

ANTAGONISTAS DE S1P3

La presente invención se relaciona con antagonistas del receptor S1P3 novedosos de la fórmula (A) como se describe aquí y
5 con sus usos farmacéuticos.

Se pueden utilizar dichos antagonistas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación tales como artritis, fibrosis, síndromes inflamatorios, aterosclerosis, enfermedades
10 vasculares, asma, bradicardia, lesión de pulmón aguda, inflamación de pulmón, cáncer, hipertensión ocular, glaucoma, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedad de Sandhoff, lesión por isquemia - reperfusión de riñón, dolor, enfermedad del corazón diabetes y enfermedades neurodegenerativas tales como
15 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington o Esclerosis múltiple.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

El gen del receptor S1P3 codifica un miembro de la familia de genes de diferenciación endotelial (EDG) de receptores ampliamente presentes en los tejidos humanos centrales y periféricos (Rosen *et al.*, 2009; Ishii *et al.*, 2001). El receptor
25 S1P3 (también llamado: EDG3; LPB3; S1PR3; EDG-3) pertenece a una clase de cinco proteínas de membrana que abarca siete dominios (S1P₁₋₅) que pertenecen a la clase de Receptores Acoplados a Proteína G (GPCR), cuyo ligando natural es el lípido bioactivo esfingosina-1-fosfato (S1P) (Chun *et al.*, 2002). S1P está

implicado en una gran matriz de respuestas celulares que modulan diversos procesos fisiológicos tales como la inmunidad innata, cicatrización de heridas, funciones de células endoteliales vasculares, respuesta inflamatoria y otros (Ishii *et al.*, 2004; Brinkmann, 2007; Rosen *et al.*, 2009; Maceyka *et al.*, 2012). El S1P se produce intracelularmente, con la función directa de mensajero secundario (Spiegel y Milstien, 2003), y que actúa extracelularmente exportado a receptores de membrana celular S1P como ligando endógeno.

10

Los receptores S1P expresados en muchos aparatos son capaces de desencadenar la señalización a través de una variedad de proteínas G heterotriméricas, que incluyen Gi/o, G12/13, y Gq. En la familia de receptores S1P₁₋₅, se ha mostrado que el S1P₃ es funcionalmente relevante en varios procesos fisiológicos, tales como regulaciones de frecuencia cardíaca, angiogénesis y contracción vascular (Forrest *et al.*, 2004; Sanna *et al.*, 2004; Marsolaïs y Rosen, 2009; Means y Brown, 2009; Murakami *et al.*, 2010), en el desarrollo de la angiogénesis embrionaria (Kono *et al.*, 2004) o como modulador de autofagia (Taniguchi *et al.*, 2012). El receptor S1P₃ también está profundamente implicado en los procesos inmunológicos (Brinkmann V. (2009). Es importante destacar que los ratones que carecen del receptor S1P₃ no muestran anormalidades evidentes que indiquen una función no esencial del receptor para un desarrollo normal del animal (Ishii *et al.*, 2001). Como se ha mencionado, el S1P cumple una función importante como modulador esencial de inmunidad innata e inductor de inflamación. El S1P una vez producido y liberado como molécula de señalización por un amplio rango de tipos de células o incluso

25

células no nucleadas (*por ejemplo*, plaquetas) (Pyne y Pyne, 2000) puede ejercer una función importante en la inflamación. Como se presentó, junto con toda la familia de receptores de S1P, se ha estudiado en gran medida el sistema receptor S1P₃ que se centra en su función en la enfermedad y ha mostrado estar implicado en un gran número de patologías. De la literatura, el S1P₃ emerge como un objetivo importante implicado en patologías con componentes inflamatorios, en este caso una inhibición farmacológica del receptor podría potencialmente contrarrestar la evolución de la enfermedad. El receptor S1P₃ parece ser un objetivo atractivo también para otras áreas terapéuticas, en las que se ha demostrado una función de curación potencial del antagonismo S1P₃.

Antagonismo S1P₃ en enfermedades periféricas

Se ha mostrado que la actividad de S1P₃ está implicada en enfermedades asociadas con la inflamación tales como artritis (Lai et al., 2010), y varios tipos de fibrosis (Shea y Tager, 2012) como fibrosis cardíaca (Takuwa et al., 2010), pulmonar (Kono et al., 2007), muscular (Cencetti et al., 2008) y hepática (Li et al., 2009) o en otros síndromes inflamatorios más generales (Niessen et al., 2008), donde el antagonismo del receptor S1P₃ podría limitar potencialmente los procesos patológicos.

La activación del receptor S1P₃ en el sistema cardiovascular podría ejercer varios efectos patológicamente relevantes. En la sangre el S1P liberado por las plaquetas activadas estimula los receptores S1P₃ (y S1P₁) en el endotelio vascular lo que reduce

la permeabilidad para-celular vascular (Mehta *et al.* 2005; Sun *et al.* 2009). Adicionalmente, se ha mostrado que la transactivación de S1P₃ interrumpe la regulación de barrera vascular (Singleton *et al.*, 2006). Adicionalmente, también el efecto quimiotáctico de S1P en los macrófagos (demostrado *in vitro* e *in vivo*) está mediado por S1P₃, por lo que cumple una función causal en la aterosclerosis al promover del reclutamiento de monocitos/macrófagos inflamatorios y alterar el comportamiento de células musculares lisas del vaso (Keul *et al.*, 2011). Finalmente, el grupo de Takakura ha demostrado mediante un antagonista específico de que la disminución del flujo coronario inducido por S1P es dependiente del receptor S1P₃ y así dicho antagonismo se podría adaptar para contrarrestar enfermedades vasculares relacionadas con S1P y síndromes de vasoespismo (Murakami *et al.*, 2010). De manera interesante, en el corazón la bradicardia sostenida inducida por los agonistas no selectivos del receptor S1P se abolió en ratones transgénicos S1P₃ o después de inhibición farmacológica S1P₃ en ratas (Sanna *et al.*, 2004; Murakami *et al.*, 2010). Más, en las células de microcirculación vasculares cardíacas en diabetes, se ha mostrado *in vivo* e *in vitro* que el agonista FTY720 ejerce un antagonismo funcional al estimular la translocación de S1P₃ desde la membrana hasta el núcleo. Se podría decir que la modulación farmacológica de los receptores S1P₃ podría ser beneficioso para aliviar la microangiopatía cardíaca en diabetes (Yin *et al.*, 2012).

Bajwa *et al.* (2012) ha demostrado que S1P cumple una función fundamental en la lesión por isquemia - reperusión de riñón (IRI). Los ratones deficientes en receptores S1P₃ se protegieron

de IRI. Este efecto protector se debió, por lo menos en parte a diferencias entre las células dendríticas deficientes de S1P₃. Se supone entonces que el tratamiento farmacológico es capaz de limitar la actividad S1P₃ o tratamientos con células dendríticas que carecen del receptor S1P₃ podría ayudar contra la progresión del IRI.

También diversos parámetros fisiológicos del sistema respiratorio se ven afectados por la actividad de S1P₃.

Recientemente se ha demostrado que la activación de la ruta S1P induce una hiperreactividad de las vías respiratorias generalizada *in vivo* e *in vitro* y esto es mediado por el receptor S1P₃. Entonces, el antagonismo de S1P₃, además o contextualmente a los efectos de cicatrización putativos anteriormente mencionados sobre fibrosis pulmonar, podría representar una nueva estrategia terapéutica destinada a bloquear la hiperreactividad de las vías respiratorias relacionadas con asma (Trifilieff y Fozard, 2012). También se ha mostrado que el S1P₃ está estrictamente implicado en la lesión pulmonar aguda en la que promueve la quimiotaxis y aumento del endotelio y permeabilidad epitelial (Uhlig y Yang, 2013). En la publicación de Chen *et al.*, (2008) se sugiere que el S1P que actúa a través de S1P₃, que aumenta la afluencia de calcio, y Rho-quinasa, activa la cPLA (2)alfa, y libera ácido araquidónico en células epiteliales del pulmón. Entonces, la comprensión de este mecanismo en las células epiteliales puede proporcionar objetivos potenciales para controlar procesos inflamatorios en el pulmón.

Los receptores S1P₃ cumplen una función importante en otras

enfermedades no inflamatorias. En el cáncer, se ha mostrado que la activación de S1P₃ promueve la invasión de células de cáncer de mama (Kim *et al.*, 2011) y este efecto se puede disminuir por un anticuerpo específico capaz de bloquear el receptor (Harris *et al.*, 2012). Se obtuvieron resultados similares en células de cáncer de tiroides (Balthasar *et al.*, 2006) y células de glioma (Young *et al.*, 2007), donde la activación S1P₃ mostró mejorar la migración e invasión celular. Yamashita (2006) también demostró que las señales mediadas por S1P₃ podrían ser cruciales en determinar la respuesta metastásica de células de cáncer gástrico a S1P.

En el ojo, teniendo en cuenta que el S1P está constitutivamente presente en el humor acuoso (Liliom *et al.*, 1998), y, además, que las células endoteliales de la malla trabecular, que expresan los receptores S1P₁ y S1P₃ (Mettu *et al.*, 2004), responden a estímulo de S1P que aumenta la resistencia de salida, la inhibición farmacológica de los receptores S1P₃ representa una estrategia terapéutica potencial en patologías de curación que implican alta presión intraocular, como hipertensión ocular, glaucoma, retinopatía glaucomatosa (Stamer *et al.*, 2009).

Antagonismo de S1P₃ en enfermedades del SNP

La inflamación de lesión de tejido se asocia con un aumento de la sensibilidad a los estímulos nocivos, lo que sugiere que podría haber una importante interacción entre las actividades de las células inmunitarias y las neuronas sensoriales activadas por estimulación nociva. Una exposición directa de las neuronas

sensoriales aisladas a S1P (junto con otras señales inflamatorias liberadas por las plaquetas o mastocitos) aumenta su potencial acción de disparo a través de la activación de los canales iónicos (Zhang *et al.*, 2006). En condiciones experimentales de

5 neuronas sensoriales aisladas, la expresión de los receptores S1P3 es la más alta en el grupo de receptores S1P. Además, el laboratorio de Kress ha demostrado que el receptor S1P3 se detectó en todas las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal de ratón y humana y que el S1P evoca la nocicepción significativa

10 a través de la activación dependiente de proteína G de una conductancia de cloruro excitatorio (Camprubí-Robles *et al.*, 2013). Teniendo en cuenta que las respuestas neuronales inducidas por S1P y el comportamiento de dolor espontáneo *in vivo* se redujeron fuertemente en ratones deficientes en S1P3, los

15 receptores S1P3 podrían representar importantes objetivos terapéuticos para el dolor post-traumático (Camprubí-Robles *et al.*, 2013).

Antagonismo de S1P3 en enfermedades del SNC

20 En el SNC, las neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células de microglia tienen la capacidad de producir y secretar S1P y expresar, con diferentes grados dependiendo del tipo de célula, receptores S1P₁₋₃ y S1P₅ (Anelli *et al.*, (Anelli *et al.*, 2005; Foster *et al.*, 2007). Con respecto al receptor S1P3, se ha

25 visto una alta expresión intrínseca tanto en astrocitos como neuronas (Foster *et al.*, 2007). Se describe que el S1P₃ induce la activación glial en condiciones pro-inflamatorias (Fisher *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2008) y aumenta la liberación de glutamato espontánea en las fibras musgosas del hipocampo (Kanno y

Nishizaki, 2011). En particular, las neuronas apoptóticas auto-inducen una sobreexpresión de la esfingosina-quinasa con una liberación adicional de S1P. Este proceso, elegantemente demostrado por Gude (Gude *et al.*, 2008) y definido como la señal de "ven y recógeme", tiene el propósito de quimio-atraer células microgliales y eliminar la neurona que muere. Adicionalmente, el S1P a través de una proteína G12/13, al remodelar el citoesqueleto de actina, puede inhibir la unión estrecha de astrocitos, les confiere movilidad, y creación de espacios a través del tejido cerebral (Rouach *et al.*, 2006). Entonces, la acción de S1P a astrocitos podría ayudar a las células microgliales activadas a un mejor movimiento en el cerebro y expresar de esta manera su función fagocítica. Los receptores S1P3 que se acoplan a la proteína G12/13, asociados a una alta expresión del receptor S1P3 en astrocitos y su función en la motilidad (Fischer *et al.*, 2011) lleva a la consideración de que el proceso descrito se podría realizar por una señalización activada con S1P₃. De forma interesante, las células microgliales, una vez activadas, mejoran su expresión de S1P₃ (Foster *et al.*, 2007). Con estas evidencias se planteó la hipótesis concebible de que la activación del sistema del receptor S1P3 está estrictamente involucrado en un estado neuroinflamatorio y la inhibición de S1P₃ podría haber limitado su desarrollo. La evidencia que apoya que el antagonismo de S1P₃ debe ser protector en la neuroinflamación fue dada a partir de un modelo de ratón de enfermedad de Sandhoff en la que la ablación del gen que codifica el receptor S1P3 limita fuertemente la proliferación astrogliar, la prolongación de la supervivencia y mejora la función motora de los ratones (Wu *et al.*, 2008).

En las enfermedades neurodegenerativas, la neuroinflamación puede desempeñar una función perjudicial clara durante la evolución patológica de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral
5 amiotrófica, Huntington y esclerosis múltiple (Bradl y Hohlfeld, 2003; Maragakis y Rothstein, 2006; Davies *et al.*, 2013). En la enfermedad de Alzheimer (AD) la acumulación de placas de beta-amiloide se ha asociado con el desarrollo de inflamación con la activación del sistema inmunitario del CNS (Meraz-Rios *et al.*,
10 2013). Un relevancia de la actividad de los receptores S1P y la modulación en AD también se muestra en Takasugi *et al.*, 2011 y en Takasugi *et al.*, 2013

TÉCNICA ANTERIOR

15 El documento EP81756 describe compuestos que son útiles para tratar inflamación.

Wang *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20(2), 493-498) describen compuestos que son inhibidores
20 de FFA2 útiles para el tratamiento de diabetes.

El documento WO2000026202 describe compuestos antiproliferativos que son útiles para el tratamiento de cáncer.

25 El documento WO2003063797 describe inhibidores del canal de potasio que son útiles para el tratamiento de arritmia.

El documento JP2002155065 describe compuestos que son útiles como insecticidas o miticidas.

El documento WO2001036415 describe compuestos que son útiles para controlar plagas en animales domésticos y ganado.

5 En los documentos WO2005075435, WO2007087066, WO2008141119, WO2008147797, WO2009006315, WO2009123896 y WO2010054138, Vertex describe compuestos como moduladores de CFTR para el tratamiento de fibrosis quística o como intermedios hacia dichos compuestos.

10 Ingyong Huaxue (1990), 7(6), 54-7 describe pesticidas y fungicidas.

Lo siguiente describe activadores de glucoquinasa útiles para el tratamiento de diabetes: Journal of Medicinal Chemistry
15 (2012), 55(3), 1318-1333; WO2009140624; US-20100063063; Journal of Medicinal Chemistry (2012), 55(16), 7021-7036; Medicinal Chemistry Letters (2013), 4(4), 414-418; US-20010039344; WO2001083465; WO2003095438; WO2004052869; WO2006058923; WO2007026761; WO2007041365; WO2008005914; WO2008078674;
20 WO2008119734; WO2009091014; US6610846; Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(9), 3618-3625; WO2002046173; US20070281942; US2010063063.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 Figura 1: Efecto neuroprotector de un compuesto de la invención sobre ratas lesionadas con ácido quisquálico. El Ejemplo 33 muestra fuertes efectos neuroprotectores en 30 y 60 mg/kg/día. Los conteos neurona positiva para ChAT de NMB de rata utilizando APERIO® (izquierda), el ejemplo 33 en dosis de 30 y 60

mg/kg se administró una vez al día p.o.; la dosis de 10 mg/kg se administró p.o. dos veces al día. En las microfotografías (panel derecho) un análisis cualitativo de ChAT se muestra en NBM de rata inyectada con ácido Quisquálico (QUIS) o Simulado (SHAM) tratado con vehículo o ejemplo 33 a 30 mg/kg p.o. * $P < 0,05$ frente a SHAM (prueba de Dunnet).

Figura 2: Efecto anti-neuroinflamatorio de un compuesto en ratas lesionadas con ácido quisquálico. El Ejemplo 33 tiene una fuerte actividad sobre la reactividad GFAP en 30 y 60 mg/Kg/día. A) efecto sobre células microgliales, análisis OX42; B) efecto sobre astrocitos, análisis de GFAP. Estas evidencias están de acuerdo con la bibliografía, en la que la expresión de S1P3 sobre microglia se considera baja y no relevante (S1P2 es predominante), mientras que el receptor parece estar altamente expresado en los astrocitos.

Figura 3: Efecto de un compuesto de la invención sobre ratas lesionadas con Abeta (25-35). Microscopio de Barrido (tinción GFAP) A) Ab (23-35) (hemisferio derecho) + Vehículo B) Ab (25-35) (hemisferio derecho) -ejemplo 33 a 30 mg/kg (hemisferio izquierdo se trató con Sham). C) el análisis cuantitativo de células positivas a GFAP por puntuación visual (* $p < 0,05$ vs grupo vehículo, Kruskal-Wallis).

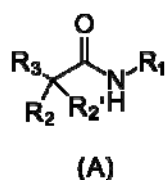
25

Figura 4: Efecto de un compuesto de la invención en la Prueba de Reconocimiento de Objeto en ratas lesionadas con ácido quisquálico. El tratamiento con el ejemplo 33 mejora significativamente las funciones cognitivas en ORT al medir la

memoria episódica en ratas lesionadas con ácido quiscuálico como se informa en la tabla de ANOVA (panel derecho). Tomar nota de la diferencia en el tiempo de exploración entre los objetos familiares y los nuevos (F = objeto familiar, N = objeto
5 novedoso).

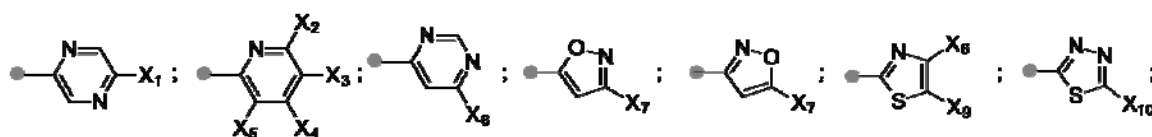
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto de esta invención (realización A), se proporcionan compuestos de la fórmula (A),



en donde

●-R₁ es



X₁, X₆, X₇, X₉ y X₁₀ son halógeno, alquilo lineal ramificado o
15 cíclico C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

X₂, X₃, X₄, X₅ y X₈, son hidrógeno, halógeno, alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 con la condición que por lo menos uno de X₂, X₃, X₄, y X₅ no es hidrógeno;

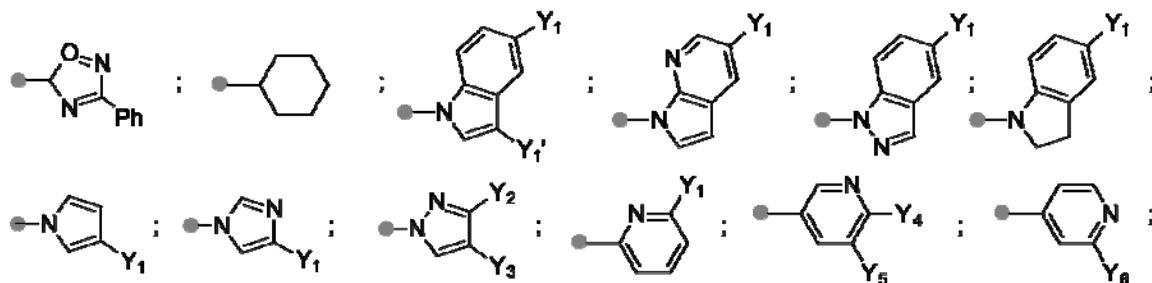
R₂ es un alquilo lineal ramificado o cíclico C₃-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo, con uno o más átomos de flúor o con trifluorometil-furanilo;

25 R₂' es hidrógeno, F, alquilo lineal o ramificado C₁-C₃

opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o R_2 y R_2' juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 ;

5 $\bullet-R_3$ es



Y_1 es halógeno;

Y_1' es alquilo lineal ramificado o cíclico C_1-C_3 opcionalmente

10 sustituido con uno o más átomos de flúor;

Y_2 es ciano o metoxifenilo, alquilo lineal ramificado o cíclico C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Y_3 es hidrógeno, halógeno o metoxifenilo;

Y_4 es hidrógeno, halógeno, N-metilpirazolilo o un alcoxi lineal
15 ramificado o cíclico C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

Y_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, o un alquilo lineal ramificado o cíclico C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 con la condición que por lo menos uno de Y_4 y Y_5 no es hidrógeno;

Y_6 es halógeno, alquilo lineal ramificado o cíclico C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o un alcoxi lineal ramificado o cíclico C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

25 enantiómeros, mezclas enantioméricamente enriquecidas, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Bajo un aspecto de la realización A (realización A1), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde el halógeno se selecciona de la lista de Cl, Br y F;

- 5 alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor se selecciona de la lista de metilo, trifluorometilo, *n*-propilo y *t*-butilo;
- alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor se selecciona de la
- 10 lista de metilo, trifluorometilo y *n*-propilo; alcoxi lineal ramificado o cíclico C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor se selecciona de la lista de metoxi y difluorometoxi;
- alquilo lineal ramificado o cíclico C₃-C₆ opcionalmente
- 15 sustituido con fenilo, con uno o más átomos de flúor o con trifluorometil-furanilo se selecciona de *n*-propilo, 3-fenil-*n*-propil *i*-propilo, *n*-butilo, ciclohexilo y (5-trifluorometil-furan-2il)-metilo;
- Cicloalquilo C₃-C₆ se selecciona de la lista de ciclobutilo y
- 20 ciclopentilo;

Bajo otro aspecto de la realización A (realización A2), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde halógeno se selecciona de la lista de Cl, Br y F;

- 25 alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor se selecciona de la lista de metilo, trifluorometilo y *t*-butilo; alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor se selecciona de la lista metilo y

trifluorometilo;

alcoxi lineal ramificado o cíclico C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor se selecciona de la lista de metoxi y difluorometoxi;

