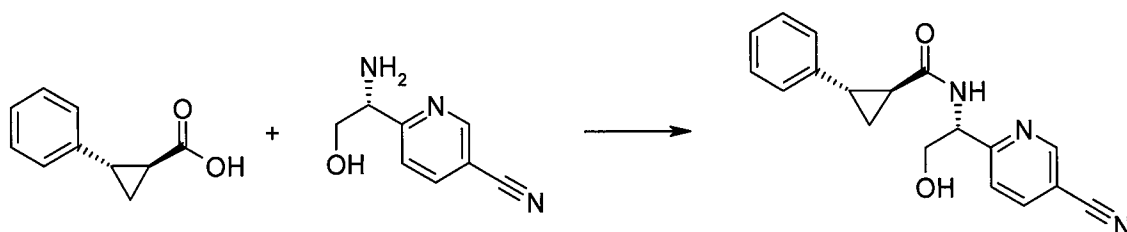
1H), 8,04 (br s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,23 – 1,13 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 22: [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



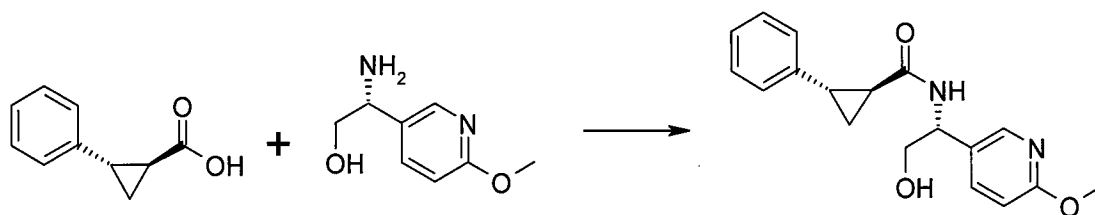
Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,39 g, 2,03 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,366 g, 2,71 mmol) a una mezcla agitada de **IM46** (0,22 g, 1,36 mmol) y clorhidrato de (R)-2-amino-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etanol disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 517882) (0,494 g, 2,03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,472 ml, 2,71 mmol) en THF (20 ml). La solución se agitó a t.a. durante toda la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el solvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptanos 10:1). Rendimiento del **Compuesto 22** 475 mg (78%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 5,04 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H). LC-MS (m/z) 351,1 (MH⁺), t_R = 1,51 min (método A).

Compuesto 23: [(R)-1-(5-ciano-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



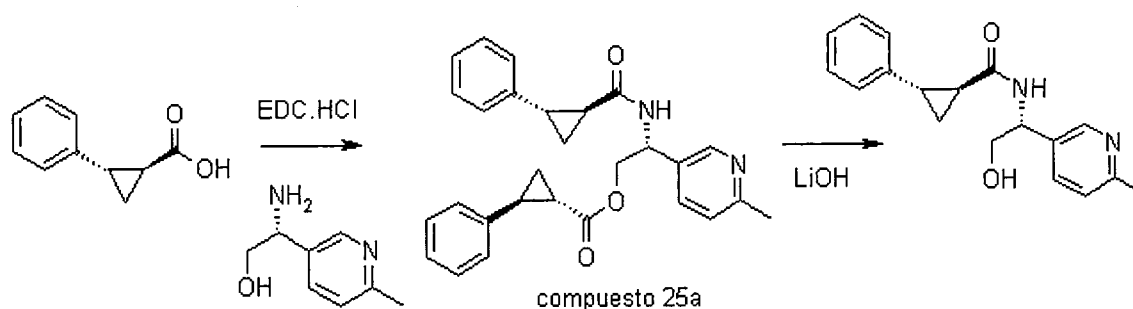
Preparada de forma similar al **Compuesto 22** usando **IM46** y 6-((*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil)-nicotinonitrilo disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 549885). Rendimiento del **Compuesto 23** 230 mg (61%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 5,05–4,95 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 308,1 (MH^+), t_R = 1,21 min (método A).

Compuesto 24: [(*R*)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



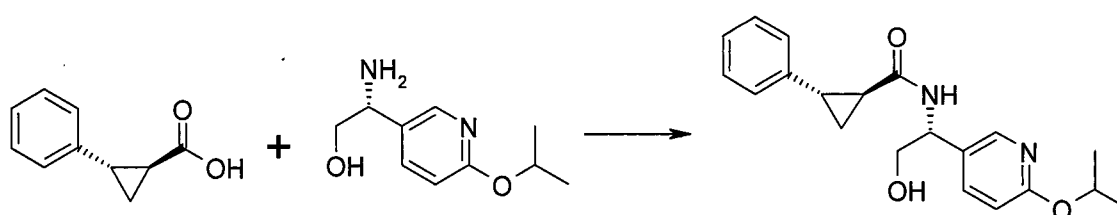
Preparada de forma similar al **Compuesto 22** usando **IM46** y (*R*)-2-Amino-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 517926). Rendimiento del **Compuesto 24** = 763 mg (22%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,19 (m, 1H). LC-MS (m/z) 313,1 (MH^+), t_R = 1,53 min (método A).

Compuesto 25: [(*R*)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



Clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,316 g, 1,65 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,223 g, 1,65 mmol) se agregaron a una mezcla agitada de **IM46** (0,18 g, 1,1 mmol) y diclorhidrato de (R)-2-amino-2-(6-metil-piridin-3-il)-etanol disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., Catálogo no. 549945) (0,128 g, 1,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,575 ml, 3,30 mmol) en THF (10 ml). La solución se agitó a t.a. durante toda la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se sometió a evaporación rotativa para producir 140 mg del Compuesto 25a. LC-MS (m/z) 441,4 (MH⁺), t_R = 1,44 min (método A). El Compuesto 25a se disolvió en THF y se agregó LiOH (1M) y la mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitó y se aisló mediante filtración y se secó al vacío. Rendimiento del **Compuesto 25** = 110 mg (34%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,19 (m, 1H). LC-MS (m/z) 297,3 (MH⁺), t_R = 0,78 min (método A).

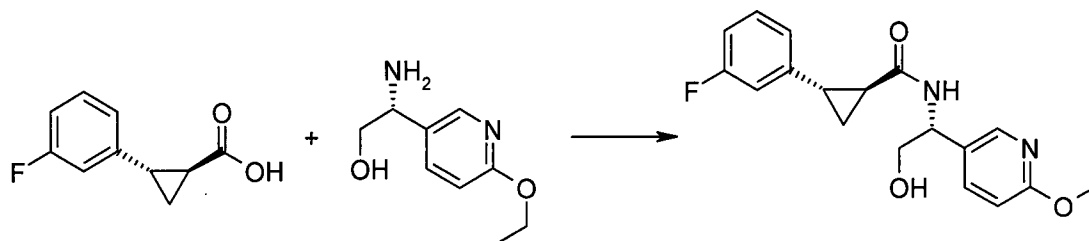
Compuesto 26: [(R)-2-hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



Preparada de forma similar a **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM37**. Rendimiento del **Compuesto 26** = 667 mg (77%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,20 (m, 1H),

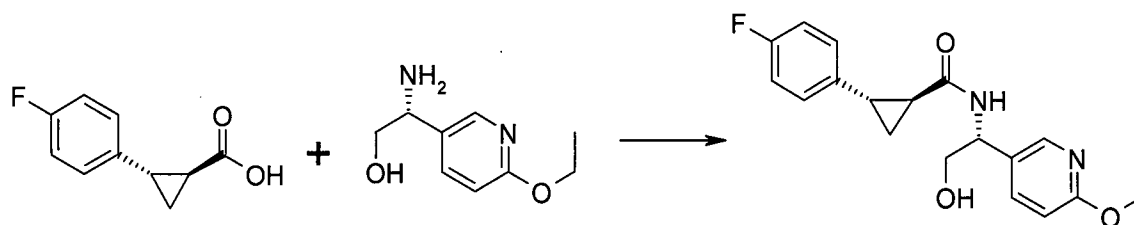
4,92 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 1,19 (m, 1H). LC-MS (m/z) 341,0 (MH⁺), t_R = 1,45 min (método A).