- 5 alquilo lineal ramificado o cíclico C₃-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo, con uno o más átomos de flúor o con trifluorometil-furanilo se selecciona de *n*-propilo, 3-fenil-*n*-propil *i*-propilo, *n*-butilo, ciclohexilo y (5-trifluorometil-furan-2il)-metilo;
- 10 Cicloalquilo C₃-C₆ se selecciona de la lista de ciclobutilo y ciclopentilo;

Bajo otro aspecto de la realización A (realización A3), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R₁ y R₃ son

- 15 como se describe bajo la realización A y en donde

X₁ es halógeno

X₂ es hidrógeno, halógeno o metilo

X₃ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo

X₄ es hidrógeno o metilo

- 20 X₅ es hidrógeno o halógeno

con la condición que por lo menos uno de X₂, X₃, X₄, y X₅ no es hidrógeno

X₆ es halógeno

X₇ es *t*-butilo o trifluorometilo, preferiblemente *t*-butilo

- 25 X₈ es hidrógeno, metilo o *t*-butilo

X₉ es halógeno

X₁₀ es *t*-butilo

R₂ es *n*-propilo, 3-fenil-*n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, ciclohexilo o (5-trifluorometil-furan-2il)-metilo

R_2' es hidrógeno, F, metilo

o R_2 y R_2' juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo ciclobutilo o ciclopentilo;

Y_1 es halógeno

5 Y_1' es metilo

Y_2 es metilo, *n*-propilo, ciano, trifluorometilo o 4-metoxifenilo

Y_3 es hidrógeno, halógeno, o 4-metoxifenilo

Y_4 es hidrógeno, halógeno, metoxi o 1-metil-pirazol-4-ilo

Y_5 es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo

10 con la condición que por lo menos uno de Y_4 y Y_5 no es hidrógeno
 Y_6 halógeno, metoxi o difluorometoxi

Bajo otro aspecto de la realización A (realización A4), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_1 y R_3 son

15 como se describe bajo la realización A y en donde

X_1 es Cl o Br

X_2 es hidrógeno, metilo, Br o F

X_3 es hidrógeno, Br, Cl, F, o trifluorometilo

X_4 es hidrógeno o metilo

20 X_5 es hidrógeno o F

con la condición que por lo menos uno de X_2 , X_3 , X_4 , y X_5 no es hidrógeno

X_6 es Cl

X_7 es *t*-butilo o trifluorometilo, preferiblemente *t*-butilo

25 X_8 es hidrógeno, metilo o *t*-butilo

X_9 es Br, Cl o F

X_{10} es *t*-butilo

R_2 es *n*-propilo, 3-fenil-*n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, ciclohexilo o (5-trifluorometil-furan-2il)-metilo;

R_2' es hidrógeno, F, metilo;

o R_2 y R_2' juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo ciclobutilo o ciclopentilo;

Y_1 es Br

5 Y_1' es metilo

Y_2 es metilo, *n*-propilo, ciano, trifluorometilo y 4-metoxifenilo

Y_3 es hidrógeno, Br, Cl, y 4-metoxifenilo

Y_4 es hidrógeno, Br, Cl, metoxi o 1-metil-pirazol-4-ilo

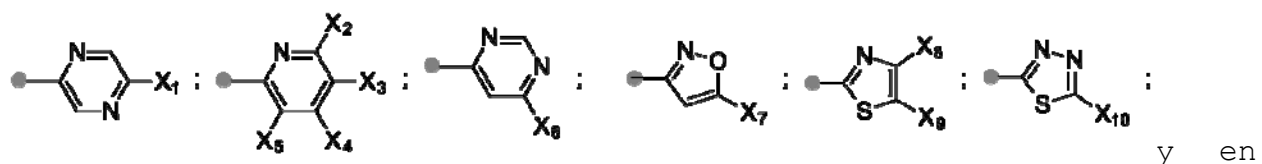
Y_5 es hidrógeno, Br, Cl, F, ciano o metilo

10 con la condición que por lo menos uno de Y_4 y Y_5 no es hidrógeno

Y_6 es Br, Cl, F, metoxi o difluorometoxi

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B1) se proporcionan compuestos de la fórmula

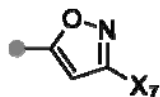
15 (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



donde R_2 , R_2' , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

20

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B2) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de

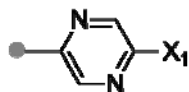


25 y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_7 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A,

A1, A2, A3 o A4

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B3) se proporcionan compuestos de la fórmula

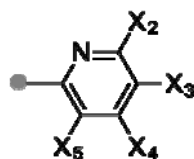
5 (A) en donde $\bullet$ -R₁ se selecciona de



y en donde R₂, R₂', R₃, X₁, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ y Y₆ son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

10

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B4) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet$ -R₁ se selecciona de



15 y en donde R₂, R₂', R₃, X₂, X₃, X₄, X₅, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ y Y₆ son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

Bajo un aspecto particular de las realizaciones B4 (realizaciones B4a), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde X₂ y X₄ son hidrógeno

y en donde R₁, R₂, R₂', R₃, X₃, X₅, Y₁, Y₁', Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ y Y₆ son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones B4.

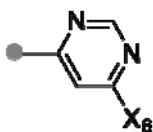
25

Bajo otro aspecto particular de las realizaciones B4

(realizaciones B4b), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde X_2 , X_4 y X_5 son hidrógeno y en donde R_1 , R_2 , R_2 , R_3 , X_3 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones B4.

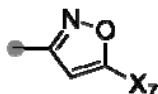
5

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B5) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



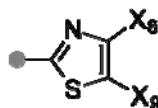
10 y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_6 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3
15 o A4 (realizaciones B6) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_7 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2,
20 A3 o A4

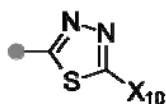
Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B7) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



25

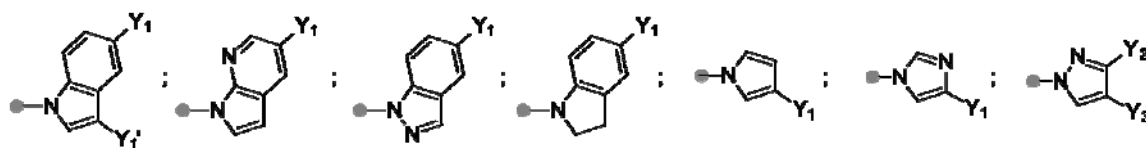
y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

5 Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (realizaciones B8) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



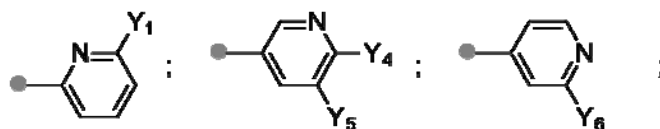
10 y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

15 Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C1) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



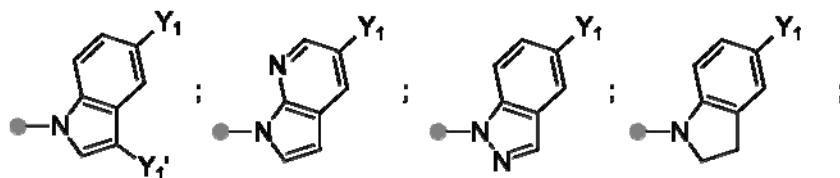
20 y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_2 , y Y_3 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

25 Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C2) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



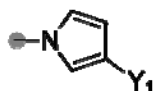
y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_4 , Y_5 , y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C₃) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_4 , Y_5 , y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

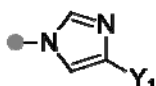
Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C₄) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} y Y_1 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5,

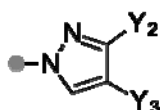
B6, B7 o B8

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones
5 C5) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



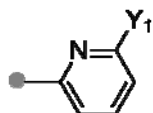
y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} y Y_1 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las
10 realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones
15 C6) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



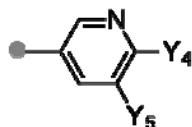
y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_2 y Y_3 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las
20 realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones
25 C7) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



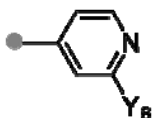
y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} y Y_1 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C8) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} y Y_4 y Y_5 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

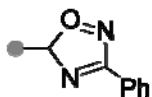
Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C9) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8 (realizaciones C₁₀) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$

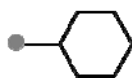
5 se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 y X_{10} son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8.

10

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 y B8 (realizaciones C₁₁) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



15

y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 y X_{10} son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7 o B8.

20

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀ y C₁₁ (realizaciones D1) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2 y R_2' no forma un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono al cual se adhieren.

25

y en donde R_1 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define

bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 o C11.

5 Bajo aspectos particulares de las realizaciones D1 (realizaciones D1a), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2' es hidrógeno y en donde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D1.

10 Bajo otros aspectos particulares de las realizaciones D1 (realizaciones D1b), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2' es F y en donde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D1.

15 Bajo otro aspecto particular de las realizaciones D1 (realizaciones D1c), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2' es diferente de hidrógeno o F y en donde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D.

20

 Bajo aspectos específicos de las realizaciones D1a, D1b y D1c (realizaciones D1d), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2 es n-propilo y en donde R_1 , R_2' , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D1a, D1b y D1c.

25

Bajo aspectos específicos de las realizaciones D1a, D1b y D1c (realizaciones D1e), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2 es *i*-propilo y en donde $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D1a, D1b y D1c.

Bajo aspectos específicos de las realizaciones D1a, D1b y D1c (realizaciones D1f), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2 es *n*-butilo y en donde $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D1a, D1b y D1c.

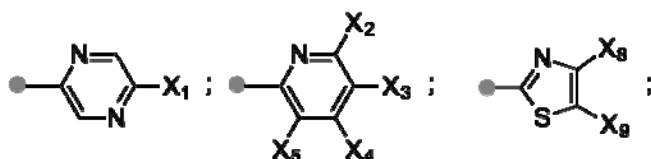
Bajo aspectos específicos de las realizaciones D1a, D1b y D1c (realizaciones D1f), se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2 es ciclohexilo y en donde $R_1, R_2', R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones D1a, D1b y D1c.

Bajo aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3, B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10 y C11 (realizaciones D2) se proporcionan compuestos de la fórmula (A) en donde R_2 y R_2' juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo cicloalquilo y en donde $R_1, R_3, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, Y_1, Y_1', Y_2, Y_3, Y_4, Y_5$ y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo las realizaciones A, A1, A2, A3, A4,, B1, B2, B3,

B4, B4a, B4b, B5, B6, B7, B8, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀ y C₁₁.

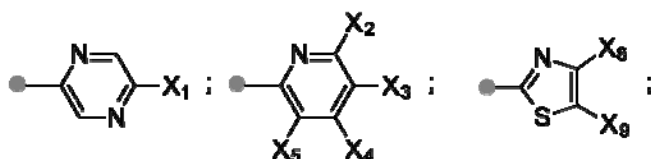
La combinación de cualquiera de las realizaciones anteriores
5 da lugar a una nueva realización bajo esta invención.

Por ejemplo, a partir de la combinación de realizaciones B3, B4 y B7 se proporcionan otros aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (Realizaciones E1) que son
10 compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización A, A1, A2, A3 o A4

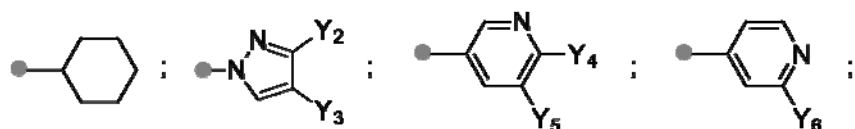
En forma similar, a partir de la combinación de realizaciones B3, B4a y B7, se proporcionan otros aspectos específicos de las realizaciones A, A1, A2, A3 o A4 (Realizaciones E1a) que son compuestos de la fórmula (A) en donde
20 $\bullet-R_1$ se selecciona de



X_2 y X_4 son hidrógeno;

y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_1 , X_3 , X_5 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son, según pueda ser el caso, como se define bajo la realización
25 A, A1, A2, A3 o A4

También, a partir de la combinación de realizaciones C₆, C₈, C₉ y C₁₁ se proporcionan otros aspectos específicos de las realizaciones A, A₁, A₂, A₃, A₄,, B₁, B₂, B₃, B₄, B_{4a}, B_{4b}, B₅,
 5 B₆, B₇ o B₈ (Realizaciones E₂) que son compuestos de la fórmula (A) en donde $\bullet$ -R₃ se selecciona de



y en donde R₁, R₂, R_{2'}, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ y Y₆ son, según pueda ser el caso, como se define
 10 bajo las realizaciones A, A₁, A₂, A₃, A₄,, B₁, B₂, B₃, B₄, B_{4a}, B_{4b}, B₅, B₆, B₇ o B₈.

Los Ejemplos 1-151 descritos adelante todos constituyen realizaciones individuales adicionales de esta invención, y
 15 cualquier lista que combine cualquiera de los ejemplos es aún otra realización adicional de esta invención.

Por ejemplo, en una realización adicional (realización F₁) se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de
 20 (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico;
 (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico;
 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-
 25 piridin-3-il) -pentanoico;
 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) -pentanoico;

- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) - pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) - pentanoico;
- 5 (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Metoxi-piridin-3-il) - pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Difluorometoxi-
- 10 piridin-4-il) -pentanoico;
- (5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) - pentanoico;
- 15 (5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico;
- (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico;
- (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -
- 20 pentanoico;
- (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) - pentanoico;
- 25 (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) - pentanoico;
- (5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) - pentanoico;
- (5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -

pentanoico;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -
pentanoico ;

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-
5 pirazol-1-il) -pentanoico;

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-
1-il) -pentanoico ;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-
hexanoico;

10 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-[4-metoxi-fenil]-3-
trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-metil-pirazol-
1-il) -pentanoico;

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-imidazol-1-il) -
15 pentanoico;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-
pirazol-1-il] -pentanoico;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-
1-il) -pentanoico;

20 (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Fluoro-6-(1-metil-1H-
pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico;

(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-
pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico;

2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-pirazin-2-il)3-metil-

25 butiramida;

N-(5-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-3-
metil- butiramida;

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2,2-diciclohexil -acetamida;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il) -

ciclobutanocarboxílico;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-
ciclobutanocarboxílico;

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-
5 3-il)- pentanoico;

(5-bromo-pirazin-2-il)amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) -
pentanoico;

(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) -
pentanoico;

10 (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-metil-piridin-
3-il) -pentanoico;

y (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Cloro-piridin-4-il)
-pentanoico

15 En forma similar, en una realización adicional (realización
F2) se proporciona un compuesto seleccionado de la lista de (3-
tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-
il)- pentanoico y (3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-
(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico

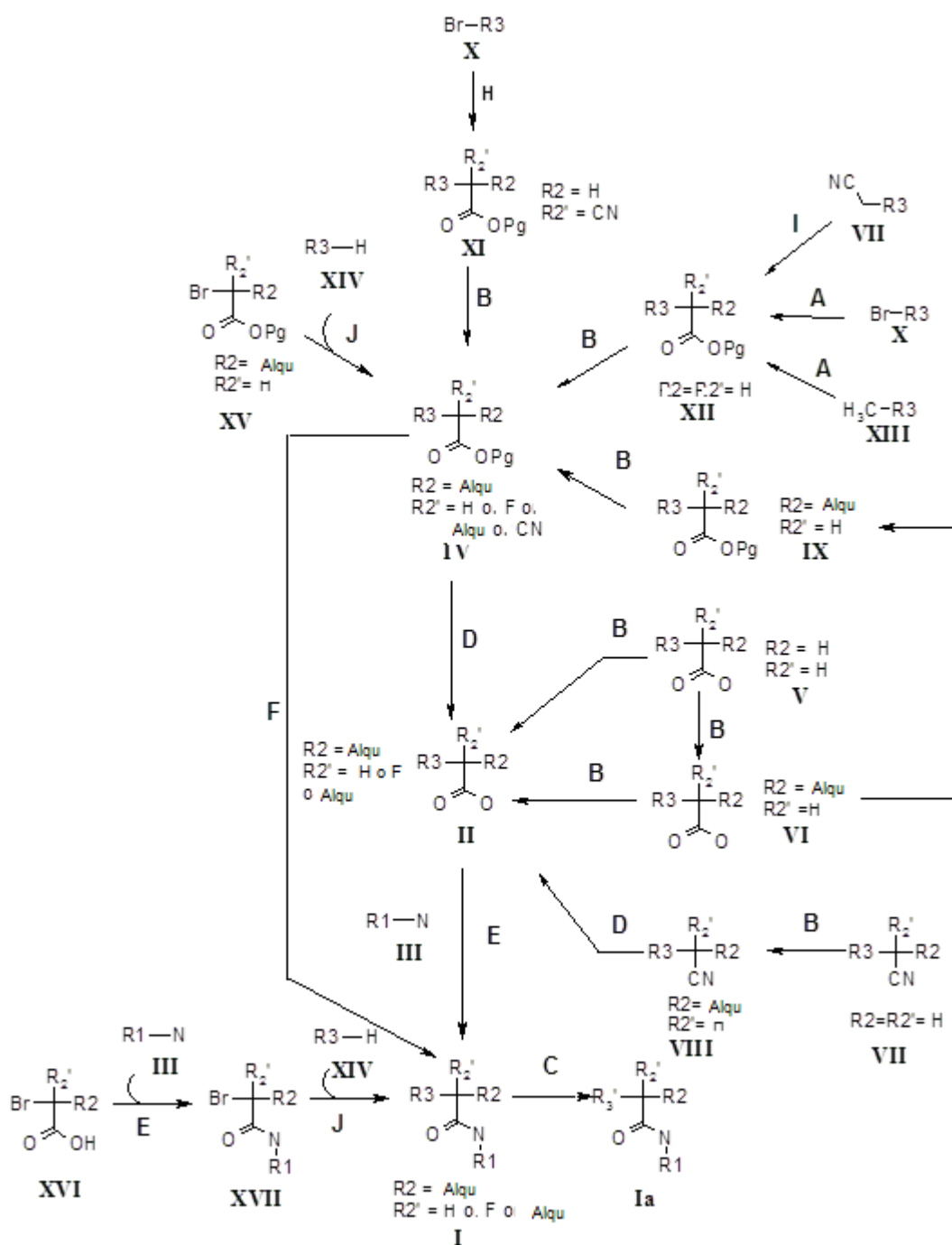
20

RUTA GENERAL PARA COMPUESTOS DE LA INVENCION

Dependiendo de la naturaleza exacta del compuesto, se pueden
obtener los compuestos de la invención bajo los Esquemas
generales 1-5.

25

Esquema 1



A: carboxilación o acoplamiento de Reformatsky-Negishi; **B:** alquilación; **C:** modificaciones varias sobre los compuestos
5 finales; **D:** hidrólisis; **E:** Acoplamiento de amida entre ácido y amina; **F:** Acoplamiento de amida entre éster y amina; **G:** esterificación; **H:** alquilación sobre compuestos de dicarbonilo; **I:** alcoholólisis; **J:** N-alquilación

10 Los compuestos con estructura general **I** se pueden preparar

como se muestra en el Esquema 1. La etapa clave de la síntesis es el acoplamiento entre ácidos de estructura general **II** y las aminas apropiadas de estructura general **III** utilizando agentes de acoplamiento conocidos en la bibliografía. Alternativamente, se pueden lograr amidas de estructura **I** directamente a partir de ésteres **IV** donde R2 es alquilo y R2' puede ser flúor o hidrógeno. Cuando los ácidos de estructura general **II** no están disponibles comercialmente, se pueden preparar de acuerdo con diferentes métodos.

La alquilación de ácido heteroarilacético disponible comercialmente de estructura general **V**, con el haloalcano apropiado, en presencia de una base fuerte tal como LiHMDS, n-butillitio, hidruro de sodio y otras conocidas en la bibliografía proporciona ácidos de estructura general **II**.

Cuando R2 y R2' son grupos alquilo diferentes, se pueden preparar ácidos de estructura general **II** en dos etapas. Los ácidos heteroaril acéticos de estructura general **V** se pueden alquilar para producir intermedios de estructura general **VI**, que se someten a una segunda alquilación para proveer ácidos de estructura general **II**.

Alternativamente se pueden alquilar heteroarilacetónitrilos disponibles comercialmente de estructura general **VII** lo que produce intermedios de estructura general **VIII** que se pueden hidrolizar a ácidos **II**.

Se pueden obtener ácidos de estructura general **II** a partir

de hidrólisis de ésteres de estructura general **IV** como se reporta en el Esquema 1 donde Pg puede ser un grupo metilo, etilo o *tert*-butilo. En el caso de que R2' sea un grupo ciano, la hidrólisis y mono-descarboxilación ocurren de forma simultánea.

5

Cuando los ésteres de estructura general **IV** no están disponibles comercialmente se pueden preparar siguiendo las diferentes rutas sintéticas mostradas en el Esquema 1.

10 Se pueden preparar ésteres de estructura general **IV** donde R2 es un grupo alquilo y R2' es flúor de ácidos **VI**, que se convierten a los ésteres **IX** correspondientes y finalmente se someten a fluoración en presencia de una base fuerte y una fuente electrófila de flúor como se reporta por Tengeiji *et al.*
 15 *Molecules* **2012**, 17, 7356-7378.

Se pueden preparar ésteres **IV** a partir de bromuros de heteroarilo de estructura **X** que se transforman en intermedios **XI** a través de reacción catalizada de paladio con malonitrilo por
 20 ejemplo véase Xiang Wang *et al. J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1643-1645. Se pueden alquilar derivados **XI** para producir ésteres **IV** donde R2' es un grupo ciano.

Se puede preparar éster **IV** directamente a partir de
 25 alquilación de ésteres heteroaril acéticos de estructura general **XII**.

Cuando los ésteres **XII** no están disponibles comercialmente, se pueden sintetizar con tres diferentes métodos: mediante

alcoholólisis de heteroaril acetonitrilos de estructura general **VII**, a través de acoplamiento de Negishi-Reformatsky entre bromuros de heteroarilo de estructura **X** y éster de tert- butilo de ácido bromoacético como se describe por Hartwig, J.F. *et al.* *JACS*, **2003**, 125, 11176-11177 o mediante carboxilación de grupo metilo de los compuestos de estructura general **XIII** en presencia de una base fuerte como LDA (véase W09815278).

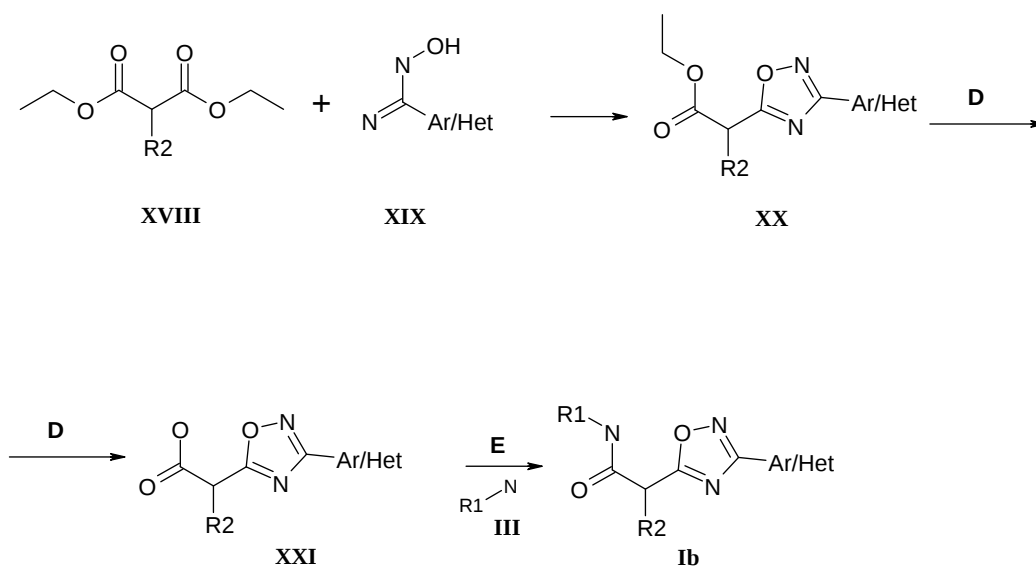
Se pueden preparar ésteres de estructura general **IV** a partir de N-alquilación de heterociclos que llevan nitrógeno **XIV** (pirazoles, pirrroles, indoles) con éster de ácido α -bromoalcanoico de estructura general **XV**.

Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de estructura general **I**, representados en el Esquema 1, consiste de acoplamiento entre la amina apropiada de estructura general **III** con α -bromoácido de estructura general **XVI** utilizando un agente de acoplamiento adecuado para producir el intermedio de estructura general **XVII**. La N-alquilación de heterociclos que llevan nitrógeno **XIV** (pirazoles, pirrroles, y indoles) con intermedios **XVII** ofrece compuestos de estructura general **I**.

Se pueden modificar adicionalmente los compuestos de estructura general **I** en derivados **Ia** cuando R3 contiene grupos que se pueden modificar en pocas etapas de síntesis. Por ejemplo, cuando R3 contiene un grupo metoxi se puede desmetilar y O-alquilar con diferentes grupos alquilo; o en presencia de grupo amino primario, éste se puede alquilar a la amina terciaria correspondiente, o se puede acilar con el ácido carboxílico

apropiado.

Esquema 2

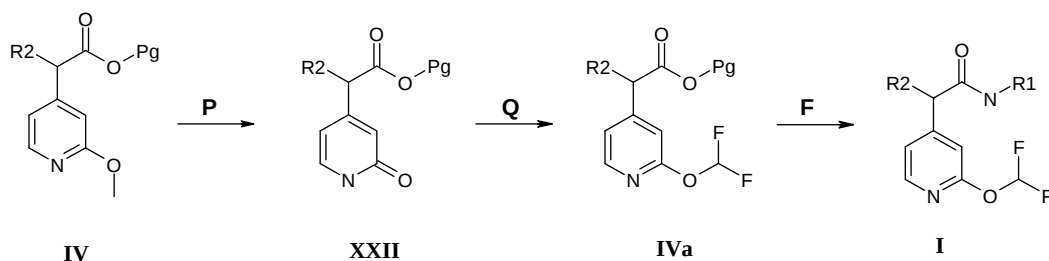


5

El Esquema 2 describe el método sintético para preparar compuestos de estructura general **Ib**, donde R3 es 1,2,4-oxadiazol sustituido en la posición 3 con un grupo arilo o heteroarilo. La condensación entre malonato de dietil alquilo **XVIII** y amidoxima **XIX** proporciona oxadiazol **XX**, que se puede hidrolizar al ácido correspondiente **XXI** y acoplar con la amina apropiada de estructura general **III** utilizando un agente de acoplamiento adecuado para producir compuestos de estructura general **Ib**.

15

Esquema 3

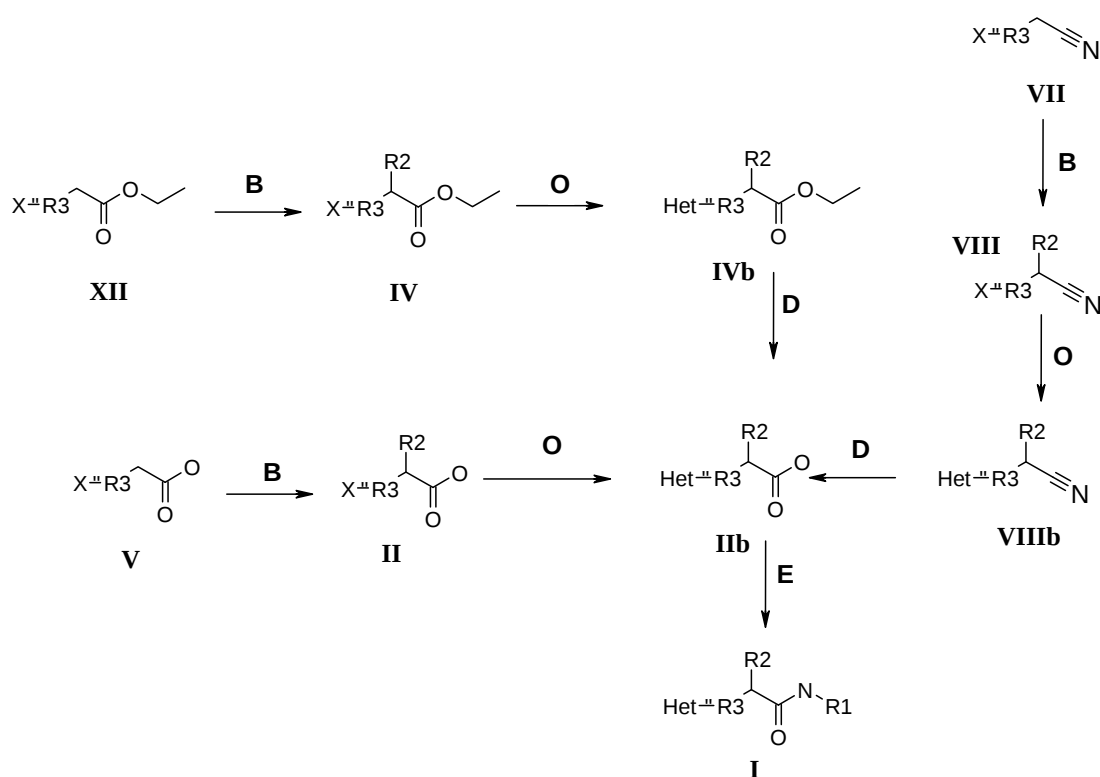


En el Esquema 4 se representa la síntesis para una

modificación de punto único de intermedios de estructura general **IV**, donde el grupo metoxi se reemplaza por la unidad estructural difluorometoxi. Los ésteres de metoxipiridina de estructura general **IV** se convierten en las piridonas correspondientes **XXII** seguidas por difluorometilación del oxígeno (Makoto *et al.* *Organic Letters*, **2006**, *8*, 3805-3808) para producir ésteres de estructura general **IVa**. El acoplamiento directo con las aminas apropiadas de estructura general **III** proporciona los compuestos finales **I**.

10

Esquema 4



El Esquema 4 representa métodos posibles para la síntesis de los compuestos de estructura general **I**, donde R^3 es un sistema bis-heteroarilo. Se puede aplicar esta síntesis sobre los intermedios de estructura general **XII**, **V** y **VII** que contienen un halógeno en el sistema R^3 . Se pueden obtener intermedios de

15

estructura general **II**, **IV**, **VIII** respectivamente a partir de los compuestos **V**, **XII** y **VII** como se describe en el Esquema 1. El acoplamiento Suzuki sobre **II**, **IV** y **VIII** proporciona compuestos de estructura general **IIb**, **IVb** y **VIIIb**. Se puede hidrolizar el
5 intermedio **IVb** y **VIIIb** para producir compuestos de estructura general **IIb** que se convierten en compuestos **I** al reaccionar con las aminas apropiadas de estructura general **III**, utilizando un agente de acoplamiento adecuado.

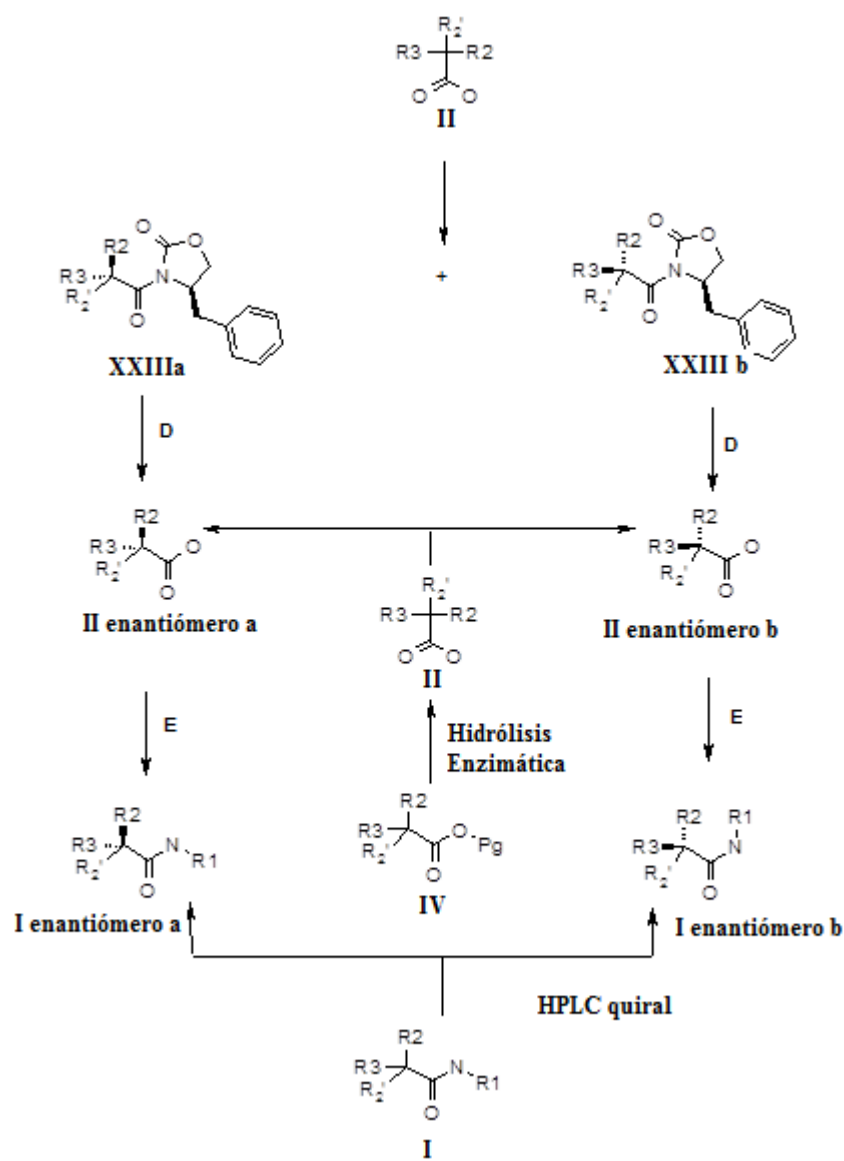
10 También se pueden obtener enantiómeros o composiciones enriquecidas enantioméricamente al utilizar materiales de partida ópticamente activos o mediante estrategias de resolución de enantiómeros.

15 Las estrategias de resolución de enantiómeros de los compuestos de estructura general **I** se presentan en el Esquema 5. Las mezclas racémicas de los compuestos **I** se pueden separar mediante HPLC preparativa quiral.

20 Alternativamente, se puede acoplar el ácido de estructura general **II** con auxiliares quirales tales como oxazolidinonas para producir diaestereoisómeros **XXIIIa** y **XXIIIb**. Los diaestereoisómeros resultantes se pueden separar e hidrolizar para producir los dos ácidos en forma enantioméricamente pura que
25 se puede acoplar con la amina apropiada de estructura general **III**, utilizando un agente de acoplamiento adecuado para producir compuestos de estructura general **I** as enantiómeros. Alternativamente se pueden resolver ácidos racémicos de estructura general **II** antes e acoplamiento de amida con métodos

convencionales tales como cristalización en presencia de una amina quiral, resolución enzimática, HPLC preparativo quiral.

Esquema 5



5

También se pueden obtener enantiómeros o composiciones enriquecidas enantioméricamente al utilizar materiales de partida ópticamente activos.

10

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Ensayo celular *in vitro* para actividad contra S1P

Se generaron células CHO-S1P3 R1 mediante transfección de forma estable de células CHO-K1 wt con pCDNA6.2/cLumioDEST-hS1P3 y se mantuvieron bajo selección de antibióticos con 6 µg/ml de blasticidina. También se generaron células CHO-S1P1 MG12 mediante transfección estable de células CHO-K1 wt y se seleccionaron con 1 mg/ml de higromicina.

Los compuestos se probaron sobre células CHO-S1P3 R1 por su capacidad para actuar como antagonistas del flujo de Ca intracelular inducido por esfingosina, que fue medido por el indicador de calcio fluorescente Fluo-4 AM sobre un instrumento FLIPR3 de Molecular Devices.

Las células se cultivaron como células 30K por pozo en una placa de 96 pozos (negra, fondo claro, recubierta con TC) en 100 µl de medio de cultivo. Después de 24 h de incubación las células se cargaron con 100 µL de HBSS que contenía regulador HEPES 20 mM, probenecid 5 mM, FLUO-04 AM 4 mM y ácido plurónico 0.02% y se mantuvieron a 37° C, CO₂ al 5% durante 30 minutos. Luego la solución de carga se lavó con regulador HBSS Hepes 20 mM.

Los compuestos se suministraron a las células como primera adición, a la concentración final de 10 µM para detección primaria y respuesta de concentración en 8 puntos (30 µM - 0.001 µM) con una concentración final de DMSO del 0.3%. La esfingosina se agregó como segunda adición a la concentración final igual a la EC₈₀. Las respuestas de calcio se leyeron en un lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR3; Molecular Devices) al excitar las células con un láser de iones de argón a 488 nm.

La emisión se registró al utilizar un filtro de espectro de banda (510 a 570 nm; pico de emisión de Fluo-4/Ca²⁺ = 516 nm).

5 También se evaluó la actividad del compuesto para la actividad sobre la ruta G α i tanto contra el receptor S1P1 como el receptor S1P3.

Los cambios en las concentraciones de cAMP intracelulares se midieron con un ensayo de HTRF® (cAMP Dynamic 2 Kit, Cisbio
10 Bioassays, Codolet, Francia), de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se descongelaron las células CHO-S1P1 MG12 o CHO-S1P3 R1 congeladas listas para uso, se resuspendieron en DPBS (Lonza, Basilea, Suiza) con IBMX 1 mM y se distribuyeron en microplacas
15 de bajo volumen de 384 pozos (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Alemania) como 10.000 células en 5 μ l por pozo. El tratamiento celular se realizó en regulador de ensayo que contenía PBS BSA al 0,2%. Las células se pre-incubaron durante 15
20 min a temperatura ambiente con 2,5 μ l de una solución del compuesto concentrado 4 veces, ya sea en una sola concentración o en una titulación de respuesta de concentración (0,6% de concentración final de DMSO). Posteriormente, se agregaron 2,5 μ l de una solución de esfingosina/forskolina en 4 veces las
25 respectivas concentraciones EC80 a cada pozo excepto para pozos de control positivo, donde sólo se agregó forskolina. Después de 45 min, se agregaron 5 μ l de los reactivos de detección HTRF® (criptato de anti-cAMP y cAMP-d2) a las células de acuerdo con las instrucciones del equipo. Después de 1 hora de incubación a

temperatura ambiente, la fluorescencia resuelta en tiempo se leyó con un lector de microplacas AnalystGT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.) con excitación a 337 nm, emisión a 665 nm y 620 nm (para señales de aceptores y donantes, respectivamente).

5

Ensayo fenotípico in vitro: ensayo de proliferación S1P en astrocitos corticales primarios

Se prepararon astrocitos corticales primarios a partir de neocorteza de rata de embriones E17 (Sprague-Dawley) mediante
 10 disociación enzimática. Las cortezas aisladas se desmenuzaron en pequeñas piezas con una cuchilla estéril, se lavaron tres veces con medio de disociación y se incubaron con tripsina (0,25%) en baño de agua a 37° C durante 10 minutos. El sedimento se colocó en FBS (10%) - que contiene medio MEM y se pipeteó para 20
 15 muestras; la suspensión celular se centrifugó a 1050 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente y el sedimento se resuspendió en medio de crecimiento (BME, FBS al 10%, glutamina 2 mM, piruvato 1 mM, penicilina/estreptomicina 1.000 U/ml). Las células se cultivaron en matraces de 75 cm² pre-recubiertos con poli-D-
 20 lisina (70K-150K kD), a 37° C, CO₂ al 5% y humedad al 95%. Se hicieron crecer los cultivos maduros hasta que los astrocitos habían alcanzado confluencia (12-15 días). Luego, los cultivos se colocaron en un agitador orbital y se agitaron (200 RPM) durante la noche a 37° C, CO₂ al 5% y humedad al 95%. Luego se retiró el
 25 medio y la capa de células que contiene la mayoría de los astrocitos se retiró mediante tratamiento con tripsina (0,25%) durante 15 minutos a 37° C. Adicionalmente +, después de bloquear la tripsina con MEM FBS al 10%, el medio se eliminó por centrifugación a 1200 RPM. Las células se cultivaron en placas de

96 pozos de fondo claro, pared negra (30K células/pozo) en FBS/BME al 10% (día 1). 24h más tarde, el día 2, el medio se reemplazó con suero libre de BME. En el día 3, las células se trataron con los antagonistas durante 1 hora antes de adición S1P (concentración final de S1P: 1 μ M). La concentración final de DMSO fue 0,1% v/v. En el día 5 (48h de estimulación S1P), las células se fijaron en paraformaldehído al 4%/ sacarosa al 4%, se permeabilizaron en Triton X-100 al 0,2%, y se bloquearon en BSA al 0,1%. El anticuerpo primario Rb-anti-Ki67 (1: 500, Abcam) se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente, seguido por el anticuerpo secundario conjugado Alexa Fluor 546. Las placas se adquirieron con BD Pathway 435 y la intensidad de la tinción nuclear de Ki67 se mide con el software BD Attovision. La proliferación se expresó como porcentaje de núcleos positivos a Ki67 por núcleos totales.

Ensayos de Neurodegeneración, neuroinflamación y comportamiento *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la invención sobre la neurodegeneración y neuroinflamación se puede evaluar con dos enfoques metodológicos diferentes destinados para reproducir algunas de las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer:

- 1) el ataque excitotóxico (ácido quisquálico - QUIS) en el Núcleo Magnocelular Basalis (NBM), caracterizado por la neurodegeneración severa de neuronas colinérgicas junto con neuroinflamación significativa.

2) la inyección de péptido β -amiloide 25-35 (A β 25-35) en NBM de ratas, induce una reacción significativa glía alrededor de los depósitos de A β 25-35 con modesta toxicidad sobre las neuronas colinérgicas.

5

Las lecturas se basan en el análisis de inmunoquímico y son: conteo de neuronas colinérgicas (positivas a ChAT), astrocitos (positivos a GFAP) y microglía (positiva a OX-42 o Iba-1). El análisis se realiza mediante dos métodos diferentes, la
10 puntuación visual (ciego) y la plataforma digital APERIO®.

Los animales tratados con QUIS también se pueden someter a la Prueba de Reconocimiento de Objetos (ORT, que mide la memoria episódica) u otras pruebas de comportamiento para medir la mejora
15 de las funciones cognitivas luego de tratamiento con un compuesto de la invención.

Animales

Se utilizaron ratas Wistar machos de tres meses de edad
20 (Harlan, Milán, Italia) con un peso de 230-250 g. Las ratas fueron alojadas en jaulas macrolon con comida y agua a voluntad y se mantuvieron en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad a temperatura ambiente 23° C (RT). Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices del Consejo de la Comunidad Europea
25 para la Experimentación con Animales (86/609/CEE). Se hicieron esfuerzos para minimizar el número de animales utilizados y su sufrimiento.

Inyecciones de ácido quiscuálico y péptidos ABeta (25-35) en

el núcleo basal y tratamiento de fármaco

El ácido quiscuálico (Sigma Chemical Co., Milán, Italia; disuelto en regulador fosfato a la concentración de 0,12 M volumen de 0,5 µl) o 10 ug de péptido ABeta (25-35) (Bachem) disuelto en PBS a la concentración de 10 µg/µl y agregado a 37° C durante 2 h antes de que se inyecte un volumen de inyección de 1 µl por medio de una microjeringa Hamilton en el NBM derecho bajo anestesia de hidrato de cloral en las siguientes coordenadas estereotáxicas: AP = - 0,2, L = -2,8 desde el bregma y H = 7 desde la duramadre (Paxinos y Watson, 1982, Casamenti *et al.*, 1998). Se inyectaron NBM controlaterales con solución de PBS. El estudio se realizó durante 7 días después de cirugía. Se administraron por vía oral (ip) las ratas con un compuesto de la invención o vehículos con dos administraciones, 24 h y 1 h antes de cirugía y una vez al día durante 7 días después de lesión. La última administración se realizó 1 h antes del sacrificio.