Compuesto 27: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluor-fenil)-ciclopropanocarboxílico



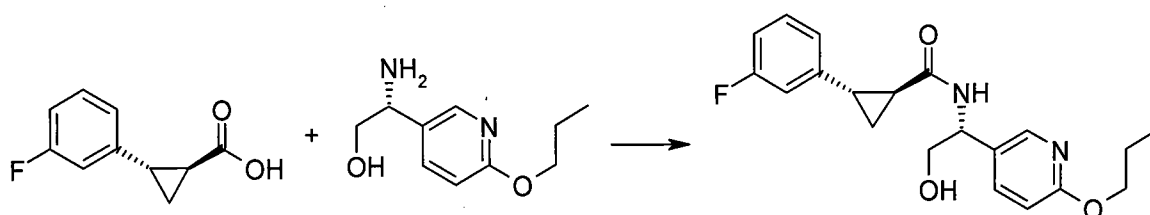
Preparada de forma similar a **Compuesto 21** usando **IM47** y **IM38**. Rendimiento del **Compuesto 27** = 90 mg (19%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,22 (m, 1H). LC-MS (m/z) 345,0 (MH⁺), t_R = 0,63 min (método B).

Compuesto 28: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



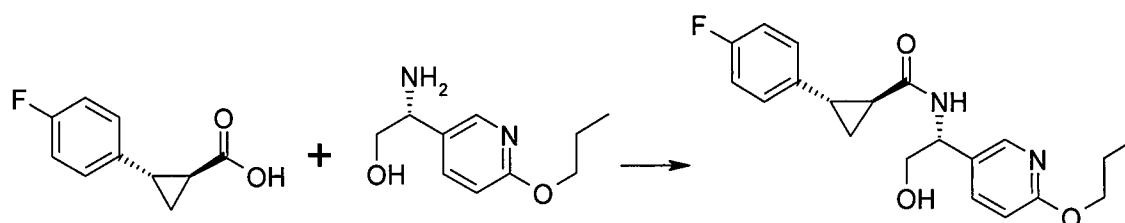
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM48** y **IM38**. Rendimiento del **Compuesto 28** = 93 mg de sólido blanco. (54%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,30 (m, 4H), 1,15 (m, 1H). LC-MS (m/z) 345,0 (MH⁺), LC-MS (m/z) 345,0 (MH⁺), t_R = 1,36 min (método A).

Compuesto 29: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



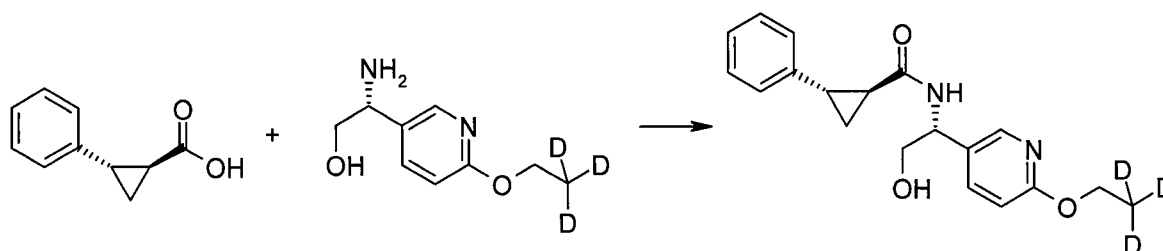
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM47** y **IM36**. Rendimiento = 150 mg (30%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,93 (t, 3H). LC-MS (m/z) 359,1 (MH^+), t_R = 1,57 min (método A).

Compuesto 30: [(*R*)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanecarboxílico



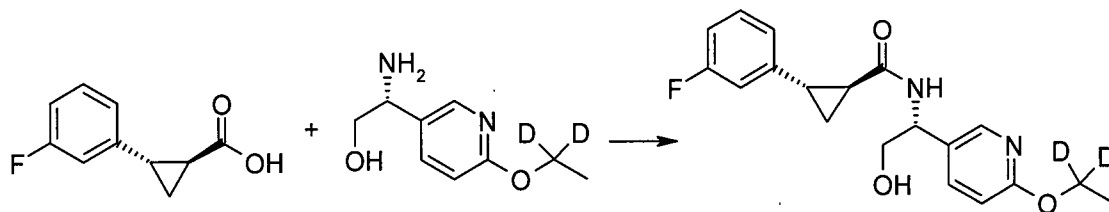
Preparada de forma similar a **Compuesto 21** usando **IM48** y **IM36**. Rendimiento 176 mg (36%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 0,92 (t, 3H).

Compuesto 31: [(*R*)-1-(6-(2,2,2- d_3)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



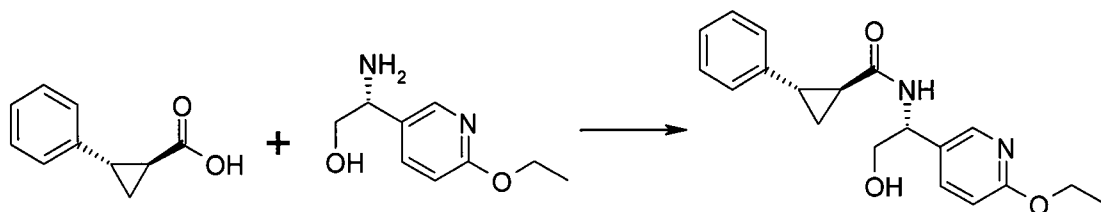
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM40**. Rendimiento = 785 mg (66%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,31 (m, 1H). LC-MS (m/z) 330,3 (MH^+), t_R = 1,32 min (método A).

Compuesto 32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



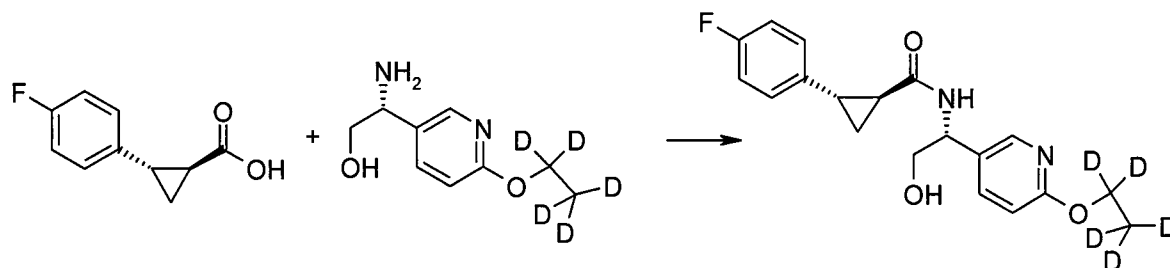
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM47** y **IM41**. Rendimiento = 104 mg (44%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 4H). LC-MS (m/z) 347,2 (MH⁺), t_R = 0,64 min (método A).