Prueba de reconocimiento de objetos

El reconocimiento de objetos se evaluó de acuerdo con Ennaceur y Delacour (1988) y Scali *et al.*, (1997). Brevemente, las ratas se colocaron en una arena de cloruro de polivinilo gris (60 × 60 × 40h cm) iluminada por una lámpara de 50 W suspendida 50 cm por encima de la arena. Los objetos a ser discriminados fueron prismas, pirámides y cilindros elaborados de plástico. El día anterior a la prueba, se les permitió a las ratas explorar la arena durante 2 min. En el día de la prueba, en el protocolo de escopolamina, se llevó a cabo una sesión de 2 ensayos separados por un intervalo entre ensayos de 240 min. En el primer ensayo (prueba de adquisición, T1) se presentaron dos objetos idénticos

en dos esquinas opuestas de la arena. Las ratas se dejaron en la arena hasta que se alcanzó el criterio de 20 s de exploración total de los objetos. La exploración se definió como la dirección de la nariz a una distancia <2 cm al objeto y/o tocarlo con la nariz. Durante el segundo ensayo (ensayo de retención, T2) uno de los objetos presentados en T1 se reemplazó por un nuevo objeto (de forma diferente) y las ratas se dejaron en la arena durante 5 min. Los tiempos que pasaron explorando el objeto familiar (F) y el nuevo objeto (N) se registraron por separado y se tomó la diferencia entre los dos tiempos de exploración. De una rata a la siguiente, se tuvo cuidado de evitar el objeto y lugar de preferencia al cambiar al azar el papel de los objetos (objeto familiar o nuevo) y su posición en las dos esquinas opuestas de la caja durante el T2. Adicionalmente, con el fin de evitar estímulos olfativos de los objetos que se van a discriminar se limpiaron cuidadosamente. En el procedimiento de retardo de tiempo, el T2 se realizó 24 h después de T1 cuando un decaimiento espontáneo de la memoria estuvo presente en las ratas de control. Las administraciones de fármaco se llevaron a cabo 30 minutos antes de la prueba de adquisición T1.

Inmunohistoquímica

Bajo anestesia profunda de hidrato de cloral, las ratas se perfundieron transcardialmente con solución de paraformaldehído enfriada con hielo (4% en regulador de fosfato, pH 7,4). Los cerebros se fijaron posteriormente durante 4 h y se crioprotegieron en solución de sacarosa al 18% durante por lo menos 48 h. Los cerebros se cortaron en un criostato a través del área inyectada en secciones coronales de grosor de 30 μ m y se

colocaron en una solución de anti-congelador (solución salina regulada con fosfato que contiene etilenglicol al 30% y glicerol al 30%) y se almacenaron a -20° C hasta que se utilizaron para inmunohistoquímica, de acuerdo con el siguiente programa.

5

Día 1 El ChAT (marcador de neuronas colinérgicas, antisuero de cabra, Millipore, 1: 200), se utilizó como marcador de neurodegeneración y el GFAP (marcador de astrocitos, anticuerpo policlonal de conejo DAKO, 1: 1000) e Iba-1 (marcador de la
10 microglia, anticuerpo de conejo, Wako, 1 1: 500) o OX-42 (CD11b/c, marcador de microglia activada, anticuerpo de ratón, BD Biosciences Pharmingen, 1: 400) como marcadores de neuroinflamación de astrocitos y microglia, respectivamente.

15 Anticuerpos secundarios: IgG: biotinilado (Vector Laboratories, Burlingame, CA), diluido 1: 1000.

Procedimiento inmunohistoquímico

Las rodajas se procesaron como secciones libres de
20 flotación, brevemente, se agregó el anticuerpo primario a la dilución apropiada (en regulador de bloqueo: PBST con BSA al 0,5%) y se dejó durante la noche bajo agitación suave a temperatura ambiente. Luego el anticuerpo biotinilado secundario correspondiente (en regulador de bloqueo: PBST con BSA aql 0,1%)
25 se agregó a las rodajas y se dejó 90 minutos a temperatura ambiente, con agitación suave, y luego se retiró y se lavó con PBS. El anticuerpo unido se visualizó al utilizar el equipo Vectastain ABC (Vector Laboratories, Burlingame, CA) con DAB (Vector Laboratories, Burlingame, CA) como cromógeno. Las

secciones se montaron, a contratinción con Ematossilin (Carlo Erba Reagents, Italia), se deshidrataron y se cubrieron con portaobjetos con medio de montaje (Leica).

5 **Cuantificación de marcador inmunohistoquímico**

Todos los marcadores inmunohistoquímicos se cuantificaron en el área de NMB por la plataforma de patología digital Aperio®; en pocas palabras, 4-6 portaobjetos por animal se digitalizaron utilizando el escáner sondascopio CS (Aperio®), luego las áreas de NMB derecha e izquierda se identificaron manualmente para cada portaobjeto creando una Región de Interés (ROI), donde las macros específicas de análisis se aplicaron para cuantificar la señal. Cada cuerpo estriado derecho (inyectado con AAV9-EX1-acGFP-Q138) se comparó con su contralateral (izquierdo) (inyectado con AAV9-EX1-acGFP-P17). Los datos de cada portaobjeto se promediaron sobre una base por animal y los valores resultantes se utilizaron para análisis estadístico.

El ChAT se cuantificó como el número de células por área, como una única población de células. Se evaluaron el GFAP y Iba-1 como conteos de píxeles positivos por área en la Región de Interés (ROI).

FORMULACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Los compuestos bajo la fórmula (A) se formulan preferiblemente en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente o similares. En general, es preferible administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero ciertas formulaciones se puede administrar a

través de una ruta parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, supositorio, nasal u otra ruta.

Un experto común en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar
5 numerosas formulaciones para una ruta de administración particular sin hacer las composiciones de la presente invención inestables o comprometer su actividad terapéutica.

En particular, la modificación de los presentes compuestos
10 para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede realizar fácilmente por modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.) que son bien conocidas dentro del ámbito común en la técnica. También está bien dentro de la experticia del experto común modificar la ruta de
15 administración y régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de manejar la farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

20 En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, se prefiere la forma de profármaco de los compuestos, que incluyen especialmente éster y derivados de éter, así como diversas formas de sal de los presentes compuestos.

25 Un experto ordinario en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente los presentes compuestos a formas de profármaco para facilitar el suministro de compuestos activos a un sitio objetivo dentro del organismo anfitrión o paciente.

El experto común también aprovechará los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas de profármaco, en su caso, en el suministro de los presentes compuestos a un sitio objetivo dentro del organismo anfitrión o paciente para maximizar el efecto deseado del compuesto.

Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para aquellos expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975.

La composición o formulación que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad de compuesto activo en una cantidad efectiva para aliviar los síntomas del sujeto que se está tratando.

Mientras que los niveles de dosificación humanos tienen que aún ser optimizados para los compuestos de la invención, en general, una dosis diaria es de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal.

La cantidad de compuesto activo administrado, por supuesto, será dependiente del estado del sujeto y enfermedad que se está tratando, la gravedad de la aflicción, la forma y programa de administración y el juicio del médico prescriptor.

Para los propósitos de la presente invención, una cantidad efectiva profiláctica o preventiva de las composiciones de

acuerdo con la presente invención (es decir, una cantidad que reduce sustancialmente el riesgo de que un paciente ya sea sucumba a un estado de enfermedad o afección o que empeorará el estado de enfermedad o afección) cae dentro del mismo rango de
5 concentración tal como se estableció anteriormente para cantidades terapéuticamente efectivas y es usualmente la misma que una cantidad terapéuticamente efectiva.

En algunas realizaciones de la presente invención, uno o más
10 compuestos de fórmula (A) se administran en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos. La frase "en combinación", como se utiliza aquí, se refiere a agentes que se administran simultáneamente a un sujeto. Se apreciará que se consideran dos o más agentes para que sean administrados "en
15 combinación" cada vez que un sujeto se expone simultáneamente a ambos (o más) de los agentes.

Cada uno de los dos o más agentes se puede administrar de acuerdo con un programa diferente; no se requiere que las dosis
20 individuales de diferentes agentes sean administradas al mismo tiempo, o en la misma composición. Más bien, siempre que ambos (o más) agentes permanezcan en el cuerpo del sujeto, se consideran para ser administrados "en combinación".

25 EJEMPLOS

Sección experimental

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron comercialmente. Las soluciones líquidas sensibles a aire y humedad se transfirieron mediante una jeringa. El curso de las

reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) y/o espectrometría de masa- cromatografía líquida (HPLC-MS o UPLC-
 Ms). El análisis de TLC se realizó sobre sílice (Merck 60 F254) y los puntos se revelaron mediante visualización UV a 254 nm y
 5 teñido con KMnO_4 o ninhidrina.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron utilizando cartuchos de sílice Isolute Flash Si o sílice (Merck 60) o con instrumentos de purificación de
 10 cromatografía flash (Biotage). Las purezas de los compuestos fueron superiores al 90%.

Todos los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron utilizando un Sistema Bruker Avance 400 AV (400,13
 15 MHz para ^1H) equipado con una sonda BBI.

Abreviaturas

THF: Tetrahidrofurano
 NH_4Cl : Cloruro de amonio
 20 AcOEt: Acetato de etilo
 Na_2SO_4 : Sulfato de sodio
 HCl: Ácido clorhídrico
 DMF: N,N-dimetilformamida
 NaH: Hidruro de sodio
 25 H_2O : Agua
 DCM: diclorometano
 NaOH: hidróxido de sodio
 K_2CO_3 : carbonato de potasio
 NaHCO_3 : hidrógeno carbonato de sodio

MeOH: metanol

EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DCE: 1, 2-dicloroetano

5 DIPEA: N,N-diisopropil-N-etilamina

NaCl: cloruro de sodio

K₃PO₄: Fostato de tripotasio

Pd₂ (dba)₃: Tris(dibencilideneacetona) dipaladio (0)

Qphos: 1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)

10 ferroceno

T₃P: Anhídrido Propilfosfónico

EtOH: etanol

Cs₂CO₃: Carbonato de cesio

LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida litio

15 H₂SO₄: Ácido sulfúrico

LDA: diisopropilamida Litio

cHex: ciclohexano

NH₄OH: hidróxido de amonio

H₂: hidrógeno

20 Pd/C: paladio sobre carbono activado

CDI: 1,1'-Carbonildiimidazole

CH₃CN: Acetonitrilo

Métodos Analíticos

25 **Método c:** Se realizan HPLC-MS utilizando un módulo de separación Waters 2795 equipado con un Waters Micromass ZQ (ionización ES) y Waters PDA 2996, utilizando una columna X-Bridge C₁₈ 3.5 µm 2.10 x 50 mm. Gradiente: amoníaco al 0,1%/agua y acetonitrilo con gradiente 85/15 a 5/95 flujo 0.8 ml/min

durante 5/10 minutos. Temperatura: 40° C. Detención UV en 215 y 254 nm. ESI+ detención en el rango 80-1000 m/z.

Método d: Se realizan UPLC -MS analíticos utilizando un Acquity Waters UPLC equipado con un Waters SQD (ionización ES) y detector Waters Acquity PDA, utilizando una columna BEH C₁₈ 1,7 µm, 2,1 x 5.00. Temperatura: 40° C. Detención UV en 215 y 254 nm. ESI+ detención en el rango 80-1000 m/z Gradiente bicarbonato de amonio al 0,1% /agua y acetonitrilo con un gradiente 95/5 a 15/85 flujo: 0.8 ml/min durante 4 min.

Método e: Se realizan UPLC- MS analíticos utilizando un Acquity Waters UPLC equipado con un Waters SQD (ionización ES) y detector Waters Acquity PDA, utilizando una columna BEH C₁₈ 1,7 µm, 2,1 x 5.00. Temperatura: 40° C. Detención UV en 215 y 254 nm. ESI+ detención en el rango 80-1000 m/z. Gradiente ácido fórmico al 0,04% /agua al 95% /acetonitrilo al 5% y CH₃CN con un gradiente 95/5 a 0/100 flujo: 0.8 ml/min durante 4 minutos.

Método f: Se realizan UPLC- MS analíticos utilizando un Acquity Waters UPLC equipado con un Waters SQD (ionización ES) y detector Waters Acquity PDA, utilizando una columna BEH C₁₈ 1,7 µm, 2,1 x 5.00. Temperatura: 40° C. Detención UV en 215 y 254 nm. ESI+ detención en el rango 80-1000 m/z. Gradiente ácido fórmico al 0,1% /agua y ácido fórmico al 0,1% / CH₃CN con un gradiente 95/5 a 5/95 flujo: 0.6 ml/min durante 3 minutos.

Método de HPLC Preparativa

Método a: Se realiza HPLC preparativa utilizando un sistema

Waters 2767 con una bomba Waters 2525 de Módulo de gradiente binario y acoplado a un Waters Micromass ZQ 25 (ES) o Waters 2487 DAD, utilizando una X-Bridge C₁₈ 5 µm 19 x 150. Gradiente amoniaco al 0,1%/agua y metanol flujo: 17 ml/min.

5

Método b: Se realiza HPLC preparativa utilizando un sistema Waters 2767 con una bomba Waters 2525 de Módulo de gradiente binario y acoplado a un Waters MS3100 SQ o Waters 2487 DAD, utilizando una X-Bridge C₁₈ 5 µm 19 x 150. Gradiente ácido fórmico al 0,1%/agua y ácido fórmico al 0,1%/ metanol flujo: 17 ml/min.

Procedimientos sintéticos generales

Procedimiento general A1 para carboxilación

15 A una solución de N,N-diisopropilamina (2.1 eq) en THF anhidro (0.4 mL*mmol) enfriada a -78° C, se agrega una solución de n-butilitio (2.5 M en hexano, 2 eq) en forma de gotas bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agita a -78° C durante una hora y luego se agrega la metilpiridina deseada (1 eq). La mezcla
20 de reacción se agita a -78° C durante una hora y se agrega una solución de carbonato de dietilo (1.2 eq) en THF (0.3 mL*mmol). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en agitación durante la noche. La mezcla se detiene con H₂O y se extrae dos veces con AcOEt. La capa orgánica se
25 recolecta, se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general A2 para acoplamiento de Reformatsky-Negishi

Para preparar el reactivo de Reformatsky, polvo de zinc (1.2 eq) se suspende en THF anhidro bajo N_2 y se agrega en forma de gotas cloruro de trimetilsililo 0.1 eq y la suspensión resultante se somete a reflujo durante 1h. Luego se agrega en forma de gotas éster de tert- butilo de ácido bromoacético (1.2 eq) y la mezcla de reacción resultante se somete a reflujo durante 2 h. El reactivo de Reformatsky resultante se agrega a una suspensión desgasificada de compuesto Bromo-arilo o heteroarilo (1 eq), Q-phos (0.05 eq) y fuente de Paladio (0.05 eq.) en THF anhidro. La mezcla de reacción resultante se calienta a 75° C durante la noche. La reacción se trató finalmente agregando una solución saturada de NH_4Cl y $AcOEt$. La capa acuosa se extrae de nuevo con $AcOEt$ y las capas orgánicas resultantes se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general B1 para la alquilación de ácido:

A una solución de ácido heteroaril-acético (1 eq) en THF anhidro enfriado a -78° C, se agrega una solución de LiHMDS (1M 2.2 eq) en THF. La mezcla resultante se agita a -78° C durante 1 hora. Luego se agrega 1-yodopropano (1.1 eq) en forma de porciones y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con H_2O y se extrae con $AcOEt$. La capa acuosa se separa; la solución se acidifica a pH 3 con HCl 6N y se extrae con $AcOEt$ tres veces. Las fases orgánicas se recolectan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión

reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general B2 para alquilación - ciclización

5 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de etilo (1 eq) se disuelve en DMF (5 mL*mmol); se agregan éter 18-corona-6 (0.05 eq) y dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (2.5 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos; se agrega en forma de gotas dibromo alcano (1.1 eq) y la reacción se agita a
10 temperatura ambiente durante 5h. Se agrega solución al 15% de NaOH en H₂O (1.5 mL *mmol) y la mezcla se agita durante 16h a temperatura ambiente. Se agrega H₂O y el pH se ajusta a 3 con HCl 6N. La solución acuosa se extrae con DCM; las fases orgánicas se recolectan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El
15 producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice

Procedimiento general B3 para alquilación

Una solución de ácido (1 eq) en THF seco (1.4 mL*mmol) se
20 agrega en forma de gotas a una solución de n-Butyllitio 1.6 M en n-hexano (2.2 eq) en THF (0.3 mL*mmol) a -78° C. La reacción se agita a -78° C en atmósfera inerte durante 2h; luego se agrega en forma de gotas una solución de haloalcano (1.1 eq) en THF (0.6 mL*mmol). La solución se deja calentar hasta temperatura ambiente
25 y se agita durante 16h. Se agrega cuidadosamente H₂O y la mezcla se diluye con AcOEt. La fase acuosa se recolecta, se acidifica a pH=1 con HCl 6N y se extrae con AcOEt; la capa orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora bajo vacío.

Procedimiento general B4 para inserción de fluoro

Una solución de LiHMDS 1M en THF (1.1 eq) se diluye con THF (4.0 mL*mmol) y se enfría a -78° C; se agrega en forma de gotas una solución de éster de etilo (1.0 eq) en el mismo disolvente (2.0 mL*mmol). La mezcla se agita a 0° C durante 30 minutos y luego se enfría a -78° C de nuevo. Se agrega en forma de gotas una solución en THF (4.0 mL*mmol) de N-fluorobenceno sulfonimida (1.3 eq); la mezcla luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La reacción se detiene con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. La capa orgánica se recolecta y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

15

Procedimiento general B5 para alquilación de ac y éster

Éster de etilo de ácido heteroaril acético (1 eq) se disuelve en DMF (2 mL* mmol), se agregan carbonato de cesio (1.2 eq) y yodoalcano (1.1 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega H₂O y el crudo se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

20

Procedimiento general C₁ para alquilación de fenol

25

A una suspensión del fenol deseado (1 eq) y K₂CO₃ (2 eq) en DMF, se agrega el bromuro de alquilo deseado (4 eq) y la mezcla se calienta a 70° C durante 18 horas. Se agrega H₂O y la mezcla se extrae con AcOEt. La fase orgánica se recolecta y se concentra

bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general D1 para hidrólisis de ácido

5 Una solución del éster deseado en HCl concentrado (0.37 mmol/mL) se agita a 100° C durante dos horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general D2 para hidrólisis de ácido

10 A una solución de éster de tert- butilo (1 eq) en DCM (10 mL* mmol), se agrega ácido trifluoroacético (1 mL*mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla se concentra bajo presión reducida, luego se diluye con
15 DCM y se extrae con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa, se acidifica a pH 3 con HCl 1N y se extrae con DCM. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento general D3 para hidrólisis básica

20 A una solución de éster (1 eq) en MeOH (7.5mL*mmol), se agrega una solución de NaOH 2N (7.5mL*mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida, el residuo se suspende en H₂O y la mezcla
25 se acidifica con HCl 1N a pH 3. La fase acuosa se extrae con DCM y la capa orgánica se recolecta y se seca sobre Na₂SO₄. Se obtiene el compuesto del título sin purificación adicional.

Procedimiento general E1 para el acoplamiento de amida con

cloruro de tionilo:

A una solución de ácido carboxílico (1 eq) en 1,2-dicloroetano (4.3mL*mmol) se agregan cloruro de tionilo (1.2 eq) y cantidad catalítica de DMF y la mezcla se agita a 60° C durante 5 4 horas. Luego la mezcla se deja enfriar por debajo de temperatura ambiente y se agregan la amina deseada (1.2 eq) y DIPEA (3 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche luego se lava con solución de NaHCO₃ saturada, la capa orgánica se recolecta y el disolvente se elimina bajo presión 10 reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general E2 para acoplamiento de amida con EDC y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

15 A una solución de ácido (1 eq) en DMF (3 mL*mmol),) se agregan amina (1.1 eq), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.36 eq) y EDC (1.5 eq. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. se agrega solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se 20 lavan con solución de NaCl saturada, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general E3 para el acoplamiento de amida con 25 N-bromosuccinimida trifenilfosfina:

A una solución de trifenilfosfina (1.6 eq) en DCM (1ml*mmol de ácido carboxílico) enfriada a 0° C, se agrega N-bromosuccinimida (1.6 eq) y la mezcla se deja a 0° C durante 30 minutos. Se agrega el ácido carboxílico deseado (1 eq) y la

reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego en agitación durante 45 minutos. Se agrega amina (2.5 eq) y la mezcla se deja en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava con solución de HCl 1N y solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se recolecta y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general E4 para el acoplamiento de amida con

10 T3P

A una solución de ácido carboxílico (1 eq) y amina (1 eq) en AcOEt, se agrega DIPEA (2 eq) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega solución al 50% de T3P en AcOEt (1.5 eq) y la reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Se agrega solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general F1 para acoplamiento de amida de éster

20 A una solución de ácido (1 eq 0.12 g, 0.47 mmol) en DMF (3 mL*mmol), se agregan amina (1.1 eq), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.36 eq) y EDC (1.5 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se agrega solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de NaCl saturada, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general I para alcoholisis de nitrilo

A una solución de EtOH (2 mL*mmol de nitrilo) se agrega en forma de gotas H₂SO₄ concentrado (0.76 mL*mmol de nitrilo) y se agrega en forma de porción el nitrilo deseado (1 eq). La solución se agita a 100° C durante tres horas. La mezcla se agrega en forma de gotas a una solución de NaHCO₃ (3.00 g*mmol de nitrilo) en H₂O (7.5 mL*mmol de nitrilo) y se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas se recolectan, se secan y se evaporan, proporcionando el compuesto deseado.