Compuesto 33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



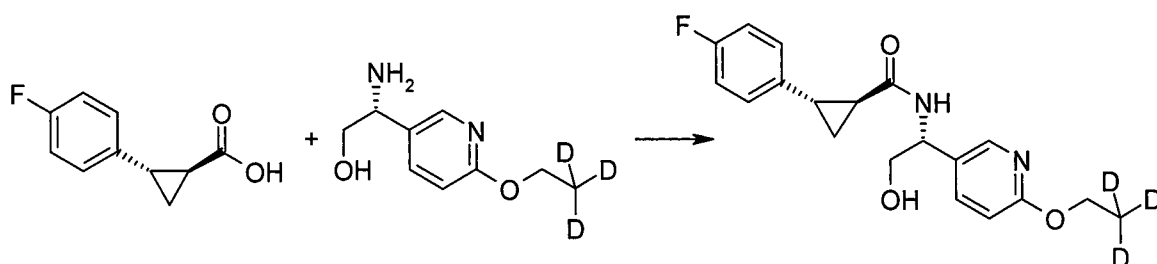
Preparada de forma similar al **Compuesto 22** usando **IM46** y **IM38**. Rendimiento = 90 mg (28%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 327,4 (MH⁺), t_R = 0,57 min (método B).

Compuesto 34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



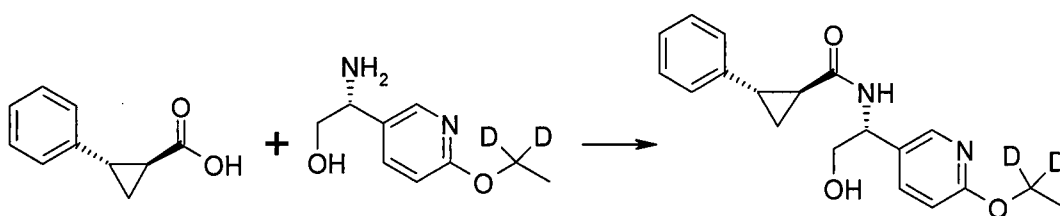
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM48** y **IM39**. Rendimiento = 130 mg (41%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 1H). LC-MS (m/z) 350,2 (MH⁺), t_R = 1,41 min (método A).

Compuesto 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



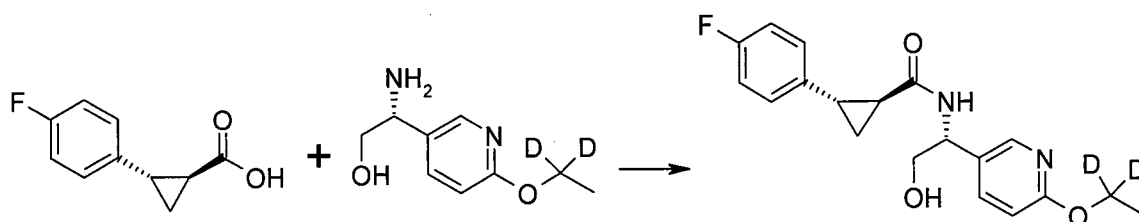
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM48** y **IM40**. Rendimiento = 144 mg (41%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 347,9 (MH⁺), t_R = 1,39 min (método A).

Compuesto 36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



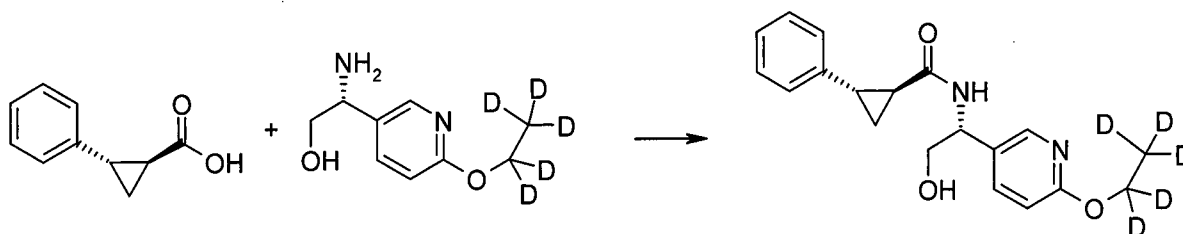
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM41**. Rendimiento = 148 mg (67%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 329,2 (MH⁺), t_R = 0,61 min (método B).

Compuesto 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



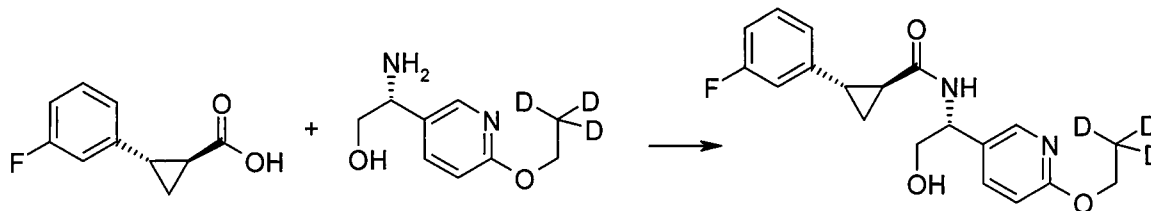
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM48** y **IM41**. Rendimiento = 123 mg (52%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (m, 1H). LC-MS (m/z) 347,2 (MH^+), t_R = 1,41 min (método B).

Compuesto 38: [(*R*)-1-(6-(1,1,2,2,2- d_5)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM39**. Rendimiento = 98 mg (32%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 332,2 (MH^+), t_R = 0,61 min (método B).

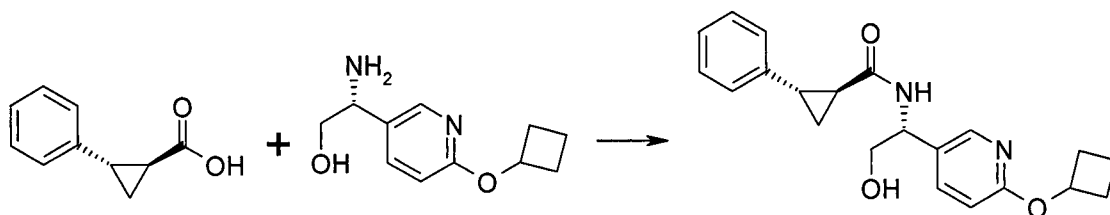
Compuesto 39: [(*R*)-1-(6-(2,2,2- d_3)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM47** y **IM40**. Rendimiento = 101 mg (29%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,0–6,95 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,22 (s, 2H),

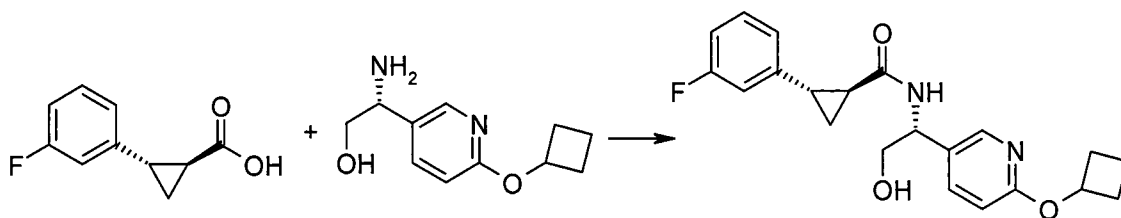
3,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). LC-MS (m/z) 348,0 (MH⁺), t_R = 1,43 min (método A).