10 **Procedimiento general C₁ para alquilación de fenol**

A una suspensión del fenol deseado (1 eq) y K₂CO₃ (2 eq) en DMF, se agrega el bromuro de alquilo deseado (4 eq) y la mezcla se calienta a 70° C durante 18 horas. Se agrega H₂O y la mezcla se extrae con AcOEt. La fase orgánica se recolecta y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento general J1 para alquilación

A una solución de N-heterociclo (1 eq) en DMF (2ml*mmol), se agrega NaH (60% en aceite mineral, 1.2 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega éster de etilo de ácido 2-Bromo-alcanoico (1.1 eq) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega solución de NaCl saturada y la mezcla se extrae con DCM. La fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

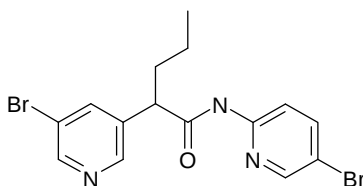
Procedimiento general J2 para alquilación

Una suspensión de N-heterociclo (1 eq) y K_2CO_3 (2 eq) en acetona (4 mL* mmol) se calienta a 55° C durante 10 minutos y luego se deja enfriar por debajo de temperatura ambiente. Luego se agrega éster de etilo de ácido 2-Bromo-alcanoico (1.1 eq) y la
 5 mezcla se calienta a 55° C durante 18 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el producto crudo se suspende en DCM y se lava con H_2O . La fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida.

10 **Procedimiento general 0 para acoplamiento Suzuki**

Éster/ácido (1 eq) se disuelve en dioxano desgasificado (4 mL *mmol), se agregan éster o ácido borónico (1 eq), K_3PO_4 (1.7 eq), fosfina (0.02 eq), $Pd_2(dba)_3$ (0.01 eq) luego se desgasifica, se agrega H_2O (0.5 mL *mmol) y la mezcla de reacción se calienta
 15 a 100° C en un tubo de presión durante 16 h. Se agregan AcOEt y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se recolecta y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

20 **EJEMPLO 1: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico**



Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico

25 A una solución de ácido (5-Bromo-piridin-3-il)-acético (2.00 g, 9.2 mmol) en THF anhidro (20 mL) enfriado a -78° C, se agrega

una solución de LiHMDS (1M, 20 mmol) en THF. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 1 hora. Luego se agrega en forma de porciones 1-yodo-propirano (1.70 g, 10.2 mmol) y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en
 5 agitación durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa acuosa se separa; la solución se acidifica a pH 3 con HCl 6N y se extrae con AcOEt tres veces. Las fases orgánicas se recolectan, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica
 10 mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 1/1) para producir el compuesto del título (1.2 g, 50%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [258.12]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269$.

15 **(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico**

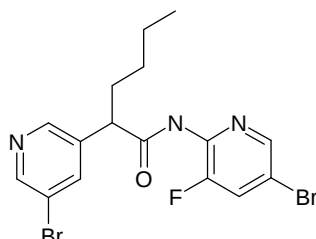
A una solución de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico (0.12 g, 0.47 mmol) en DCE (2 mL) se agregan cloruro de tionilo (0.08 g, 0.56 mmol) y cantidad catalítica de DMF y la mezcla se
 20 agita a 60°C durante cuatro horas. Luego la mezcla se deja enfriar por debajo de temperatura ambiente y se agregan 5-bromo-piridin-2-ilamina (0.10 g, 0.59 mmol) y DIPEA (0.18 g, 1.395 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche luego se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, la
 25 capa orgánica se recolecta y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 1/1), para producir el compuesto del título (0.05 g, 25%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 1H), 1.44 – 1.24 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, Calculado [413.11], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$ 414, RT= 1.74 (método f).

EJEMPLO 2: (5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-

(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico



Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para alquilación B1 y partiendo de ácido (5-bromo-piridin-3-il)-acético y 1-Yodo-butano (1.82 g, 51%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [272]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$

5-Bromo-3-fluoro-piridin-2-ilamina

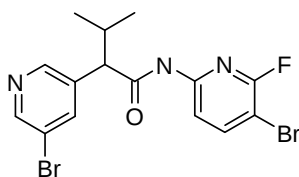
A una solución de 3-fluoro-piridin-2-ilamina (0.30 g, 2.68 mmol) en acetonitrilo (15 mL), en atmósfera inerte, se agrega N-bromosuccinimida (0.48 g, 2.68 mmol). La mezcla se agita durante 4 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 66/34) para producir el compuesto del título (0.46 g, 89%).

$C_5H_4BrFN_2$ Masa (calculado) [191]; (encontrado) $[M+H]^+ = 193$

(5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico

- 5 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general E1 para acoplamiento de amida y partiendo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico y 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-ilamina, (0.10 g, 34%).
- 10 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.46 - 1.18 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $C_{16}H_{16}Br_2FN_3O$, Calculado [445.12],
- 15 encontrado $[M+H]^+$, patrón 2Br 446, RT=1.64 (método f).

EJEMPLO 3: N-(5-Bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil- butiramida



- 20
- Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-3-metil-butírico**
- Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedimiento general B1 para la alquilación de ácido. (1.80 g, 61%).

- 25
- Masa (calculado $C_{10}H_{12}BrNO_2$ [258]; encontrado $[M+1] =$ patrón de bromo 258-260

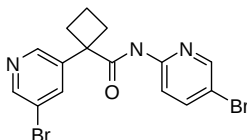
N-(5-Bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil- butiramida

Se realiza acoplamiento de amida con cloruro de tionilo siguiendo el procedimiento E4. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con elución (CHex/AcOEt 0-40%) para producir el compuesto del título (0.09 g, 36%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 2.98 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}\text{FBr}_2$, Calculado [431.10], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$, 432, RT=1.79 (método f).

EJEMPLO 4: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico



Ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclobutano carboxílico

2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de etilo (1.0 g, 4.09 mmol, 1 eq) se disuelve en DMF (20 mL); se agregan éter 18-corona-6 (0.054 g, 0.205 mmol, 0.05 eq) y dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (0.41 g, 10.2 mmol, 2.5 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos; se agrega en forma de gotas 1,3-dibromopropano (0.46 mL, 4.50 mmol, 1.1 eq) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5h. se agregan

Solución al 15% de NaOH en H₂O (10 mL) y la mezcla se agita durante 16h a temperatura ambiente. Se agrega H₂O y el pH se ajusta a pH=3 con HCl 6N. La solución acuosa se extrae con DCM (2 x20 mL), las fases orgánicas se recolectan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 5%-60%) para producir el compuesto del título (0.38 g, 37% para dos etapas).

C₁₀H₁₀BrNO₂ Masa (calculado) [256]; encontrado [M+1] =256-258 de patrón de bromo.

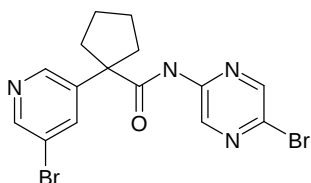
(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico

Se realiza acoplamiento de amida sobre ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclobutano carboxílico y 5-bromo-piridin-2-ilamina utilizando el procedimiento general E2 para producir el compuesto del título (0.015 g, 11%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.24 - 1.93 (m, 2H).

C₁₅H₁₃N₃OBr₂, Calculado [411.09], encontrado [M+H⁺], patrón 2Br 412, RT=1.61 (método f).

EJEMPLO 5: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclopentanocarboxílico



Ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclopentanocarboxílico

Partiendo de éster de etilo de ácido 1-(5-bromo-piridin-3-il)-acético, el compuesto del título se sintetiza utilizando el procedimiento general B2 para ciclización, seguido por hidrólisis básica (D3) (0.66 g, 59% a través de dos etapas).

Masa (calculado) $C_{11}H_{12}BrNO_2$ [270]; encontrado [M-1] =270-272 de patrón de bromo.

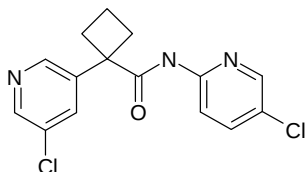
(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclopentanocarboxílico

Se realiza acoplamiento de amida con cloruro de tionilo siguiendo el procedimiento E1 para dar el compuesto del título (0.021 g, 9%).

1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 4H).

$C_{15}H_{14}N_4OBr_2$, Calculado [426.11], encontrado $[M+H^+]$, patrón 2Br, 427, RT=1.61 (método f).

EJEMPLO 6: (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico



Éster de tert- butilo de ácido (5-Cloro-piridin-3-il)-acético

5 El compuesto del título se sintetiza a partir de 3-bromo-5-cloropiridina utilizando el procedimiento general A2 para alquilación (8.20 g, 77%).

$C_{11}H_{14}ClNO_2$ Masa (calculado) [227]; encontrado [M+1] =228-230 de patrón de cloro.

10

Éster de tert- butilo de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico

Se prepara el compuesto del título utilizando el procedimiento general B2 para ciclización partiendo de éster de
15 tert- butilo de ácido (5-Cloro-piridin-3-il)-acético y 1,3-diyodopropano (0.47 g, 37%).

$C_{14}H_{18}ClNO_2$ Masa (calculado) [267]; encontrado [M+1] =268-270 de patrón de cloro.

20 **Ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)- ciclobutanocarboxílico**

El ácido se obtiene a partir de éster de tert- butilo de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)- ciclobutanocarboxílico utilizando el procedimiento general D2 para hidrólisis de ácido (0.33 g, cuant.).

25 $C_{10}H_{10}ClNO_2$ Masa (calculado) [211]; encontrado [M+1] =268-270 de patrón de cloro

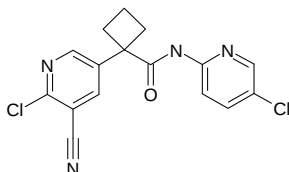
(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico

Partiendo de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico y 5-bromo-piridin-2-ilamina se realiza acoplamiento de amida con cloruro de tionilo siguiendo el procedimiento E1 para dar el compuesto del título (0.05 g, 4%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.25 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OCl}_2$, Calculado [322.19], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$, 322, $\text{RT}=1.53$ (método f).

EJEMPLO 7: (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico



Éster de tert- butilo de ácido (6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)-acético

El compuesto del título se sintetiza a partir de 5-Bromo-2-cloronicotinonitrilo utilizando el procedimiento general A2 para alquilación. (1.60 g, 35%).

Masa (calculado) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [252]; encontrado $[\text{M}+1] = 253$

Ácido 1-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il) -

ciclobutanocarboxílico

Se prepara el compuesto del título utilizando el procedimiento general B2 para ciclización, seguido por hidrólisis de ácido utilizando el procedimiento general D2. (0.18 g, 30%).

5 Masa (calculado) $C_{11}H_9ClN_2O_2$ [236]; encontrado $[M+1] = 237$

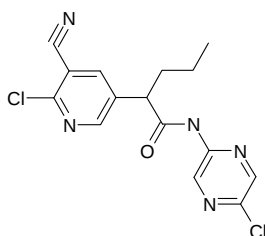
(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico

Se realiza acoplamiento de amida siguiendo el procedimiento
 10 E1, partiendo de ácido 1-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico y (5-cloro-piridin-2-il)-amina para producir el compuesto del título (0.066 g, 50%).

1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 8.24
 15 - 8.07 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.17 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.29 (m, 2H), 2.36 - 1.92 (m, 2H).

$C_{16}H_{12}N_4OCl_2$, Calculado [347.20], encontrado $[M+H^+]$, 347, RT=1.59 (método f).

20 **EJEMPLO 8: (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico**



25 **Éster de tert- butilo de ácido (6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)-acético**

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general A2 partiendo de 5-bromo-2-cloro-nicotinonitrilo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt gradiente) para producir el compuesto del título (0.85 g, 75% y).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

10 **Éster de tert- butilo de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico**

Se realiza alquilación siguiendo el procedimiento general B1 partiendo de éster de tert- butilo de ácido (6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)-acético, para producir el compuesto del título (0.60 g, 60% y).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ Masa (calculado) [294]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295$

Ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general D2 partiendo de éster de tert- butilo de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico; (0.12 g, 98% y).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ Masa (calculado) [238]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239$

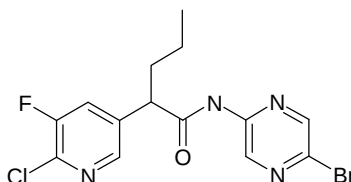
25 **(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico**

El producto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general E2 partiendo de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico y 5-Cloro-pirazin-2-ilamina, (0.10 g,

53%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OCl}_2$, Calculado [350.20], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$, patrón 2Cl 350–352, RT=1.60 (método f).

10 **EJEMPLO 9: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico**



15 **Éster de tert- butilo de ácido (6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-acético**

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general A2 partiendo de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt gradiente) para producir éster de tert-butilo de ácido (6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-acético (0.36 g, 30%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$ Masa (calculado) [245]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246$

25 **Éster de tert- butilo de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico**

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general B1 partiendo de éster de tert- butilo de

ácido (6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-acético. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt gradiente) para producir éster de tert- butilo de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico (0.17 g, 56%).

5 $C_{14}H_{19}ClFNO_2$ Masa (calculado) [287]; (encontrado) $[M+H]^+ = 288$.

Ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general D2 partiendo de éster de tert- butilo de
10 ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico (0.16 g, cuant.).

$C_{10}H_{11}ClFNO_2$ Masa (calculado) [231]; (encontrado) $[M+H]^+ = 232$.

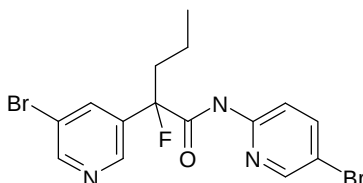
(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro- 15 piridin-3-il) -pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general E1 partiendo de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico y 5-Bromo-pirazin-2-ilamina (0.03 g, 33%).

20 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 8.3, 7.0$, Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.47 - 1.19 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz,
25 3H).

$C_{14}H_{13}N_4OFCBr$, Calculado [387.63], encontrado $[M+H]^+$, patrón de Cl-Br 389, RT=1.77 (método f).

EJEMPLO 10: (5-bromo-piridin-2-il) amida de ácido 2-(5-

Bromo-piridin-3-il)2-Fluoro- pentanoico**Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico**

5 A una solución de ácido (5-Bromo-piridil-3-il) acético (2 .0 g, 9.3 mmol, 1 eq) en THF anhidro enfriado a -78°C , se agrega una solución de LiHMDS (20.4 mL, 20.4 mmol, 2.2 eq) en THF. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 1 hora. Luego se agrega en forma de porciones 1-yodopropano (1.0 mL, 10.2 mmol,

10 1.1 eq) y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se detiene con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa acuosa se separa; la solución se acidifica a $\text{pH} = 3$ con HCl 6N y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se recolectan, se

15 secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex: AcOEt 92:8 a 34:66) para producir el compuesto del título (1.2 g, 50%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [258]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259\text{ m/z}$.

20

Éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico

A una solución de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico (1.50 g, 5.8 mmol, 1 eq) en EtOH (10 mL), se agrega H_2SO_4 (0.5 mL, 2.6 eq, 15.2 mmol) y la mezcla se agita a 85°C durante 12

25 horas. Luego la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se disuelve en DCM y

se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recolecta y el disolvente se elimina bajo presión reducida para producir el producto deseado empleado en la siguiente etapa sin purificación adicional (1.5 g, 88%).

5 $C_{12}H_{16}BrNO_2$ Masa (calculado) [286]; (encontrado) $[M+H]^+ = 287$ m/z.

Éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-pentanoico

Una solución de LiHDMS (1M en THF, 0.58 mL, 1.1 eq) se
 10 diluye con THF (2.0 mL) y se enfría a -78° C; se agrega en forma de gotas una solución del éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico (0.15 g, 0.52 mmol, 1.0 eq) en el mismo disolvente (1.0 mL). La mezcla se agita a 0° C durante 30 minutos y luego se enfría a -78° C de nuevo. Se agrega en forma de gotas
 15 una solución en THF (2.0 mL) de N-fluorobenceno sulfonimida (0.22 g, 0.68 mmol, 1.3 eq); la mezcla luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. La reacción se detiene con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrae con AcOEt y se lava con H_2O . La capa orgánica se recolecta y el disolvente se elimina
 20 bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex: AcOEt 100:0 a 80:20) para dar el producto deseado como un aceite naranja (0.10 g, 63%).

$C_{12}H_{15}BrFNO_2$ Masa (calculado) [304]; (encontrado) $[M+H]^+ = 305$ m/z.

Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-pentanoico carboxílico

A una solución de éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro- pentanoico (0.48 g, 1.6 mmol, 1 eq) en MeOH (3 mL), se agrega una solución de NaOH 2N (3 mL, 6 mmol, 4

eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida, el residuo se suspende en H₂O y la mezcla se acidifica con HCl 1N a pH = 3. La fase acuosa se extrae con DCM y la capa orgánica se recolecta y se seca sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se aísla sin purificación adicional (0.41 g, 95%).

C₁₀H₁₁BrFNO₂ Masa (calculado) [276]; (encontrado) [M+H]⁺ = 277 m/z.

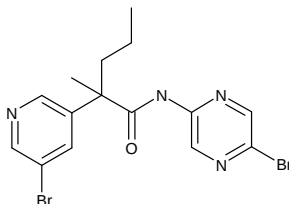
(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)2-Fluoro- pentanoico

A una solución de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro-pentanoico carboxílico (0.12 g, 0.44 mmol, 1 eq) en DMF (1.5 mL), se agregan 5-Bromo-2-aminopiridina (0.08 g, 0.48 mmol, 1.1 eq), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.02 g, 0.13 mmol, 0.3 eq) y EDC (0.10 g, 0.52 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se agrega solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de NaCl saturada, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex: AcOEt 100:0 a 77:23) para producir el compuesto del título (0.07 g, 38%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 8.76 – 8.68 (m, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.42 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 1H), 1.47 – 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

C₁₅H₁₄Br₂FN₃O, Calculado [431.10], encontrado [M+H]⁺, 432, RT=2.35 (método e).

EJEMPLO 11: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-metil- pentanoico



5

Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- propionico

Ácido (5-Bromo-piridin-3-il)-acético se alquila con yodometano utilizando el procedimiento general B1 para la alquilación de ácido para producir el producto del título (0.6 g, 61%).

$C_8H_8BrNO_2$ Masa (calculado) [230]; encontrado $[M+1] = 230-232$ de patrón de bromo.

Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-metil- pentanoico

Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- propionico se alquila utilizando el procedimiento general B1 para la alquilación, calentando a $50^\circ C$ para producir el compuesto del título (0.1 g, 28%).

$C_{11}H_{14}BrNO_2$ Masa (calculado) [272]; encontrado $[M+1] = 272-274$ de patrón de bromo.

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-metil- pentanoico

Se realiza acoplamiento de amida con cloruro de tionilo siguiendo el procedimiento E1, partiendo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-metil- pentanoico y 5-bromo-pirazin-2-il)-amina

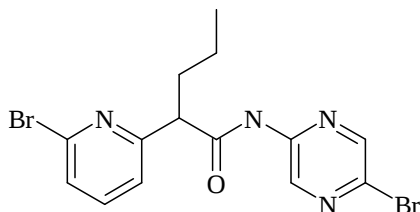
para producir el compuesto del título después de HPLC preparativa en condición básica (0.02 g, 10%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 2H), 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.20 – 1.02 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

C₁₅H₁₆N₄OBr₂, Calculado [428.1], encontrado [M+H⁺], patrón 2Br 429, RT=1.66 (método f).

10

EJEMPLO 12: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) -pentanoico



15 Éster de etilo de ácido (6-Bromo-piridin-2-il)-acético

A una solución de N,N-diisopropilamina (1.85 g, 18.31 mmol) en THF anhidro (7 mL) enfriada a -78° C, se agrega en forma de gotas una solución de n-butililitio (2.5 M en hexano, 17.44 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla se agita a -78° C durante una hora y luego 2-bromo-6-metilpiridina (1.5 g, 8.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78° C durante una hora y se agrega una solución de carbonato de dietilo (1.23 g, 10.46 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en agitación durante la noche. La mezcla se
20
25 detiene con H₂O y se extrae dos veces con AcOEt. La capa orgánica se recolecta, se lava con solución de cloruro de sodio saturada,

se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (cHex/AcOEt 70/30) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (1.16 g, 55%).

5 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [244]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246$.

Éster de etilo de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) -pentanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general B1 y partiendo de éster de etilo de ácido
10 (6-Bromo-piridin-2-il)-acético (0.85 g, 63%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [286]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288$.

Ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) -pentanoico

A una solución de éster de etilo de ácido 2-(6-Bromo-
15 piridin-2-il) -pentanoico (0.40 g, 1.4 mmol) en MeOH (3 mL), se agrega una solución de NaOH 2N (3ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida, el producto crudo se suspende en H_2O y la mezcla se acidifica con HCl 1N a pH 3. La fase acuosa se extrae
20 con DCM y la capa orgánica se recolecta y se seca sobre Na_2SO_4 . Se obtiene el compuesto del título en rendimiento cuantitativo sin purificación adicional.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [258]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260$.

25 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) -pentanoico

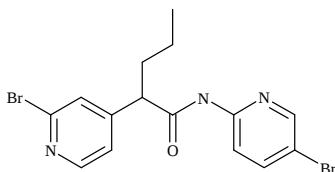
A una solución de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico (0.12 g, 0.47 mmol) en DMF (1.5 mL), se agregan 5-bromo-pirazin-2-ilamina (0.09 g, 0.51 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

(0.02 g, 0.17 mmol) y EDC (0.13 g, 0.70 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se agrega solución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de NaCl saturada, se
 5 secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 75/25) para producir el compuesto del título (0.02 g, 8%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 9.59 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 1.4$
 10 Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, Calculado [414.09], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$ 415, $\text{RT} = 1.71$
 15 (método f).

EJEMPLO 13: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico



Éster de tert- butilo de ácido (2-Bromo-piridin-4-il)-acético

A una solución de diisopropilamina (2.1 g, 20.93 mmol) en THF anhidro (30 mL) bajo nitrógeno, enfriada a -78°C , se agrega
 25 en forma de gotas una solución de n-butililitio en hexano (2.5 M, 19.18 mmol). La mezcla se deja calentar hasta -30°C y se deja en agitación durante 30 minutos. Luego la reacción se enfría de

nuevo a -78° C y se agrega una solución de 2-bromo-4-metilpiridina (3.0 g, 17.44 mmol) en THF (10 mL). La reacción se vuelve de color naranja oscuro y se agita a -30° C durante 30 minutos. Luego la reacción se enfría a -78° C y se agrega una
 5 solución de dicarbonato de di-tert-butilo (0.18 g, 19.18 mmol) en THF (10 ml). Luego la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en agitación durante la noche. La mezcla se detiene con H_2O y se extrae con AcOEt dos veces. La capa orgánica se separa, se lava con solución saturada de NaCl,
 10 se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 80/20) para producir el compuesto del título (0.81 g, 13%).

$C_{11}H_{14}BrNO_2$ Masa (calculado) [272]; (encontrado) $[M+H]^+ = 274$.

15

Éster de tert- butilo de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) - pentanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para alquilación B1 y partiendo de éster de
 20 tert- butilo de ácido (2-Bromo-piridin-4-il)-acético (0.83g, 3.05 mmol), (0.68g, 71%).

$C_{14}H_{20}BrNO_2$ Masa (calculado) [314]; (encontrado) $[M+H]^+ = 316$.

Ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico

25 A una solución de éster de tert- butilo de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico (0.68 g, 2.16 mmol) en DCM (20 mL), se agrega ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla se concentra bajo presión reducida, luego se diluye con DCM y se extrae con

solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se separa, se acidifica a pH 3 con HCl 1N y se extrae con DCM. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0.44 g, 72%).

5 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ Masa (calculado) [258]; (encontrado) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260$.

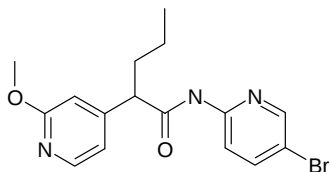
(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el
10 procedimiento general E2 para acoplamiento con EDC y partiendo de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico y 5-bromo-piridin-2-ilamina (0.05 g, 30%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.31
15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$, Calculado [413.11], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$ 414, $\text{RT} = 1.75$
20 (método f).

EJEMPLO 14: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico



25

Éster de etilo de ácido 2-(Metoxi-piridin-4-il)-acético

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el

procedimiento general A1 partiendo de 2-metoxi-4-metil-piridina.
(4.63 g, 73%)

$C_{10}H_{13}NO_3$ Masa (calculado) [195]; (encontrado) $[M+H]^+ = 196$

5 **Éster de etilo de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) - pentanoico**

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el
procedimiento general B1 partiendo de éster de etilo de ácido 2-
metoxi-piridin-4-il)-acético. Compuesto del título se obtiene in
10 (0.75 g, 75%).

$C_{13}H_{19}NO_3$ Masa (calculado) [237]; (encontrado) $[M+H]^+ = 238$

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4- il) -pentanoico

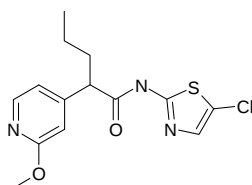
15 A éster de etilo de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -
pentanoico (0.150 g, 0.6 mmol, 1 eq) se agregan 1,5,7-
Triazabicciclo[4.4.0]dec-5-eno (0.03 g, 0.2 mmol, 0.3 eq) y 2-amino-
5-bromopiridina (0.44 g, 2.5 mmol, 4 eq) en un recipiente que se
sella con un tapón y se coloca en la cavidad de un microondas. Se
20 utiliza irradiación con microondas (potencia emitida máxima 230W)
para aumentar la temperatura a 130° C .La mezcla de reacción
luego se mantiene a esta temperatura durante 30 min. Luego el
residuo se diluye con DCM y se lava con solución saturada de
NaHCO₃. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se
25 concentra en vacío. El crudo se purifica mediante cromatografía
en gel de sílice (cHex/AcOEt gradiente) para producir el
compuesto del título (0.03 g, 15%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.18 -

8.09 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 1.88 – 1.74 (m, 1H), 1.41 – 1.21 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 3H).

5 $C_{16}H_{18}BrN_3O_2$, Calculado [364.24], encontrado $[M+H^+]$, patrón de Br 364–366, RT= 1.65 (método f).

EJEMPLO 15: (5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico



10

Ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general D3 partiendo de éster de etilo de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico. (1.50 g, 79%).

Masa (calculado) $C_{11}H_{15}NO_3$ [209]; (encontrado) $[M+H^+] = 210$.

Síntesis de (5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico

20 El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general E1 partiendo de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico y 5-cloro-tiazol-2-ilamina (0.04 g, y 16%).

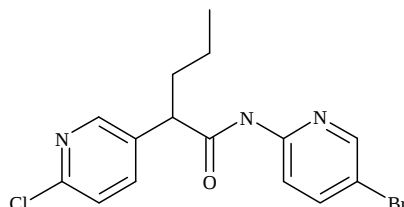
1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 10.11 (bp, 1H), 8.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 1H), 1.95 – 1.66 (m, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 2H), 0.94

25

(t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $C_{14}H_{16}N_3O_2SCl$, Calculado [325.81], encontrado $[M+H]^+$, 326, RT= 2.01 (método e).

EJEMPLO 16: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-

5 Cloro-piridin-3-il)- pentanoico



Éster de etilo de ácido (6-Cloro-piridin-3-il)-acético

A una solución de EtOH (27 mL), se agrega en forma de gotas H_2SO_4 concentrado (10 mL) y se agrega en forma de porciones 2-cloropiridina-5-acetonitrilo (2.00 g, 13.1 mmol). La solución se agita a $100^\circ C$ durante tres horas. La mezcla se agrega en forma de gotas a una solución de $NaHCO_3$ (30.00 g) en H_2O (100 mL) y se extrae dos veces con DCM. La capa orgánica se recolecta, se seca y se evapora para producir el compuesto del título (2.60 g, cuant.)

$C_9H_{10}ClNO_2$ Masa (calculado) [199]; (encontrado) $[M+H]^+ = 200$.

Éster de etilo de ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)- pentanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general B1 para alquilación y partiendo de éster de etilo de ácido (6-Cloro-piridin-3-il)-acético (0.72 g, 45%).

$C_{12}H_{16}ClNO_2$ Masa (calculado) [241]; (encontrado) $[M+H]^+ = 242$.

Ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)- pentanoico

Éster de etilo de ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)- pentanoico

(0.72 g, 2.96 mmol) se disuelve en HCl concentrado (8 mL) y la solución se agita a 100° C durante dos horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional (1.00 g, cuant.).

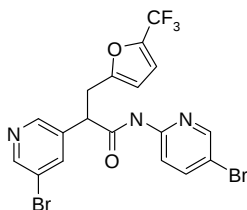
5 $C_{10}H_{12}ClNO_2$ Masa (calculado) [213]; (encontrado) $[M+H]^+ = 214$.

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)- pentanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el
10 procedimiento general E1 para acoplamiento de amida y partiendo de ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)- pentanoico y 5-bromo-piridin-2-ilamina, (0.12 g, 65%).

$C_{15}H_{15}BrClN_3O$ Masa (calculado) [368]; (encontrado) $[M+H]^+ = 370$.

15 **EJEMPLO 17: 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)- propionamida**



Éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionico

20 Se obtiene el compuesto del título partiendo de éster de etilo de ácido (5-bromo-piridin-3-il)-acético y 2-bromometil-5-metil-furan siguiendo el procedimiento general B1 para alquilación (0.33 g, 72%).

$C_{15}H_{13}BrF_3NO_3$ Masa (calculado) [392]; encontrado $[M+1]$ 392-394 de
25 patrón de bromo.

Ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionico

Se obtiene el compuesto del título utilizando el procedimiento general D3 para hidrólisis de éster y partiendo de éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionico (0.30 g, cuant.).

$C_{13}H_9BrF_3NO_3$ Masa (calculado) [364]; encontrado [M+1] 364-366 de patrón de bromo.

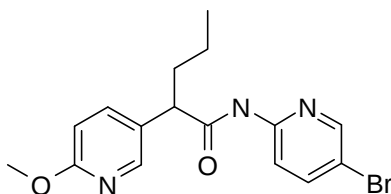
2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)- propionamida

El ácido (0.06 g, 0.165 mmol, 1 eq) y 5-bromo-2-aminopiridina (0.029 g, 0.165 mmol, 1 eq) se disuelven en AcOEt (2 mL), se agregan DIPEA (0.057 mL, 0.33 mmol, 2 eq) y solución enfriada a 0° C. Se agrega solución al 50% de T3P en AcOEt (0.127 mL, 0.33 mmol, 1.5 eq) y la reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Se agrega solución saturada de $NaHCO_3$ (2 mL); la capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/0-35% AcOEt) para producir el compuesto del título (0.08g, 78%).

1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.3, 1H), 6.09 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.17 (m, 1H).

$C_{18}H_{12}N_3O_2F_3Br_2$, Calculado [519.11], encontrado $[M+H^+]$, 520, RT= 1.81 (método f).

EJEMPLO 18: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-pentatónico



5

Éster de etilo de ácido ciano-(6-metoxi-piridin-3-il)-acético

Se agregan cianoacetato de etilo (0.938 mL, 8.8 mmol, 1 eq) y 5-bromo-2-metoxi-piridina (1.3 mL, 10 mmol, 1.2 eq) a una suspensión de tert-butoxido de potasio (2.4 g, 21.4 mmol, 2.5 eq) en 1,4-dioxano (25 mL) seco bajo atmósfera de N₂. Se agrega en forma de gotas una solución de acetato de paladio (0.039 g, 0.17mmol, 0.02 eq) y Qphos (0.198 g, 0.39mmol, 0.04 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) seco a la mezcla de reacción. La reacción se calienta a 70° C durante 2 h antes de enfriamiento a temperatura ambiente; se agregan solución de ácido acético 1N (15 mL) y AcOEt (20 mL), la capa orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con (cHex -10% AcOEt) para producir el compuesto del título (1.13g, 60%).

C₁₁H₁₂N₂O₃ Masa (calculado) [220]; (encontrado) [M+H]⁺ = 221.

Éster de etilo de ácido 2-Ciano-2-(6-Metoxi-piridin-3-il) -pentanoico

Éster de etilo de ácido ciano-(6-metoxi-piridin-3-il)-acético (1.13 g, 5.1 mmol, 1 eq) se disuelve en dimetilformamida

(10 mL), se agregan carbonato de cesio (2 g, 6.12 mmol, 1.2 eq) y 1-yodo-propano (0.55 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega H₂O (500 mL) y el crudo se extrae tres veces con AcOEt (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex-10%AcOEt) para producir el compuesto del título (1 g, 74%).

C₁₄H₁₈N₂O₃ Masa (calculado) [262]; (encontrado) [M+H]⁺ = 263.

10

Ácido 2-(6-Metoxi-piridin-3-il) -pentanoico

Éster de etilo de ácido 2-Ciano-2-(6-Metoxi-piridin-3-il) -pentanoico (1g, 3.8 mmol, 1 eq) se disuelve en metanol (7.5 mL) se agrega solución 2N de NaOH (7.5 mL, 15 mmol, 4eq) y la mezcla se agita una hora a temperatura ambiente y a 60° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidifica a pH = 5 con HCl 1 N y se extrae con AcOEt (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se recolectan, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex-33% AcOEt) para producir el compuesto del título (0.65 g, 82%).

C₁₁H₁₅NO₃ Masa (calculado) [209]; (encontrado) [M+H]⁺ = 210.

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-pentatónico

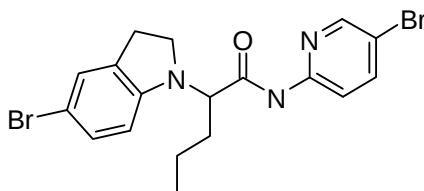
Se realiza el acoplamiento de amida utilizando el procedimiento general E1 para dar el compuesto del título (0.01 g, 5%).

25

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.92 - 1.65 (m, 1H), 1.49 - 1.15 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, Calculado [364.24], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$, patrón de Br 364-366, RT= 1.67 (método f).

Ejemplo 19: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)- pentanoico



(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-Bromo- pentanoico

Ácido 2-Bromopentanoico (2.17 mL, 16.57 mmol, 1 eq) se disuelve en dicloroetano (15 mL) la solución se alcanza a 0° C, se agrega cloruro de oxalilo (2.90 mL, 33.15 mmol, 2 eq) seguido por 1 gota de DMF y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5h. La solución se evapora hasta secado. Cloruro de acilo se disuelve en dicloroetano (15 mL) y lentamente se agrega a una solución de 5-bromo-2-aminopiridina (3.1g, 18.23 mmol, 1.1 eq) y DIPEA (5.78 mL, 33.15 mmol, 2eq) en dicloroetano durante un periodo de 10 minutos; la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h. Se agrega solución saturada de NaHCO_3 , la fase orgánica se recolecta, se lava con una solución saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex-5%AcOEt)

para producir el compuesto del título (3.3 g, 65%).

$C_{10}H_{12}Br_2N_2O$ Masa (calculado) [336]; encontrado $[M+1] = 336-338$ de patrón de bromo

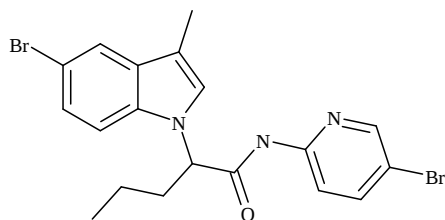
(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)- pentanoico

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-Bromo- pentanoico (0.13g, 0.39 mmol, 1 eq) se disuelve en CH_3CN (2 mL), se agregan DIPEA (0.081 mL, 0.46 mmol, 1.2 eq) y 5-bromoindolina (0.087 mL, 0.46 mmol, 1.2 eq). La reacción se calienta a $70^\circ C$ durante 16h. Se evapora acetonitrilo, el residuo crudo se somete a partición en AcOEt (2 mL) y H_2O (2 mL), la fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (0.021 g, 12%).

1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 7.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 - 1.29 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$C_{18}H_{19}N_3OBr_2$, Calculado [453.17], encontrado $[M+H^+]$, patrón 2Br 454, RT=2.12 (método f).

Ejemplo 20: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-3-metil-indol-1-il)- pentanoico



Éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-3-metil-indol-1-il)-pentanoico

5 A una solución de 5-bromo-3-metil-1H-indol (0.50 g, 2.38 mmol) en DMF (4 mL), se agrega NaH (60% en aceite mineral, 0.11g, 2.85 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega éster de etilo de ácido 2-Bromo- pentanoico (0.45 mL, 2.62 mmol) y la reacción se deja en agitación a
10 temperatura ambiente durante la noche. Se agrega solución de NaCl saturada y la mezcla se extrae con DCM. La fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 80/20) para producir el compuesto del
15 título (0.35 g, 46%).

C₁₆H₂₀BrNO₂ Masa (calculado) [338]; (encontrado) [M+H]⁺ = 340.

(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-3-metil-indol-1-il)- pentanoico

20 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general F1 para acoplamiento de amida y partiendo de éster de etilo de ácido 2-(5-Bromo-3-metil-indol-1-il)-pentanoico y 5-bromo-piridin-2-ilamina (0.08 g, 34%).

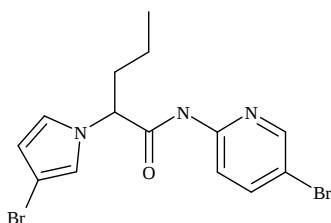
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15
25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz,

1H), 7.01 (s, 1H), 4.90 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 – 2.07 (m, 1H), 1.33 – 1.12 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$C_{19}H_{19}Br_2N_3O$, Calculado [465.18], encontrado $[M+H^+]$, patrón 2Br,

5 466, RT=5.38 (método c).

Ejemplo 21: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(3-Bromo-pirrol-1-il)- pentanoico



10

Éster de etilo de ácido 2-(3-Bromo-pirrol-1-il)- pentanoico

A una solución de 3-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol (1.10g, 3.64 mmol) en THF (11 mL), se agrega una solución de fluoruro de tetrabutil amonio en THF (1M, 3.82 mL, 3.82 mmol) y la reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregan 5 mL de éter de dietilo y la mezcla se lava con 10 mL de H_2O . La fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida, obteniendo 3-bromo-1H-pirrol que se utiliza sin purificación adicional. A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 0.10 g, 4.11 mL) en THF (9 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de 3-bromo-1H-pirrol (0.50 g, 3.46 mmol) y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se enfría por debajo de $0^\circ C$ y se agrega una solución de éster de etilo de ácido 2-Bromo- pentanoico (0.86 g, 4.11 mmol) en DMF (9 mL). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se deja en

25

agitación durante 3 horas. Luego Se agrega H₂O (10 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (10 mL), la fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 95/5) para producir el compuesto del título (0.45 g, 60%).

C₁₁H₁₆BrNO₂ Masa (calculado) [274]; (encontrado) [M+H]⁺ = 276

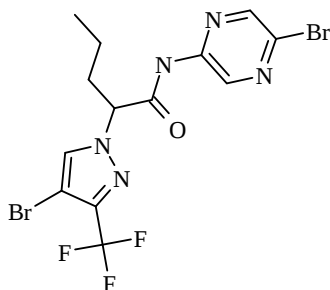
(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(3-Bromo-pirrol-1-il)- pentanoico

Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general F1 para acoplamiento de amida y partiendo de éster de etilo de ácido 2-(3-Bromo-pirrol-1-il)- pentanoico y 5-bromo-piridin-2-ilamina (0.06 g, 32%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 6.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 2.7, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

C₁₄H₁₅Br₂N₃O, Calculado [401.10], encontrado [M+H⁺], patrón 2Br, 402, RT=1.87 (método f).

Ejemplo 22: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico



Éster de etilo de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico

- 5 Una suspensión de 4-bromo-3-trifluorometil-1H-pirazol (0.74 g, 3.44 mmol) y K_2CO_3 (0.95 g, 6.88 mmol) en acetona (16 mL) se calienta a 55° C durante 10 minutos y luego se deja enfriar por debajo de temperatura ambiente. Luego se agrega éster de etilo de ácido 2-Bromo- pentanoico (0.79 g, 3.78 mmol) y la mezcla se
- 10 calienta a 55° C durante 18 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se suspende en DCM y se lava con H_2O . La fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1.38 g, cuant.).
- 15 $C_{11}H_{14}BrF_3N_2O_2$ Masa (calculado) [343]; (encontrado) $[M+H]^+ = 345$

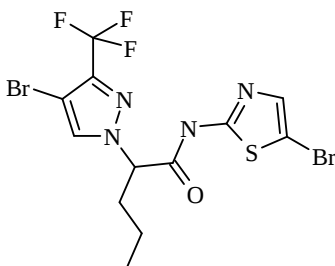
(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico

- Se prepara el compuesto del título siguiendo el
- 20 procedimiento general F1 para acoplamiento de amida y partiendo de éster de etilo de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico y 5-bromo-pirazin-2-ilamina (0.02 g, 15%).

- 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H),
- 25 8.38 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.25 (q, J

= 7.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.23 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz 3H).
 $C_{13}H_{12}Br_2F_3N_5O$, Calculado [471.07], encontrado $[M+H]^+$, patrón 2Br, 472. RT=1.81 (método f).

5 **Ejemplo 23: (5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico**



Ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico

10 Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedimiento general D3 para hidrólisis de éster y partiendo de éster de etilo de ácido 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]- pentanoico (0.50 g, cuant.).

$C_9H_{10}BrF_3N_2O_2$ Masa (calculado) [316]; (encontrado) $[M+H]^+ = 318$

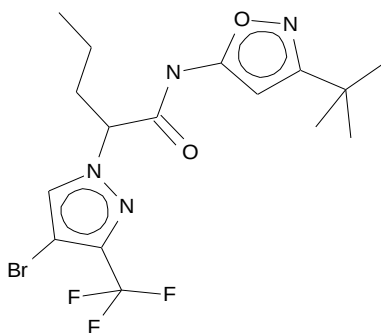
15 **(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico**

A una solución de trifenilfosfina (0.20 g, 0.76 mmol) en DCM (2ml) enfriada a 0° C, se agrega N-bromosuccinimida (0.14 g; 0.76 mmol) y la mezcla se deja a 0° C durante 30 minutos. Se agrega ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico (0.15 g, 0.48 mmol) y la reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego en agitación durante 45 minutos. Se agrega 5-Bromo-tiazol-2-ilamina (0.31 g, 1.19 mmol) y la mezcla se deja en 20 agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se 25

lava con solución de HCl 1N y solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se recolecta y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 3/1), para producir el
 5 compuesto del título (0.07 g, 40%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 10.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
 10 C₁₂H₁₁Br₂F₃N₄OS, Calculado [476.11], encontrado [M+H⁺], patrón 2Br, 477 RT=1.90 (método f).

EJEMPLO 24: (3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico



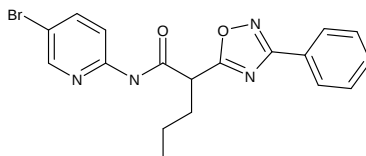
15 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general E1 para acoplamiento de amida y partiendo de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico y
 20 3-tert-Butil-isoxazol-5-ilamina (0.02 g, 15%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 9.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 11H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

$C_{16}H_{20}N_4O_2F_3Br$, Calculado [437.25], encontrado $[M+H]^+$, patrón de Br, 437-439, RT=1.90 (método f).

EJEMPLO 25: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(3-

5 Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)- pentanoico



**Éster de etilo de ácido 2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-
pentanoico**

10 Malonato de dietil propilo (1.0 g, 4.95 mmol, 1 eq) y N-hidroxi-benzamidina (0.337 g, 2.48 mmol, 0.5 eq) se mezclan en un tubo de presión y se calientan a 140° C durante 24h. Después de reacción de enfriamiento, el residuo crudo se disuelve en AcOEt (5 mL) y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex-50%AcOEt) para producir el compuesto del título (0.35g, 50%).

$C_{15}H_{18}N_2O_3$ Masa (calculado) [274.32]; (encontrado) $[M+H]^+ = 275.25$

Ácido 2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)- pentanoico

20 Se obtiene el compuesto del título siguiendo el procedimiento general D3 para hidrólisis de éster y partiendo de éster de etilo de ácido 2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pentanoico, el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex 20%AcOEt) para producir el compuesto del
25 título (0.11 g, 30%).