Compuesto 40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



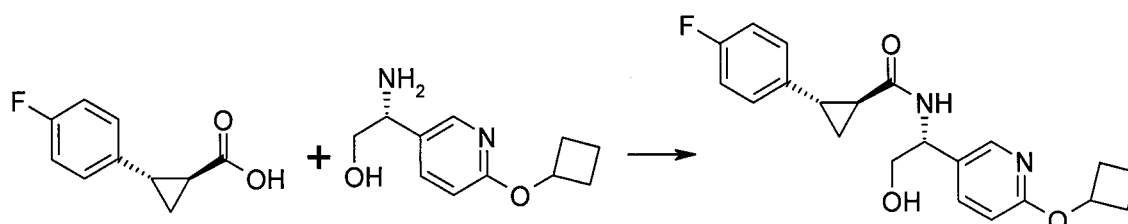
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM44**. Rendimiento = 53 mg (30%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,25 (m, 2H) 7,16 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 353,1 (MH⁺), t_R = 0,70 min (método B).

Compuesto 41: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



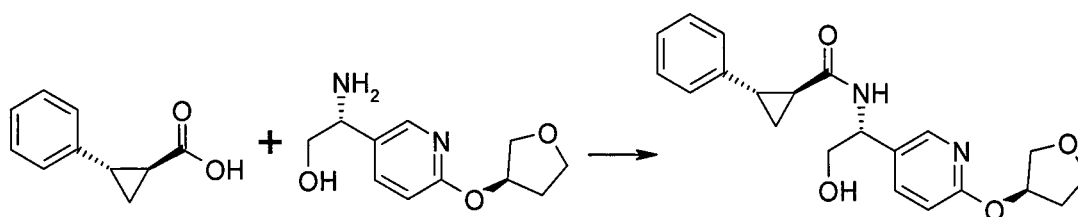
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM47** y **IM44**. Rendimiento = 38 mg (20%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,95 (br, s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). LC-MS (m/z) 371,1 (MH⁺), t_R = 0,71 min (método B).

Compuesto 42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



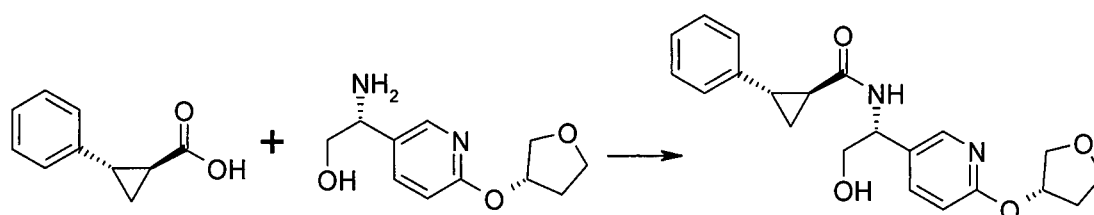
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM48** y **IM44**. Rendimiento = 84 mg (45%). ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05–1,95 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,17 (m, 1H). LC–MS (m/z) 371.1 (MH^+), t_R = 0,71 min (método B).

Compuesto 43: ((*R*)-2-hidroxi-1-{6-[(*R*)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanecarboxílico



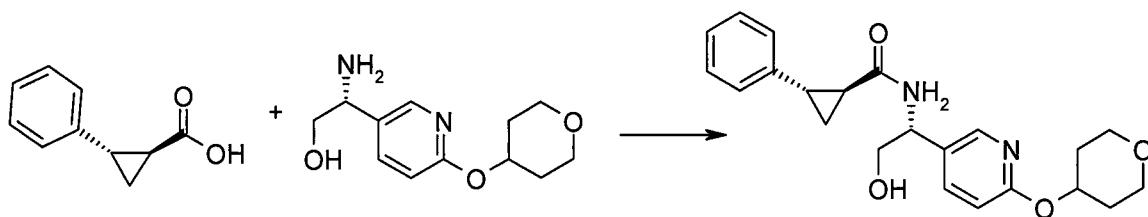
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM43**. Rendimiento = 1,34 g de sólido blanco (60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,18–7,25 (m, 3 H), 7,04–7,06 (m, 2 H), 6,68–6,71 (m, 1 H), 6,36–6,39 (m, 1 H), 5,50–5,53 (m, 1 H), 5,04–5,05 (m, 1 H), 3,88–4,01 (m, 6 H), 2,48–2,50 (m, 1 H), 2,21–2,26 (m, 1 H), 2,11–2,13 (m, 1 H), 1,62–1,71 (m, 2 H), 1,27–1,31 (m, 1 H). LC–MS (m/z) 369.2 (MH^+), t_R = 2,04 min (método WXE–AB01). $[\alpha]_D^{20}$ = 178,6 ($C=0.2$, CHCl_3)

Compuesto 44: (1*S*,2*S*)-*N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-[6-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanecarboxamida



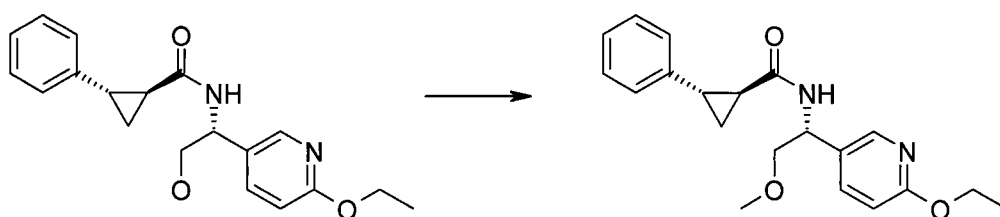
Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y **IM42**. Rendimiento = 2,10 g de sólido blanco (50%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (m, 1 H), 7,52–7,55 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,25–7,27 (m, 1 H), 7,20–7,21 (m, 1 H), 7,17–7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 6,70–6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,34–6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,50–5,53 (m, 1 H), 5,04–5,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,94–4,03 (m, 2 H), 3,85–3,91 (m, 4 H), 2,48–2,50 (m, 1 H), 2,21–2,26 (m, 1 H), 2,11–2,13 (m, 1 H), 1,62–1,71 (m, 2 H), 1,27–1,31 (m, 1 H). LC-MS (m/z) 369,2 (MH^+), $t_R = 2,03$ min (método WXE-AB01). $[\alpha]_D^{20} = 160,9$ ($C=0.21$, CHCl_3).

Compuesto 45: *{(R)-2-hidroxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-((Z)-1-Metilen-penta-2,4-dienil)-ciclopropanocarboxílico*



Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y **IM45**. Rendimiento = 2,5 g de sólido blanco (44%). ^1H RMN ((400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1 H), 7,52–7,55 (m, 1 H), 7,27–7,28 (m, 1 H), 7,25–7,26 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,06–7,08 (t, $J = 4,2$ Hz, 2 H), 6,70–6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,34–6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,18–5,21 (m, 1 H), 5,04–5,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,62–3,99 (m, 4 H), 3,56–3,62 (m, 2 H), 2,46–2,50 (m, 1 H), 2,01–2,06 (m, 2 H), 1,74–1,80 (m, 2 H), 1,62–1,70 (m, 2 H), 1,27–1,30 (m, 1 H). $[\alpha]_D^{20} = 144,3$ ($c = 0,204$ g/100mL, CHCl_3).