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ Masa (calculado) [246.27]; (encontrado) $[M-H]^- = 245.3$

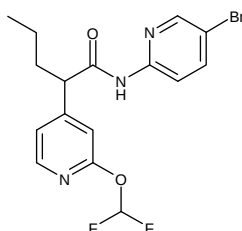
(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)- pentanoico

Ácido 2-(3-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)- pentanoico (0.11 g, 0.44 mmol, 1 eq) se disuelve en DCM (2 mL), se agrega CDI (0.798 g, 0.49 mmol, 1.1 eq) y la reacción se agita durante 1h a temperatura ambiente. Se agrega 5-Bromo-2-aminopiridina (0.77 g, 0.44 mmol, 1 eq) y la reacción se agita durante 16h. Se agrega solución 1 N de NaOH en H₂O (2 mL); la fase orgánica se recolecta, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo vacío. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.031 g, 20%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 3H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 4.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

C₁₈H₁₇N₄O₂Br, Calculado [401.26], encontrado [M+H⁺], patrón de Br 401-403, RT= 1.88 (método f).

EJEMPLO 26: (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) -pentanoico



Éster de etilo de ácido 2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)- pentanoico

Éster de etilo de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -

pentanoico (1.0 g, 4.2 mmol, 1.0 eq.) se disuelve en acetonitrilo (12 mL) a 20° C y se agrega en forma de gotas yodo-trimetilsilano (1.26 mL, 8.8 mmol, 2.1 eq.). La mezcla se calienta a 80° C durante 12 h y luego se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt: cHex 1:9) para producir el compuesto del título (0.6 g, 58%).

$C_{12}H_{17}NO_3$ Masa (calculado) [222]; (encontrado) $[M+H]^+ = 223$ m/z.

10 **Éster de etilo de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) - pentanoico**

Éster de etilo de ácido 2-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-pentanoico (0.50 g, 2.2 mmol, 1.0 eq.) se disuelve en CH_3CN (10 mL) a 20° C y se agrega en forma de porciones clorodifluoroacetato de sodio (0.41 g, 2.7 mmol, 1.2 eq.). La reacción se calienta a 100° C durante 12 h y luego se enfría a temperatura ambiente. El disolvente se destila bajo presión reducida y el producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt:cHex 1:9) para producir el compuesto del título (0.26 g, 42%).

$C_{13}H_{17}F_2NO_3$ Masa (calculado) [273]; (encontrado) $[M+H]^+ = 274$ m/z.

5-(2-Br-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) -pentanoico

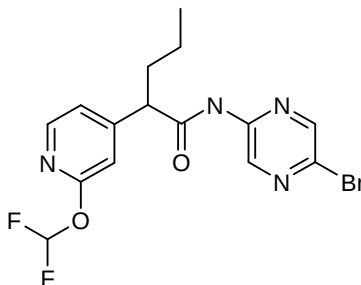
25 Se transfieren respectivamente éster de etilo de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) -pentanoico (190 mg, 0.70 mmol, 1 eq.), 1,5,7-Triazabicciclo[4.4.0]dec-5-eno (30 mg, 0.22 mmol, 0.3 eq.) y 5-bromo-piridin-2-il amina (691 mg, 4 mmol, 5.7 eq.) en el tubo de microondas y se realizan 2 ciclos de microondas ($T = 130^\circ$

C; potencia= 230 W; t= 30 minutos). Luego la reacción se enfría a temperatura ambiente y se enjuaga con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y H₂O. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica sobre cromatografía en gel de sílice (AcOEt:cHex 1:5) para producir el compuesto del título (0.036 g, 13%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d₃) δ 8.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 73.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.45 – 1.19 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

C₁₆H₁₆BrF₂N₃O₂, Calculado [400.2], encontrado [M+H⁺], patrón de Br, 400-402, RT=2.06 (método d).

EJEMPLO 27: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) -pentanoico



Se transfieren respectivamente éster de etilo de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) -pentanoico (200 mg, 0.73 mmol, 1 eq.), 1,5,7-Triazabicciclo[4.4.0]dec-5-eno (30 mg, 0.22 mmol, 0.3 eq.) y 5-bromo-pirazina-2-il amina (690 mg, 4 mmol, 5.7 eq.) en

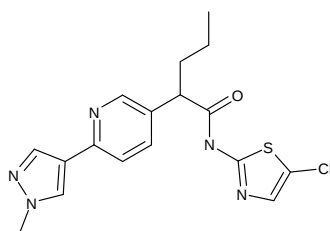
el tubo de microondas y se realizan 2 ciclos de microondas ($T = 130^{\circ} \text{C}$; potencia= 230 W; $t = 30$ minutos). Luego la reacción se enfría a temperatura ambiente y se enjuaga con diclorometano. La solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y H_2O . La capa orgánica se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica sobre cromatografía en gel de sílice ($\text{AcOEt}:\text{cHex } 1:5$) para producir el compuesto del título (0.016 g, 7%).

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 9.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.46 – 1.23 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2\text{Br}$, Calculado [401.21], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$, patrón de Br, 401–403, RT=2.17 (método e).

EJEMPLO 28: 2(5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-[6-(1-

Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico



2-(6-Cloro-piridin-3-il)-pentanonitrilo

Se obtiene el compuesto del título partiendo de 2-cloropiridina-5-acetonitrilo que se trata en las mismas condiciones del procedimiento general B1 para alquilación (3.80

g, 58%).

2-[6-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]-pentanonitrilo

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el
 5 procedimiento general O para acoplamiento Suzuki partiendo de 2-(6-cloro-piridin-3-il)-pentanonitrilo y éster de pinacol de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (3.80 g, 83%).

$C_{14}H_{16}N_4$ Masa (calculado) [240]; encontrado $[M+H]^+$ = 241.

10 Ácido 2-[6-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-piridin-3-il]- pentanoico

El nitrilo de partida (3.8 g, 15.6 mmol, 1 eq) se disuelve
 en solución acuosa sw HCl 6N (40 mL), la solución se calienta a
 100° C durante 12h. El H₂O se evapora; el producto crudo sólido
 15 se tritura con éter de dietilo, se filtra y se seca para producir
 el compuesto del título (3.7 g, 97%).

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ Masa (calculado) [259]; encontrado $[M+H]^+$ = 260

20 (5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-[6-(1-Metil-1H- pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico

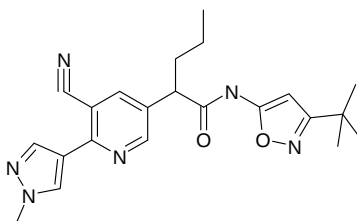
Se obtiene el compuesto del título siguiendo el
 procedimiento E1 para acoplamiento de amida con cloruro de
 tionilo después de Purificación con HPLC preparativa (0.05 g,
 37%).

25
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 0.87

(t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $C_{17}H_{18}N_5OSCl$, Calculado [375.88], encontrado $[M+H^+]$, 376, RT= 1.28 (método f).

EJEMPLO 29: (3-tert-butyl-isoxazol-5-yl)-amida de ácido 2-

5 [5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-piridin-3-yl]- pentanoico



Éster de tert- butilo de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico

10 Se obtiene el compuesto del título mediante alquilación de éster de tert- butilo de ácido (6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)-acético se realiza siguiendo el procedimiento general B1 (0.60 g, 60%). $C_{15}H_{19}ClN_2O_2$ Masa (calculado) [294]; (encontrado) $[M+H^+] = 295$

15 Éster de tert- butilo de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-piridin-3-yl]- pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general O para acoplamiento Suzuki, partiendo de 20 éster de tert- butilo de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)-pentanoico y éster de pinacol de ácido 1-metilpirazol-4-borónico. El crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt gradiente) para producir el compuesto del título (0.25 g, 77%).

25 $C_{19}H_{24}N_4O_2$ Masa (calculado) [340]; (encontrado) $[M+H^+] = 341$.

Ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general D2 partiendo de éster de tert- butilo de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-pentanoico (0.20 g, cuant.).

$C_{15}H_{16}N_4O_2$ Masa (calculado) = [284]; encontrado $[M+H^+]$ = 285.

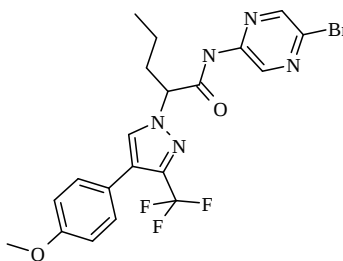
(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]- pentanoico

El compuesto del título se sintetiza siguiendo el procedimiento general E1 partiendo de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]- pentanoico y 3-tert-Butil-isoxazol-5-ilamina (0.01 g, 26%).

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 11H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

$C_{22}H_{26}N_6O_2$, Calculado [406.48], encontrado $[M+H^+]$, 407, RT=1.58 (método f).

EJEMPLO 30: (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]- pentanoico



Éster de etilo de ácido 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]- pentanoico

5 Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedimiento general O para acoplamiento Suzuki y partiendo de 4-bromo-3-trifluorometil-1H-pirazol y ácido 4-metoxifenil borónico, después de purificación mediante cromatografía en gel de sílice (cHex/AcOEt 3/1) (0.09 g, 28%).

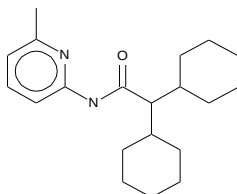
10 $C_{18}H_{21}F_3N_2O_3$ Masa (calculado) [370]; (encontrado) $[M+H]^+ = 372$

(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]- pentanoico

15 Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedimiento general F1 para acoplamiento de amida y partiendo de éster de etilo de ácido 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-3-trifluorometil-pirazol-1-il]- pentanoico y 5-bromo-pirazin-2-ilamina (0.01g, 6%).

20 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d_3) δ 9.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $C_{20}H_{19}BrF_3N_5O_2$, Calculado [498.30], encontrado
25 $[M-H^+]$, patrón de Br, 496-498, RT=1.87 (método f).

EJEMPLO 31: 2,2-Diciclohexil-N-(6-metil-piridin-2-il) - acetamida



5

Se prepara el compuesto del título siguiendo el procedimiento general para acoplamiento de amida E1 y partiendo de ácido diciclohexil-acético y N-(3-metil-piridin-2-il)-amina disponibles comercialmente (0.031 g, 8%).

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 – 1.56 (m, 12H), 1.37 – 1.08 (m, 9H), 1.07 – 0.90 (m, 2H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, Calculado [314,465], encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]$ 315, RT=5.2

15 (método c).

Los Ejemplos 32-151 enumerados en la tabla 1 adelante se elaboran de acuerdo con el método de la columna 3 y se caracterizan por RMN (data not shown), y HPLC-MS (columnas 5, 6,

20 7 y 8)

Tabla

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado (M+1)	Pureza	Método analítico
32	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	368.66	1.71	370	96	f
33	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 1	414.10	1.63	415	100	f
34	(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	427.13	1.87	428	90	f
35	(5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	374.68	1.73	376	97	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
36	(6-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	352.20	1.95	354	97	e
37	(6-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	413.11	2.16	413	93	e
38	(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	380.28	2.19	382	100	e
39	(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 1	397.33	2.09	399	100	e

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
40	(5-fluoro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	358.23	1.58	359	98	f
41	5-bromo-4-tert-butil-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-(piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	475.24	2.6	476	98	e
42	(5-bromo-4-metil-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	433.16	1.82	434	98	f
43	(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 1	427.13	1.86	428	98	e

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
44	(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 1	419.14	2.15	420	95	e
45	(5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 1	431.10	1.82	432	97	f
46	(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	380.28	1.8	382	100	f
47	(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	402.21	1.77	404	97	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
48	(5-bromo-4,6-dimetil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	441.16	1.94	442	100	f
49	(5-bromo-4-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	427.13	1.82	428	100	f
50	(5-cloro-pirazin-2-il)- amida de 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 1	369.64	1.59	371	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
51	(3-trifluorometil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 1	392.17	1.76	394	95	f
52	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro -pentanoico	Como en el Ejemplo 10	386.65	2.07	387	100	d
53	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro -pentanoico	Como en el Ejemplo 10	432.09	1.93	433	100	d
54	(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro - pentanoico	Como en el Ejemplo 10	445.12	2.51	446	95	e

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
55	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 12	413.11	1.81	414	95	f
56	(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 12	419.14	1.76	420	95	f
57	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 13	414.10	1.64	415	95	f
58	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 13	368.66	1.69	370	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
59	(5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 13	352.20	1.55	354	100	f
60	(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 15	370.27	1.66	372	100	f
61	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 15	365.23	1.88	365	97	e
62	(3-tert-butil-isoxazol-5-il)- amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 15	331.41	2.07	332	94	e

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
63	ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) - pentanoico (5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-amida	Como en el Ejemplo 15	378.26	2.23	378	95	e
64	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de Ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 16	324.20	1.68	324	95	f
65	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-piridin-3-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 16	325.19	1.85	325	95	e
66	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionamida	Como en el Ejemplo 17	520.10	1.73	521	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
67	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-fluoro-piridin-2-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionamida	Como en el Ejemplo 17	458.20	1.67	458	100	f
68	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionamida	Como en el Ejemplo 17	474.66	1.78	474	100	f
69	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(5-trifluorometil-furan-2-il)-propionamida	Como en el Ejemplo 17	475.65	1.7	475	100	f
70	(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(6-Metoxi-piridin-3-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 18	370.27	1.67	372	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
71	(5-bromo-tiazol-2-il)-amida de Ácido 2-(2-Metil- piridin-4-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 18	354.27	1.07	356	95	f
72	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(3-Trifluorometil- pirazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 19	391.19	1.77	393	100	f
73	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-5-metil-3- trifluorometil-pirazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 19	484.11	2	485	100	f
74	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3- trifluorometil-pirazol-1-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 19	470.08	1.91	471	95	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
75	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 19	427.09	1.74	428	100	f
76	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico	Como en el Ejemplo 2	427.13	1.85	428	100	f
77	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico	Como en el Ejemplo 2	382.68	1.81	384	100	f
78	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico	Como en el Ejemplo 2	428.12	1.2	429	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
79	(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico	Como en el Ejemplo 2	394.31	1.86	396	100	f
80	(5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico	Como en el Ejemplo 2	445.12	1.92	446	100	f
81	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-fenil- pentanoico	Como en el Ejemplo 2	445.74	1.81	446	98	f
82	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-5-fenil- pentanoico	Como en el Ejemplo 2	489.20	1.91	489	90	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
83	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-3-metil-indol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 20	420.73	5.28	421	95	c
84	(5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-3-metil-indol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 20	404.28	4.95	406	100	c
85	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-indazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 20	407.69	4.73	409	95	c
86	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-pirrrolo[2,3-b] piridin-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 20	407.69	4.81	409	97	c

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
87	(5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-pirrrolo[2,3-b] piridin-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 20	391.24	4.35	393	100	c
88	ácido 2-(3-Bromo-pirrrol-1-il)- pentanoico (5-cloro-piridin-2-il)-amida	Como en el Ejemplo 21	356.65	1.84	358	100	f
89	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(3-Bromo-pirrrol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 21	402.08	1.78	403	100	f
90	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-[4-metoxi-fenil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 22	371.66	1.81	373	93	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
91	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 22	417.10	1.74	418	100	f
92	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-imidazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 22	402.08	1.79	402	100	f
93	(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-imidazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 22	416.11	1.93	417	100	e

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
94	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirazol-1-il] -pentanoico	Como en el Ejemplo 22	430.30	1.79	432	100	f
95	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-tert-butil-pirazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 22	459.18	2.09	460	91	f
96	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 22	428.08	1.67	427	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
97	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-propil-pirazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 22	445.15	1.97	444	98	f
98	(6-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 22	409.18	1.79	409	100	f
99	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 22	426.62	1.8	428	92	f
100	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 22	382.17	1.78	382	97	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
101	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 22	425.63	1.88	427	98	f
102	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 22	381.18	1.85	381	95	f
103	(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(3-Bromo-pirrol-1-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 23	368.27	1.83	370	100	f
104	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-pentanoico	Como en el Ejemplo 23	426.62	1.82	428	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
105	(5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 23	409.18	1.76	411	100	f
106	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	468.07	1.87	469	98	f
107	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	423.62	1.84	425	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
108	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	424.60	1.75	426	100	f
109	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	424.60	1.77	424	95	f
110	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	423.62	1.86	425	98	f
111	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	379.16	1.83	379	98	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
112	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-1-il) -ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	425.08	1.69	424	95	f
113	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 23	425.63	1.86	427	100	f
114	(6-cloro-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 23	426.62	1.78	428	98	f
115	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	469.05	1.78	468	95	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
116	(5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) - ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 23	407.16	1.73	409	95	f
117	(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] - pentanoico	Como en el Ejemplo 28	428.33	1.4	430	99	f
118	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-pentanoico	Como en el Ejemplo 29	440.30	1.48	442	90	f
119	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] - pentanoico	Como en el Ejemplo 29	388.83	1.46	389	95	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
120	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] - pentanoico	Como en el Ejemplo 29	387.84	1.54	388	98	f
121	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] - pentanoico	Como en el Ejemplo 29	395.85	1.44	396	90	f
122	(5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-pentanoico	Como en el Ejemplo 29	378.40	1.4	379	95	f
123	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-metil-butiramida	Como en el Ejemplo 3	413.11	1.9	414	100	d

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
124	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-metil-butiramida	Como en el Ejemplo 3	368.66	1.85	369	95	d
125	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-pirazin-2-il)3-metil-butiramida	Como en el Ejemplo 3	414.10	1.77	415	100	d
126	N-(5-Bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil-butiramida	Como en el Ejemplo 3	427.13	1.83	428	96	e
127	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-metil-butiramida	Como en el Ejemplo 3	374.68	1.7	376	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
128	N-(5-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil- butiramida	Como en el Ejemplo 3	431.10	1.5	432	97	f
129	2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-3-metil- butiramida	Como en el Ejemplo 3	380.28	1.78	382	100	f
130	N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2,2-diciclohexil -acetamida	Como en el Ejemplo 31	380.32	2.52	380-382	97	d
131	N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-2,2-diciclohexil -acetamida	Como en el Ejemplo 31	385.36	2.6	385-387	96	d

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
132	2,2-Diciclohexil-N-(5-fluoro-piridin-2-il) -acetamida	Como en el Ejemplo 31	318.43	2.42	319	100	d
133	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 4	412.08	1.5	413	93	f
134	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 4	366.64	1.57	366	100	f
135	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclopentanocarboxílico	Como en el Ejemplo 5	425.12	1.71	426	90	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
136	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 6	367.63	1.46	367	100	f
137	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico	Como en el Ejemplo 6	366.64	1.57	364	95	f
138	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 8	394.65	1.63	394	100	f
139	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 8	393.67	1.72	393	100	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
140	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 8	349.21	1.69	349	100	f
141	(5-bromo-pirazin-2-il) amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 9	369.64	1.83	369	95	f
142	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) - pentanoico	Como en el Ejemplo 9	325.19	1.58	323	95	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
143	ácido 2-(5-Cloro-(5-bromo-piridin-2-il)-amida de piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 9	368.66	1.68	368	100	f
144	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 9	324.20	1.65	324	100	f
145	(5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 9	339.22	1.65	339	95	f

(continúa)

Ejemplo	Nombre	Método de síntesis	PM Esperado	Tiempo de retención (min)	PM Encontrado(M+1)	Pureza	Método analítico
146	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 9	383.67	1.68	383	100	f
147	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 9	338.23	1.72	338	100	f
148	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il)- pentanoico	Como en el Ejemplo 9	382.68	1.76	383	100	f
149	(5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Cloro-piridin-4-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 9	369.64	1.58	371	100	f
150	(5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Cloro-piridin-4-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 9	324.20	1.64	324	100	f
151	(5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Cloro-piridin-4-il) -pentanoico	Como en el Ejemplo 9	368.66	1.67	368	100	f

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se probaron los Ejemplos 1-151 en el ensayo celular anteriormente descrito contra células CHO-S1P3 R1, y muestran valores de IC50 que varían desde 19 nM hasta 590 nM.

5

El Ejemplo 33 Se probó en los ensayos in vivo descritos anteriormente, a dosis que varían desde 10 hasta 60 mg/kg que muestran la actividad anti-neuroinflamatoria y neuroprotectora (como se establece en las Figuras 1-3) y la mejora de las
10 funciones cognitivas (como se establece en la Figura 4).

REFERENCIAS

- Anelli, V., Bassi, R., Tettamanti, G., Viani, P. and Riboni, L.
15 (2005) Extracellular release of newly synthesized sphingosine-1-phosphate by cerebellar granule cells and astrocytes. J. Neurochem., 92, 1204-1215.
- Bajwa A, Huang L, Ye H, Dondeti K, Song S, Rosin DL, Lynch KR, Lobo PI, Li L, Okusa MD. (2012). Dendritic cell sphingosine 1-phosphate receptor-3 regulates Th1-Th2 polarity in kidney
20 ischemia-reperfusion injury. J Immunol. 189(5):2584-96.
- Balthasar S, Samulin J, Ahlgren H, Bergelin N, Lundqvist M, Toescu EC, Eggo MC, Törnquist K. (2006). Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile and regulation of migration in human
25 thyroid cancer cells. Biochem J. 398(3):547-56.
- Brinkmann V. (2009). FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. Br J Pharmacol. 158(5):1173-82.
- Brinkmann V. (2007). Sphingosine 1-phosphate receptors in health

and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 115(1):84-105.

Bradl M, Hohlfeld R. (2003). Molecular pathogenesis of neuroinflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74(10):1364-70.

- 5 Camprubí-Robles M, Mair N, Andratsch M, Benetti C, Beroukas D, Rukwied R, Langeslag M, Proia RL, Schmelz M, Ferrer Montiel AV, Haberberger RV, Kress M. (2013). Sphingosine-1-phosphate-induced nociceptor excitation and ongoing pain behavior in mice and humans is largely mediated by S1P3 receptor. *J Neurosci.* 10 33(6):2582-92.

Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Pepeu G. (1998). Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis. *Int J Dev Neurosci.* 16(7-8):705-14.

- 15 Cencetti F, Bernacchioni C, Nincheri P, Donati C, Bruni P. (2010). Transforming growth factor-beta1 induces transdifferentiation of myoblasts into myofibroblasts via up-regulation of sphingosine kinase-1/S1P3 axis. *Mol Biol Cell.* 21(6):1111-24.