Compuesto 46: *[(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico*

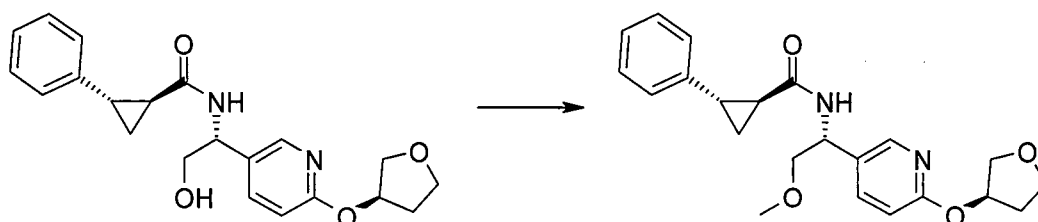


Se suspendió NaH (60 % suspensión en aceite mineral) (2,06 g, 51,5 mmol) en DMF y el recipiente de reacción se enfrió en un baño de hielo. [(R)-1-(6-etoxi-

piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (**Compuesto 33**) (15 g, 46 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) y se agregó por goteo a la suspensión de hidruro sódico a 5–8 C durante 20 minutos. La solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó por goteo yoduro de metilo (3,30 ml, 53,0 mmol) disuelto en DMF (25 ml) a 5–12 C durante 10 minutos y la mezcla se agitó a 7–8 C durante 30 minutos. Se agregó la mezcla a una solución de salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con más salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc en heptanos 4:1). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se redisolvió en THF (50 ml), EtOAc (100 ml) y heptanos (25 ml). La mezcla se concentró hasta que quedaron 40 ml y se enfrió en hielo. Un sólido blanco precipitó y se recogió por filtración. Rendimiento: 6,75 g (43%) de **Compuesto 46**. LC–MS (*m/z*) 341,2 (MH⁺), *t_R* = 0,64 min (método B).

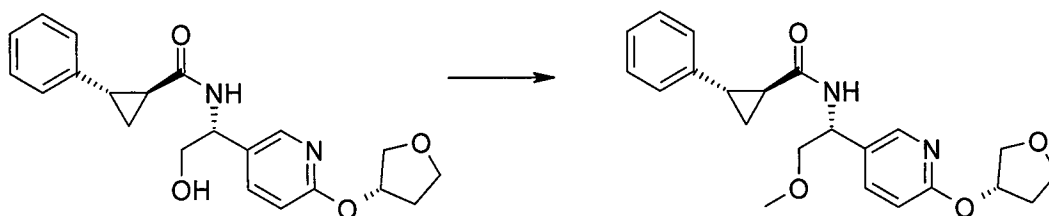
¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,55 – 3,46 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 1,20 (m, 1H).

Compuesto 47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamida



Preparada de forma similar al **Compuesto 46** usando **Compuesto 43** (0,90 g). Rendimiento = 490 mg (53%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,54–7,57 (m, 1 H), 7,25–7,28 (m, 2 H), 7,18–7,21 (m, 1 H), 7,05–7,07 (m, 2 H), 6,68–6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,37–6,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,51–5,54 (m, 1 H), 5,10–5,12 (m, 1 H), 3,87–4,04 (m, 4 H), 3,66–3,69 (m, 1 H), 3,60–3,63 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,45–2,46 (m, 1 H), 2,21–2,26 (m, 1 H), 1,60–1,68 (m, 2 H), 1,25–1,28 (m, 1 H). LC–MS: *t_R* = 0,53 min (método B), *m/z* = 383,2 [M + H]⁺. [α]_D²⁰ = 188,2 (C=0,176, CHCl₃).

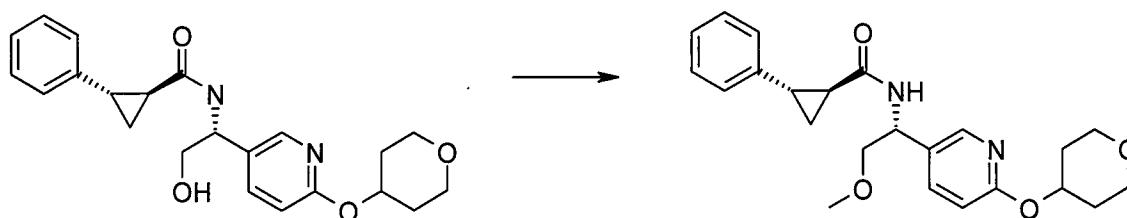
Compuesto 48: (1*S*,2*S*)-*N*-[(1*R*)-2-metoxi-1-[6-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropanocarboxamida



Preparada de forma similar al **Compuesto 46** usando **Compuesto 44** (841 mg).

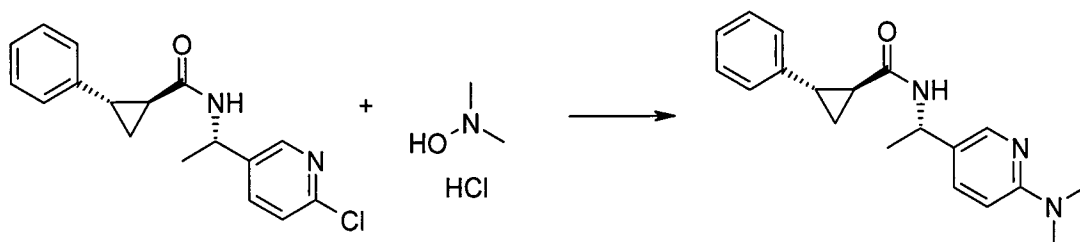
Rendimiento = 645 mg (44%) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10–8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,54–7,57 (m, 1 H), 7,25–7,28 (m, 2 H), 7,18–7,21 (m, 1 H), 7,05–7,07 (m, 2 H), 6,68–6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,37–6,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,51–5,54 (m, 1 H), 5,10–5,12 (m, 1 H), 3,87–4,04 (m, 4 H), 3,66–3,69 (m, 1 H), 3,60–3,63 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 2,45–2,46 (m, 1 H), 2,21–2,26 (m, 1 H), 1,60–1,68 (m, 2 H), 1,25–1,28 (m, 1 H). LC-MS: $t_R = 0,62$ min (método B), $m/z = 383,2$ [$M + H$] $^+$. $[\alpha]_D^{20} = 162,5$ ($C = 0,225$, CHCl_3).

Compuesto 49: {(*R*)-2-metoxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



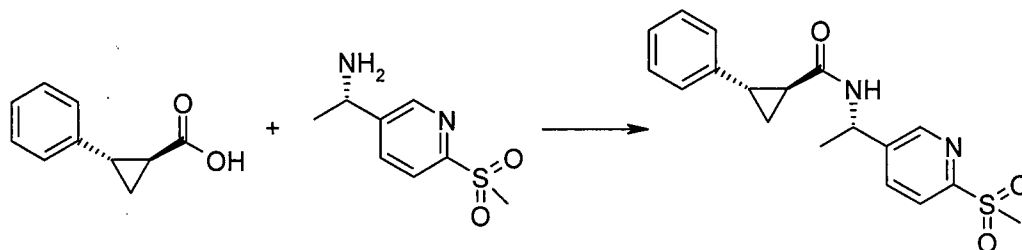
Preparada de forma similar al **Compuesto 46** usando **Compuesto 45**. Rendimiento = 343 mg (20%) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10–8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,54–7,57 (m, 1 H), 7,25–7,29 (m, 2 H), 7,18–7,21 (m, 1 H), 7,05–7,07 (m, 2 H), 6,66–6,68 (t, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 6,38–6,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,20–5,21 (m, 1 H), 5,10–5,12 (m, 1 H), 3,94–3,99 (m, 2 H), 3,57–3,69 (m, 4 H), 3,37 (s, 3 H), 2,42–2,49 (m, 1 H), 2,02–2,08 (m, 2 H), 1,61–1,79 (m, 4 H), 1,25–1,28 (m, 1 H). $[\alpha]_D^{20} = 159,3$ ($c = 0,198$ g/100mL, CHCl_3). LC-MS (m/z) 383,15 (MH^+), $t_R = 0,54$ min (método B).

Compuesto 50: *{(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico*



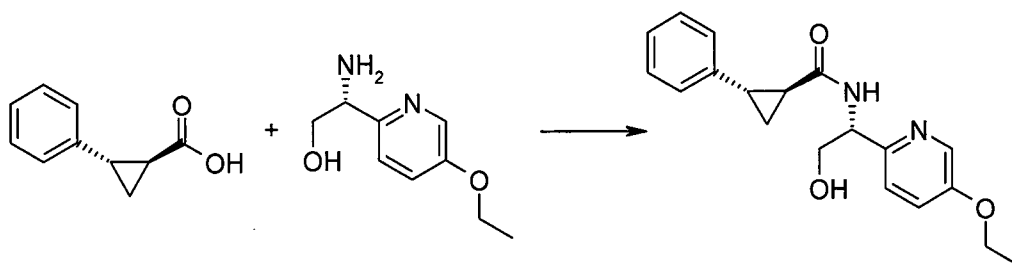
[(S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (**Compuesto 18**) (2,00 g, 6,65 mmol) se disolvió en DMF (40 ml). Se agregaron clorhidrato de N,N-dimetilhidroxilamina (5,00 g, 51,2 mmol) y carbonato de dicesio (25 g, 76,7 mmol) y la mezcla se calentó a 95 C por 3 días. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se transfirió a una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc para proporcionar el **Compuesto 50** como un sólido. Este sólido se disolvió en una mezcla de THF (10 ml), EtOAc (10 ml) y heptanos (10 ml). La mezcla se concentró hasta aprox. 10 ml de volumen y esta solución se enfrió en un baño de hielo/ agua. Se formó un precipitado blanco. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,044 g, 2%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,98 (m, 6H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 1,21 (m, 1H), LC-MS (m/z) 310,2 (MH⁺), t_R = 0,46 min (método B). Mp = 171–181 C.

Compuesto 51: *[(S)-1-(6-etansulfonil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico*



Preparada de forma similar al **Compuesto 1** usando **IM46** y (S)-1-(6-Metansulfonil-piridin-3-il)-etilamina (preparada a partir de 1-(6-Metansulfonil-piridina-3-il)-etanona de manera análoga a **IM24**, el cual se preparó a partir de 5-Bromo-2-metansulfonil-piridina disponible en el mercado CAS 98626-95-0). Rendimiento a partir de **IM46** = 1,54 g (68%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 5,08 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,22 (m, 1H). LC-MS (m/z) 345.1 (MH⁺), t_R = 1,21 min (método A).

Compuesto 52: [(R)-1-(5-etoxi-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Preparada de forma similar al **Compuesto 21** usando **IM46** y (R)-2-Amino-2-(5-etoxi-piridin-2-il)-etanol (preparado a partir de 2-Bromo-5-etoxi-piridina disponible en el mercado CAS 42834-01-5 de manera análoga a **IM36**). **Compuesto 52** se purificó adicionalmente por SFC (Columna: Chiralpack OJ250x30 mm, Fase móvil: Supercritical CO₂/MeOH+NH₄OH = 55/45 a 50 mL/min, temperatura de la columna: 38°C, Presión de la Boquilla: 100 Bar, Temp. de la Boquilla = 60°C, Temp. del evaporador = 20°C, Temp. de la cortadora = 25°C, Detector: 220 nm). Rendimiento = 163 mg. ^1H RMN (CDCl₃ 400MHz, TMS): δ 8,15 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,08–7,31 (m, 6 H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,11–5,15 (m, 1 H), 4,00–4,08 (m, 3 H), 3,87–3,90 (m, 1 H), 2,47–2,52 (m, 1 H), 1,63–1,76 (m, 3 H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27–1,31 (m, 1 H); $[\alpha]_{20,D}$ = 182,0 (c = 0,234 g/100mL, EtOH)

Ensayos in vitro

El receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ es un canal de iones permeable al calcio, cuya actividad puede medirse por la sobreexpresión en células u oocitos de

mamífero. Estos dos ensayos individuales son descritos en el Ejemplo 2 y 3, respectivamente.

Ejemplo 2: ensayo de flujo de NNR $\alpha 7$

El receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ es un canal de iones permeable al calcio, cuya actividad puede medirse por la sobreexpresión en células u oocitos de mamífero. En esta versión del ensayo, el receptor humano $\alpha 7$ es establemente expresado en la línea celular GH4C1 de rata. El ensayo se utilizó para identificar moduladores alostéricos positivos (PAMs) del receptor $\alpha 7$. La activación del canal se midió cargando células con el tinte fluorescente sensible al calcio Calcio-4 (Kit de ensayo de Molecular Devices), y luego midiendo los cambios en tiempo real en la fluorescencia al tratar con los compuestos de ensayo.

La línea celular ChanClone GH4C1-nAChR $\alpha 7$ de Genionics se sembró de material inicial congelado en placas de 384 pocillos en medio de cultivo 2-3 días antes del experimento para formar una capa aproximadamente 80% confluyente en el día del experimento.

Plaqueo celular y carga del tinte

El cultivo celular se dividió en placas de "22.5cm x 22.5cm" con aproximadamente 100×10^3 células/cm². Después de cuatro días de incubación en un incubador humidificado a 37°C y 5% de CO₂, había crecido hasta una capa 80–90% confluyente, y las células se recolectaron.

Medio de cultivo:

500 mL DMEM/F12 (Gibco 31331)

50 mL FBS (Gibco 10091–155, lote 453269FD)

5 mL Piruvato de Sodio (Gibco 11360)

5 mL Pen/Estrep (Gibco 15140)

0,1 mg/mL G-418 (Gibco 11811–064)

Dos o tres días antes del experimento, las células se sembraron en placas de 384 pocillos de Greiner bio-one (781946, CELLCOAT, Poli-D-Lisina, negro, μ Clear).

El medio se vertió y la placa se lavó con PBS y se dejó drenar. Se agregaron 5 mL de Tripsina, las células se lavaron y se incubaron (a temperatura ambiente) durante aproximadamente 10 segundos. La tripsina se vertió rápidamente y las células se incubaron durante 2 minutos a 37°C (si las células aún no se habían desprendido). Las células se resuspendieron en 10 mL de medio de cultivo y se transfirieron a tubos de 50 mL.

La suspensión celular se contó (NucleoCounter, conteo celular total) de las primeras placas para estimar la cantidad total de células de la tanda entera.

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos con 30 µL/pocillo (30000 células/ pocillo) agitando la suspensión celular o de otro modo evitar que las células precipiten.

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30–45 minutos.

Las placas se colocaron en incubador durante dos días (37°C y 5% de CO₂).

Carga de las Células

El buffer de carga era 5% v/v Kit Calcio-4 y Probenecid 2.5 mM en buffer de ensayo.

190 mL de buffer de ensayo

10 mL de Kit-solución

2 mL de Probenecid 250 mM

Este volumen fue suficiente para placas de 3 x 8 células.

Se retiraron los medios de cultivo de las placas de células y se agregaron en cada pocillo 20 µL de buffer de carga. Las placas de células se colocaron en bandejas y se incubaron durante 90 minutos en el incubador (37°C). A continuación las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, aun protegidas de la luz.

Ahora, las placas de células estaban listas para correrse en el Functional Drug Screening System (FDSS) (en español, Sistema de Screening de Fármaco Funcional). El buffer de ensayo era HBSS con HEPES 20 mM, pH 7,4 y CaCl₂ 3 mM.

Ensayo de Ca FDSS

Una solución de 200mL de compuesto 10mM en DMSO se diluyó en buffer de ensayo 50 μ L. Las concentraciones de ensayo finales en las placas de células fueron 20–10–5–2.5–1.25–0.625–0.312–0.156–0.078–0.039 μ M. El buffer de ensayo y 3 μ M PNU–120596 se utilizaron para control.

El agonista acetilcolina se agregó hasta una concentración final de 20 μ M (~EC100).

En el FDSS7000 se midió el Ex480–Em540 con intervalos de 1 segundo. El punto de referencia estaba hecho de 5 marcos antes de la adición de los compuestos de ensayo, y se hicieron 95 marcos más antes de la adición de acetilcolina. La medición se detuvo 30 marcos después de la segunda adición.

Los datos sin elaborar para cada pocillo se recolectaron como “el conteo máximo de fluorescencia” en el intervalo de 100–131 segundos y como “el conteo promedio de la fluorescencia” en el intervalo de 96–100 segundos. La modulación alostérica positiva en la segunda adición fue el aumento de la respuesta del agonista con el compuesto de ensayo en comparación con el agonista solamente.

Los resultados se calcularon como el % de modulación de compuesto de ensayo en comparación con la referencia PNU–120596 establecida en 100%. A partir de estos datos, se generaron las curvas de EC₅₀ obteniéndose EC₅₀, estimulación de cima y máximo.

Se demostró que los compuestos de la invención eran PAMs del receptor $\alpha 7$. Los compuestos de la presente invención caracterizados en el ensayo de flujo generalmente poseen valores de EC₅₀ por debajo de 20.000 nM o inferiores tal como por debajo de 10.000 nM. Muchos compuestos, de hecho tienen valores de EC₅₀ por debajo de 5.000 nM. La Tabla 1 muestra los valores de EC₅₀ para los compuestos de la invención ejemplificados.

Tabla 1

Compuesto	EC ₅₀ (nM)	Compuesto	EC ₅₀ (nM)	Compuesto	EC ₅₀ (nM)
1	670	19	2400	37	700
2	5600	20	2000	38	970
3	5800	21	640	39	720
4	8100	22	5500	40	890
5	7700	23	7600	41	1600
6	5200	24	5200	42	790
7	960	25	7300	43	2900
8	3700	26	390	44	4600
9	6200	27	390	45	2900
10	1900	28	620	46	460
11	3800	29	860	47	1000
12	1200	30	560	48	1700
13	1600	31	1700	49	1200
14	1600	32	530	50	3200
15	5600	33	1000	51	7200
16	6800	34	700	52	2000
17	3700	35	710		
18	3700	36	1600		

Ejemplo 3: ensayo de oocitos de NNR α7

Expresión de receptores de nACh α7 en oocitos de Xenopus.

Se extirparon oocitos quirúrgicamente de *Xenopus laevis* hembra maduras anestesiadas en 0,4% MS-222 durante 10 – 15 min. Luego, los oocitos fueron digeridos a temperatura ambiente durante 2–3 horas con 0,5 mg/mL de colagenasa (tipo IA Sigma–Aldrich) en amortiguador de pH OR2 (NaCl 82.5 mM, KCl 2.0 mM, MgCl₂ 1.0 mM y HEPES 5.0 mM, pH 7.6). Los oocitos desprovistos de la capa folicular fueron seleccionados e incubados durante 24 horas en amortiguador de pH de Solución Salina de Barth Modificada (NaCl 88 mM, KCl 1 mM, HEPES 15 mM, NaHCO₃ 2.4 mM, CaCl₂ 0.41 mM, MgSO₄ 0.82 mM, Ca(NO₃)₂ 0.3 mM) suplementado con piruvato sódico 2 mM, 0,1 U/l de penicilina y 0,1 µg/l de estreptomicina. Los

oocitos de etapa IV fueron identificados e inyectados con 4.2 – 48 nl de agua libre de nucleasa que contenía 0,1 – 1,2 ng de ARNc que codifica para receptores de nACh $\alpha 7$ humanos o 3,0 – 32 ng de ARNc que codifica para receptores de nACh $\alpha 7$ de rata y se incubaron a 18°C durante 1 – 10 días cuando se utilizaron para registros electrofisiológicos.

Registros electrofisiológicos de receptores de nACh $\alpha 7$ expresados en oocitos.

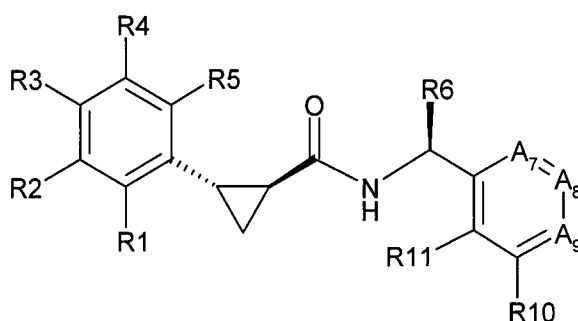
Los oocitos se utilizaron para los registros electrofisiológicos 1 – 10 días después de la inyección.

Los oocitos se colocaron en un baño 1 mL y perfundieron con amortiguador de pH de Ringer (NaCl 115 mM, KCl 2.5 mM, HEPES 10 mM, CaCl_2 1.8 mM, MgCl_2 0.1 mM, pH 7.5). Las células fueron atravesadas con electrodos 0.2 – 1 M Ω enchufados con agar que contenían KCl 3M y se fijaron a un voltaje de -90 mV mediante un amplificador GeneClamp 500B. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Los oocitos se sometieron en forma continua a perfusión con amortiguador de pH de Ringer y los fármacos fueron aplicados en el material perfundido. Se utilizó ACh (30 μM) aplicada durante 30s eg. como el agonista estándar para la activación de los receptores de nACh $\alpha 7$. En la configuración estándar del screening (prueba de detección) se aplicó el compuesto de ensayo nuevo (10 μM o 30 μM) durante 1 min de pre-aplicación permitiendo la evaluación de la actividad agonista seguido por 30 seg. de coaplicación con ACh (30 μM) permitiendo la evaluación de la actividad de PAM. La respuesta de coaplicación se comparó con la respuesta agonista obtenida con ACh por sí sola. Se calcularon los efectos inducidos por el fármaco sobre la respuesta pico y sobre la respuesta de carga total (AUC) proporcionando de ese modo el efecto de actividad de PAM inducida por el fármaco como cantidad de veces de modulación de la respuesta control.

Para estudios más elaborados, se pueden realizar curvas de respuesta a la dosis para la evaluación de la cantidad máxima de veces de modulación y valores de EC_{50} para respuesta pico y para la respuesta de AUC.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula [I]



[I]

donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y halógeno, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro y flúor;

R6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆, donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y flúor;

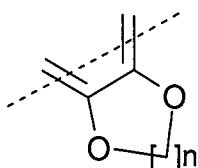
A7 es C-R7 o N, A8 es C-R8 o N y A9 es C-R9 o N, siempre que por lo menos uno de A7, A8 y/o A9 sea N y no más de dos de A7, A8 y A9 sean N;

R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, NR₁₂R₁₃, alquilsulfonilo C₁₋₆, halógeno y OR₁₄, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆ es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor, alcoxi C₁₋₆, ciano y NR₁₂R₁₃;

R12 y R13 representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4-6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar una fracción indicada a continuación



donde n es 1, 2 o 3;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que el compuesto de fórmula [I] sea diferente de

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;

{(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico.

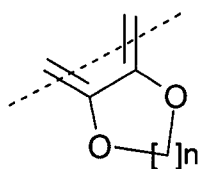
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí entre H, metilo, flúor y cloro;

R6 se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo y fluormetilo;

R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, -N(CH₃)₂, metilsulfonilo, flúor, cloro y OR14, donde dicho alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, alcoxi C₁₋₄ y ciano;

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4-6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar la fracción indicada a continuación



donde n es 1 o 2.

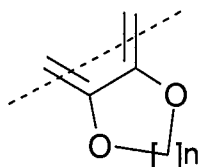
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde cuatro o más de R1, R2, R3, R4 y R5 son H.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–5, donde R6 se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo y fluormetilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–4, donde R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí entre H, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, $-N(CH_3)_2$, metilsulfonilo, flúor, cloro y OR14, donde dicho alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, alcoxi C_{1-4} y ciano;

R14 representa una fracción de anillo saturado monocíclico que tiene 4–6 átomos de anillo donde uno de dichos átomos de anillo es O y los otros son C;

o R9 y R10 pueden estar ligados entre sí para formar el fracción indicada a continuación



donde n es 1 o 2;

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1–12, donde R7, R8, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano y halógeno, donde dicho alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} o alcoxi C_{1-4} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y alcoxi C_{1-4} .

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–6, donde uno o más de los átomos de hidrógeno son representados por deuterio.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde por lo menos aproximadamente 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio, y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–8, donde no más de uno de A7, A8 o A9 es N.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 con un exceso diastereomérico de por lo menos 80% tal como por lo menos 85%, tal como por lo menos 90%, tal como por lo menos 95%.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

1: [(S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

2: [(S)-1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida de ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

3: [(S)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

4: [(S)-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

5: [(S)-1-(6-ciano-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

6: [(S)-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

7: [(S)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

8: [(S)-1-(6-etil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

9: [(S)-1-(6-metoximetil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

10: {(S)-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

11: {(S)-1-[6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

12: [(S)-1-(2-etoxi-piridin-4-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

13: ((S)-1-{6-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;

- 14:** ((S)-1-{6-[(R)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 15:** ((S)-1-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-6-il-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 16:** [(S)-1-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 17:** [(S)-1-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 18:** [(S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 19:** {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 20:** [(S)-1-(6-cianometoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 21:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 22:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 23:** [(R)-1-(5-ciano-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 24:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 25:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 26:** [(R)-2-hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanicarboxílico;
- 27:** [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanicarboxílico;
- 28:** [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanicarboxílico;

29: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

30: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

41: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropancarboxílico;

43: ((R)-2-hidroxi-1-{6-[(R)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-piridin-3-il}-etil)-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

44: (1S,2S)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-[6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamida;

45: {(R)-2-hidroxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-((Z)-1-Metilen-penta-2,4-dienil)-ciclopropancarboxílico;

46: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

47: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamida;

48: (1S,2S)-N-[(1R)-2-metoxi-1-[6-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi-3-piridil]etil]-2-fenil-ciclopropancarboxamida;

49: {(R)-2-metoxi-1-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

50: {(S)-1-[6-(oxetan-3-iloxi)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

51: [(S)-1-(6-etansulfonil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

52: [(R)-1-(5-etoxi-piridin-2-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropancarboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para utilizar como un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre Sicosis; Esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; Trastorno de hiperactividad por déficit atencional (THDA); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); demencia senil; Demencia por SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con síndrome de Down; Enfermedad de Huntington; Enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS); amnesia

postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–11, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–11, junto con un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de receptores de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueadores de los canales de sodio y potenciadores del señalamiento de GABA.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) útiles en terapia, a composiciones que comprenden dichos compuestos, y a métodos para tratar enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos. Los compuestos a los que se hace referencia son moduladores alostéricos positivos (PAMs) del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.

REPRESENTACION Y PODER

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney. I (we) declare that the facts of the case, described in the above, are true and correct. I (we) ratify acts done by the above-named attorneys in and out of Court.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department



LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

109

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

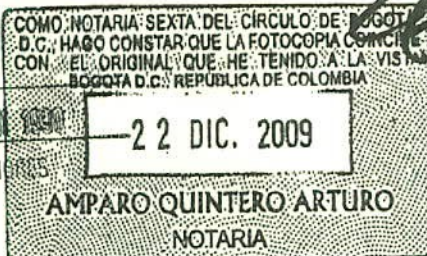
Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

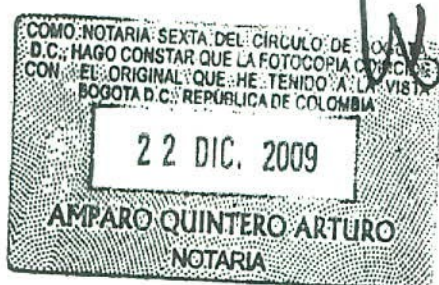


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.



Ingeborg Elgaard
INGEBORG ELGAARD

Notary public of C.R.
Denmark



NOTA PARA EL SENOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
NOTARIAL PUBLIC.
18 MAY 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.



CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248

Carla Vivas
CUATRO ASESORES EN EL
MINISTERIO DE DEFENSA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
- SANTIAGO DE BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCORIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

112

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

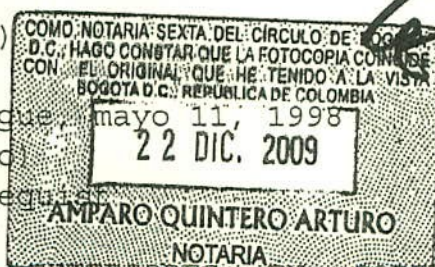
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
22 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

René A. Gorarito

CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL. 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.
NOTARIO SEXTO
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

BOGOTA D.C. 2009
NOTARIO SEXTO
AMPARO QUINTERO ARTURO

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

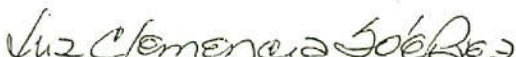


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Suarez de Peréz
 Quien(ues) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia yo firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suárez de Peréz



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000234

Bogotá D.C., Enero 03 de 2014 - 08:50:02

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	192399966	03/01/2014	19.443.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-001822- -00000-0000

Fecha: 2014-01-07 16:02:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

0010:03003-841-132-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000201

Bogotá D.C., Enero 03 de 2014 - 08:50:02

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	192399966	03/01/2014	19.443.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNITARIO	Vr CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
				\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-001822- -00000-0000

Fecha: 2014-01-07 16:02:20	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 118

0020: 03003-841-132-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

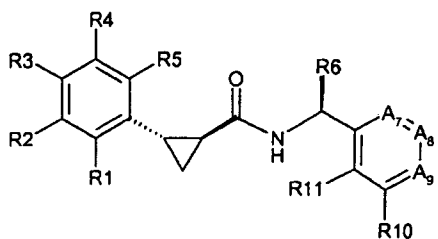
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 3 de 2014 - 08:50:10

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 213/026	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad PA201100520	(32) Fecha 2011/07/08	(33) País DK
		(72) Inventor(es) JØRGEN ESKILDSEN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/02/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2013/01/17	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/07/06		N° publicación: WO 2013/007621 A1	
No. de solicitud PCT/EP2012/063219			
(54) Título: MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO			

Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) útiles en terapia, a composiciones que comprenden dichos compuestos, y a métodos para tratar enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos. Los compuestos a los que se hace referencia son moduladores alostéricos positivos (PAMs) del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.



(I)



No. 14-001822- -00000-0000

Fecha: 2014-01-07 16:02:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE I

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	