- 20 Chen LY, Woszczek G, Nagineni S, Logun C, Shelhamer JH. (2008). Cytosolic phospholipase A2alpha activation induced by S1P is mediated by the S1P3 receptor in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 295(2):L326-35.

- Chun J, Goetzl EJ, Hla T, Igarashi Y, Lynch KR, Moolenaar W. 25 (2002). International Union of Pharmacology. XXXIV. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 54: 265-269.

Davies L, Fassbender K, Walter S. 2013. Sphingolipids in neuroinflammation. *Handb Exp Pharmacol.* (216):421-30.

- Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. (1988). *Behav Brain Res.* 31(1):47-59.
- Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty G, Hale J, Keohane C, Meyers C, Milligan J, Mills S, Nomura N, Rosen H, Rosenbach M, Shei GJ, Singer II, Tian M, West S, White V, Xie J, Proia RL, Mandala S. (2004). Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 309(2):758-68.
- Fischer I, Alliod C, Martinier N, Newcombe J, Brana C, Pouly S. (2011). Sphingosine kinase 1 and sphingosine 1-phosphate receptor 3 are functionally upregulated on astrocytes under pro-inflammatory conditions. *PLoS One.* 6(8):e23905.
- Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, Reuschel R, Beerli C, Schwartz M, Billich A. (2007). Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 323(2):469-75.
- Gude DR, Alvarez SE, Paugh SW, Mitra P, Yu J, Griffiths R, Barbour SE, Milstien S, Spiegel S. (2008). Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a "come-and-get-me" signal. *FASEB J.* 22(8):2629-38.
- Harris GL, Creason MB, Brulte GB, Herr DR. (2012). In vitro and in vivo antagonism of a G protein-coupled receptor (S1P3) with a novel blocking monoclonal antibody. *PLoS One.* 7(4):e35129.
- Ishii I, Friedman B, Ye X, Kawamura S, McGiffert C, Contos JJ,

- Kingsbury MA, Zhang G, Brown JH, Chun J. (2001). Selective Loss of Sphingosine 1-Phosphate Signaling with No Obvious Phenotypic Abnormality in Mice Lacking Its G Protein coupled Receptor, LPB3/EDG-3. *J Biol Chem*. 276(36): 33697-704.
- 5 Ishii I, Fukushima N, Ye X, Chun J. (2004). Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biology. *Annu Rev Biochem*. 73:321-54.
- Kanno T, Nishizaki T. (2011). Endogenous sphingosine 1-phosphate regulates spontaneous glutamate release from mossy fiber terminals via S1P(3) receptors. *Life Sci*. 18;89(3-4):137-40.
- 10 Keul P, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, Bode C, Gräler M, Heusch G, Levkau B. (2011). Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes recruitment of monocyte/macrophages in inflammation and atherosclerosis. *Circ Res*. 108(3):314-23.
- Kim ES, Kim JS, Kim SG, Hwang S, Lee CH, Moon A. (2011).
- 15 Sphingosine 1-phosphate regulates matrix metalloproteinase-9 expression and breast cell invasion through S1P3-Gαq coupling. *J Cell Sci*. 1; 124(Pt 13):2220-30.
- Kono M, Mi Y, Liu Y, Sasaki T, Allende ML, Wu YP, Yamashita T, Proia RL. (2004).The sphingosine-1-phosphate receptors S1P1,
- 20 S1P2, and S1P3 function coordinately during embryonic angiogenesis. *J Biol Chem*. 279(28):29367-73.
- Kono Y, Nishiuma T, Nishimura Y, Kotani Y, Okada T, Nakamura S, Yokoyama M. (2007). Sphingosine kinase 1 regulates differentiation of human and mouse lung fibroblasts mediated by
- 25 TGF-beta1. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 37(4):395-404.
- Lai WQ, Melendez AJ, Leung BP. (2010). Role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in inflammatory arthritis. *World J Biol Chem*. 1(11): 321-326.
- Li C, Jiang X, Yang L, Liu X, Yue S, Li L. 2009. Involvement of

- sphingosine 1-phosphate (SIP)/S1P3 signaling in cholestasis induced liver fibrosis. *Am J Pathol*; 175(4): 1464-72.
- Liliom K, Guan Z, Tseng JL, Desiderio DM, Tigyi G, Watsky MA. Growth factor-like phospholipids generated after corneal injury. (1998). *Am J Physiol*. 274:C1065-C1074.
- Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. (2012). Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends Cell Biol*. 22(1):50-60.
- Maragakis NJ, Rothstein JD. (2006). Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2(12):679-89.
- Marsolais D, Rosen H. (2009). Chemical modulators of sphingosine-1-phosphate receptors as barrier-oriented therapeutic molecules. *Nat Rev Drug Discov*. 8(4):297-307.
- Means KL, Brown JH. (2009). Cardio Res_Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart. 82, 193-200.
- Mehta D, Konstantoulaki M, Ahmmed GU, Malik AB. (2005). Sphingosine 1-phosphate-induced mobilization of intracellular Ca²⁺ mediates Rac activation and adherents junction assembly in endothelial cells. *J Biol Chem*. 280:17320-17328.
- Meraz-Rios MA. Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernandez J, Campos-Pena V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci*. 7(59): 1-15.
- Mettu P, Deng P, Misra U, Gawdi G, Epstein D, Rao P. (2004). Role of lysophospholipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 45:2263-2271.
- Murakami A, Takasugi H, Ohnuma S, Koide Y, Sakurai A, Takeda S, Hasegawa T, Sasamori J, Konno T, Hayashi K, Watanabe Y, Mori K,

- Sato Y, Takahashi A, Mochizuki N, Takakura N. (2010). Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: investigation based on a new S1P3 receptor antagonist. *Mol Pharmacol*. 77(4):704-13.
- 5 Niessen F, Schaffner F, Furlan-Freguia C, Pawlinski R, Bhattacharjee G, Chun J, Derian CK, Andrade-Gordon P, Rosen H, Ruf W. 2008. Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation. *Nature*. 452(7187):654-8.
- Paxinos, G., Watson, C., Pennisi, M., Topple, A., 1985. Bregma,
 10 lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight. *J. Neurosci. Methods* 13, 139-143.
- Pyne S and Pyne JN. (2000). Sphingosine 1-phosphate signalling in mammalian cells. *Biochem J*. 349, 385-402.
- 15 Rosen H, Gonzalez-Cabrera PJ, Sanna MG, Brown S. (2009). Sphingosine 1-phosphate receptor signaling. *Annu Rev Biochem*. 78:743-68.
- Rouach N, Pébay A, Mème W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, Giaume C, Tencé M. (2006). S1P inhibits gap junctions in astrocytes:
 20 involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci*. 23(6):1453-1464.
- Scali C, Giovannini MG, Prosperi C, Bartolini L, and Pepeu G (1997). Tacrine administration enhances extracellular acetylcholine in vivo and restores the cognitive impairment in
 25 aged rats. *Pharmacol Res* 36:463-469.
- Sanna MG, Liao J, Jo E, Alfonso C, Ahn MY, Peterson MS, Webb B, Lefebvre S, Chun J, Gray N, Rosen H. (2004). Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Receptor Subtypes S1P1 and S1P3, Respectively, Regulate Lymphocyte Recirculation and Heart Rate. *J Biol Chem*.

279(14):13839-48.

Shea BS, Tager AM. (2012). *Open Rheumat J.* 6(Suppl 1: M8) 123-129.

Singleton PA, Dudek SM, Ma SF, Garcia JG. (2006). Transactivation
5 of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular
barrier regulation. Novel role for hyaluronan and CD44 receptor
family. *J Biol Chem.* 281(45):34381-93.

Spiegel S, Milstien S. (2003). Exogenous and intracellularly
generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes
10 by divergent pathways. *Biochem Soc Trans.* 31(Pt 6):1216-9.

Stamer WD, Read AT, Sumida GM, Ethier CR. (2009). Sphingosine-1-
phosphate effects on the inner wall of Schlemm's canal and
outflow facility in perfused human eyes. *Exp Eye Res.* 89(6):980-
8.

15 Sun X, Shikata Y, Wang L, Ohmori K, Watanabe N, Wada J, Shikata
K, Birukov KG, Makino H, Jacobson JR, Dudek SM, Garcia JG.
(2009). Enhanced interaction between focal adhesion and adherens
junction proteins: involvement in sphingosine 1-phosphate-induced
endothelial barrier enhancement. *Microvasc Res.* 77:304-313.

20 Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y,
Shimada N, Higo T, Yokoshima S, Fukuyama T, Lee VM, Trojanowski
JQ, Tomita T, Iwatsubo T. (2011). BACE1 activity is modulated by
cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci.* 31(18):6850-
7.

25 Takasugi N, Sasaki T, Ebinuma I, Osawa S, Isshiki H, Takeo K,
Tomita T, Iwatsubo T. (2013).

FTY720/fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β
production in neurons. *PLoS One.* 8(5):e64050.

Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Okamoto Y, Tanaka T,

- Hirano K, Usui S, Wang F, Du W, Yoshioka K, Banno Y, Sasaki M, Ichi I, Okamura M, Sugimoto N, Mizugishi K, Nakanuma Y, Ishii I, Takamura M, Kaneko S, Kojo S, Satouchi K, Mitumori K, Chun J, Takuwa Y. (2010). S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovasc Res.* 85(3):484-93.
- Taniguchi M, Kitatani K, Kondo T, Hashimoto-Nishimura M, Asano S, Hayashi A, Mitsutake S, Igarashi Y, Umehara H, Takeya H, Kigawa J, Okazaki T. (2012). Regulation of autophagy and its associated cell death by "sphingolipid rheostat": reciprocal role of ceramide and sphingosine 1-phosphate in the mammalian target of rapamycin pathway. *J Biol Chem.* 287(47):39898-910.
- Trifilieff A, Fozard JR. (2012). Sphingosine-1-phosphate-induced airway hyper-reactivity in rodents is mediated by the sphingosine-1-phosphate type 3 receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 342(2):399-406.
- Uhlig S, Yang Y. (2013). Sphingolipids in Disease. *Handbook of Experimental Pharmacology, Sphingolipids in Acute Lung Injury.* Vol. 216, pp 227-246.
- Welch SP, Sim-Selley LJ, Selley DE. (2012). Sphingosine-1-phosphate receptors as emerging targets for treatment of pain. *Biochem Pharmacol.* 84(12):1551-62.
- Wu YP, Mizugishi K, Bektas M, Sandhoff R, Proia RL. (2008). Sphingosine kinase 1/S1P receptor signaling axis controls glial proliferation in mice with Sandhoff disease. *Hum Mol Genet.* 17(15):2257-64.
- Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Yamaguchi H, Mori K, Osada M, Aoki S, Yatomi Y, Takuwa Y, Nagawa H. (2006). Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile in human gastric cancer

cells: differential regulation on the migration and proliferation. *J Surg Res.* 130(1):80-7.

Yin Z, Fan L, Wei L, Gao H, Zhang R, Tao L, Cao F, Wang H. (2012). FTY720 protects cardiac microvessels of diabetes: a critical role of S1P1/3 in diabetic heart disease. *PLoS One.* 7(8):e42900.

Young N and Van Brocklyn JR. (2007). Roles of Sphingosine-1-Phosphate (S1P) Receptors in Malignant behavior of Glioma Cells. Differential Effects of S1P2 on Cell Migration and Invasiveness. *Exp Cell Res.* 1; 313(8): 1615-1627.

Zhang YH, Fehrenbacher JC, Vasko MR, Nicoll GD. (2006). Sphingosine-1-Phosphate Via Activation of a G-Protein-Coupled Receptor(s) Enhances the Excitability of Rat Sensory Neurons. *J Neurophysiol.* 96: 1042-1052.

Brinkmann V. (2007). Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 115(1):84-105.

Spiegel S, Milstien S. (2003). Exogenous and intracellularly generated sphingosine 1-phosphate can regulate cellular processes by divergent pathways. *Biochem Soc Trans.* 31(Pt 6):1216-9.

Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty G, Hale J, Keohane C, Meyers C, Milligan J, Mills S, Nomura N, Rosen H, Rosenbach M, Shei GJ, Singer II, Tian M, West S, White V, Xie J, Proia RL, Mandala S. (2004). Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 309(2):758-68.

Liliom K, Guan Z, Tseng JL, Desiderio DM, Tigyi G, Watsky MA. Growth factor-like phospholipids generated after corneal injury.

(1998). *Am J Physiol.* 274:C1065-C1074.

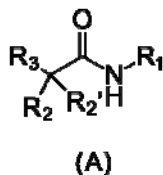
Mettu P, Deng P, Misra U, Gawdi G, Epstein D, Rao P. (2004). Role of lysophospholipid growth factors in the modulation of aqueous humor outflow facility. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45:2263-2271.

Rouach N, Pébay A, Mème W, Cordier J, Ezan P, Etienne E, Giaume C, Tencé M. (2006). S1P inhibits gap junctions in astrocytes: involvement of G and Rho GTPase/ROCK. *Eur J Neurosci.* 23(6):1453-1464.

10 Casamenti F, Prosperi C, Scali C, Giovannelli L, Pepeu G. (1998). Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis. *Int J Dev Neurosci.* 16(7-8):705-14.

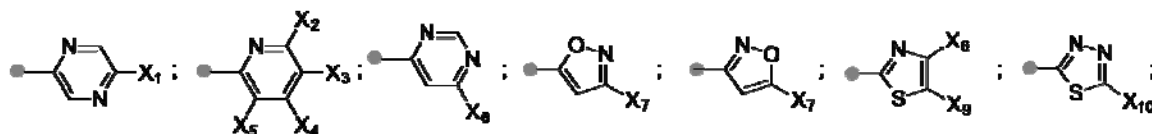
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (A),



5 en donde

●—R₁ es



10 X₁, X₆, X₇, X₉ y X₁₀ son halógeno, alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

X₂, X₃, X₄, X₅ y X₈, son hidrógeno, halógeno, alquilo lineal ramificado o cíclico C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

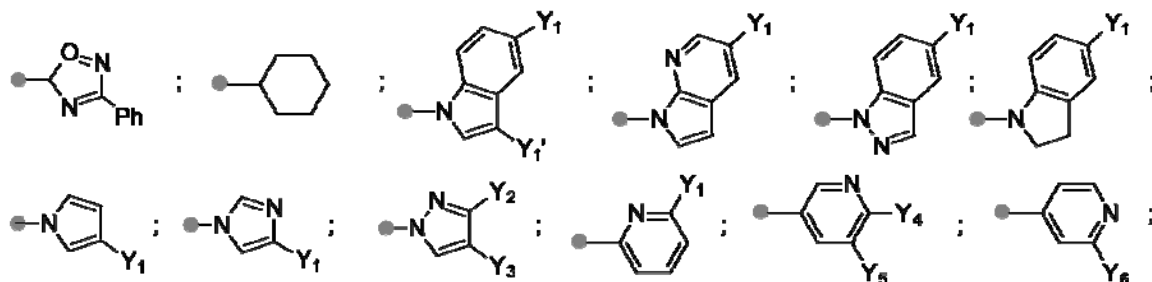
15 con la condición que por lo menos uno de X₂, X₃, X₄, y X₅ no es hidrógeno

R₂ es un alquilo lineal ramificado o cíclico C₃-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo, con uno o más átomos de flúor o con trifluorometil-furanilo;

20 R₂' es hidrógeno, F, alquilo lineal o ramificado C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o R₂ y R₂' juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆;

●—R₃ es



Y_1 es halógeno;

Y_1' es alquilo lineal ramificado o cíclico C_1 - C_3 opcionalmente

5 sustituido con uno o más átomos de flúor;

Y_2 es ciano o metoxifenilo, alquilo lineal ramificado o cíclico C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

Y_3 es hidrógeno, halógeno o metoxifenilo;

Y_4 es hidrógeno, halógeno, N-metilpirazolilo o un alcoxi lineal
10 ramificado o cíclico C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

Y_5 es hidrógeno halógeno, ciano, o un alquilo lineal ramificado o cíclico C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

15 con la condición que por lo menos uno de Y_4 y Y_5 no es hidrógeno;

Y_6 es halógeno, alquilo lineal ramificado o cíclico C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o un alcoxi lineal ramificado o cíclico C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 enantiómeros, mezclas enantioméricamente enriquecidas, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

X_1 es halógeno;

25 X_2 es hidrógeno, halógeno o metilo;

X_3 es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

X_4 es hidrógeno o metilo;

X_5 es hidrógeno o halógeno;

X_6 es halógeno;

con la condición que por lo menos uno de X_2 , X_3 , X_4 , y X_5 no es

5 hidrógeno;

X_7 es *t*-butilo o trifluorometilo, preferiblemente *t*-butilo;

X_8 es hidrógeno, metilo o *t*-butilo;

X_9 es halógeno;

X_{10} es *t*-butilo;

10 R_2 es *n*-propilo, 3-fenil-*n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, ciclohexilo, (5-trifluorometil-furan-2il)-metilo;

R_2' es hidrógeno, F, metilo;

o R_2 y R_2' juntos con el átomo de carbono al cual se adhieren forman un grupo ciclobutilo o cilopentilo;

15 Y_1 es halógeno;

Y_1' es metilo;

Y_2 es metilo, *n*-propilo, ciano, trifluorometilo o 4-metoxifenilo;

Y_3 es hidrógeno, halógeno, o 4-metoxifenilo;

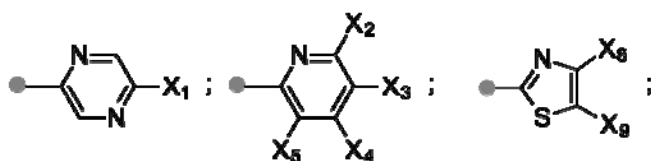
Y_4 es hidrógeno, halógeno, metoxi o 1-metil-pirazol-4-ilo;

20 Y_5 es hidrógeno, halógeno, ciano o metilo;

con la condición que por lo menos uno de Y_4 y Y_5 no es hidrógeno;

Y_6 halógeno, metoxi o difluorometoxi.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde $\bullet-R_1$ se selecciona de



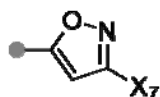
y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que se selecciona del
- 5 grupo que consiste de
- (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico;
- (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico;
- 10 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il) -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Bromo-piridin-2-il) - pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -
- 15 pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) - pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Metoxi-piridin-3-il) - pentanoico;
- 20 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Difluorometoxi-piridin-4-il) -pentanoico;
- (5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-
- 25 il)-piridin-3-il] -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) - pentanoico;
- (5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico;

- (5-bromo-6-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico;
- (5-cloro- pirazin-2-il)-amida de 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico;
- 5 (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-2-fluoro -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -pentanoico;
- (5-cloro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Bromo-piridin-4-il) -
- 10 pentanoico;
- (5-fluoro-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il) -pentanoico;
- (5-bromo-tiazol-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico;
- 15 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Metoxi-piridin-4-il) -pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-
- 20 1-il) -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-[4-metoxi-fenil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il) -pentanoico;
- 25 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il) -pentanoico;
- (5-bromo-piridin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-imidazol-1-il) -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-

- pirazol-1-il] -pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(4-Bromo-3-ciano-pirazol-1-il) -pentanoico;
- (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico;
- 5 (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-[5-Ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il] -pentanoico;
- 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-N-(5-bromo-pirazin-2-il) 3-metil-butiramida;
- 10 N-(5-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil-butiramida;
- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2,2-diciclohexil -acetamida;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Bromo-piridin-3-il) -ciclobutanocarboxílico;
- 15 (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-ciclobutanocarboxílico;
- (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-ciano-piridin-3-il)- pentanoico;
- (5-bromo-pirazin-2-il) amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) -
- 20 pentanoico;
- (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(5-Cloro-piridin-3-il) -pentanoico;
- (5-cloro-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-il) -pentanoico;
- 25 y (5-bromo-pirazin-2-il)-amida de ácido 2-(2-Cloro-piridin-4-il) -pentanoico.

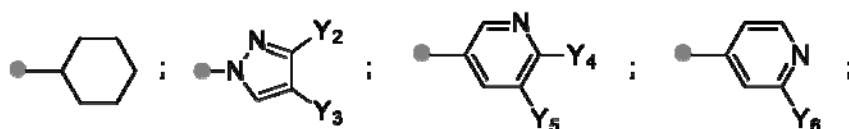
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en donde $\bullet-R_1$ es



y en donde R_2 , R_2' , R_3 , X_7 , Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

5 6. El compuesto de la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste de (3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pentanoico y (3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-hexanoico.

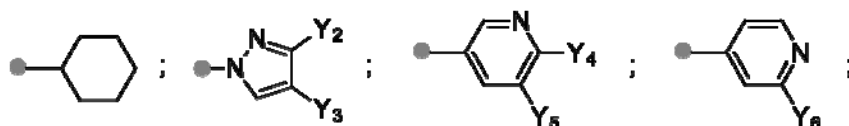
10 7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son como se define en las reivindicaciones 1 o 2.

15

8. El compuesto de la reivindicación 3 o 5, en donde $\bullet-R_3$ se selecciona de



y en donde R_1 , R_2 , R_2' , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 son como se define en las reivindicaciones 3 o 5.

20

9. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con reivindicaciones 1-8.

25 10. El compuesto de las reivindicaciones 1-8 para uso como

medicamentos.

11. El compuesto de la reivindicación 10 para uso en el
tratamiento de artritis, fibrosis, síndromes inflamatorios,
5 aterosclerosis, enfermedades vasculares, asma, bradicardia,
lesión de pulmón aguda, inflamación de pulmón, cáncer,
hipertensión ocular, glaucoma, enfermedades neuroinflamatorias,
enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Sandhoff', lesión
por isquemia- reperfusión de riñón, dolor, enfermedad del corazón
10 diabética.

12. El compuesto de la reivindicación 10 para uso en el
tratamiento de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,
Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington y
15 Esclerosis múltiple.

13. Los compuestos de la reivindicación 10 para uso en el
tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

RESUMEN**ANTAGONISTAS DE S1P3**

5 La presente invención se relaciona con antagonistas del receptor S1P3 de fórmula (A) como se describe aquí y composiciones farmacéuticas del mismo. Los compuestos de la fórmula (A) son útiles en la preparación de un medicamento, en particular para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

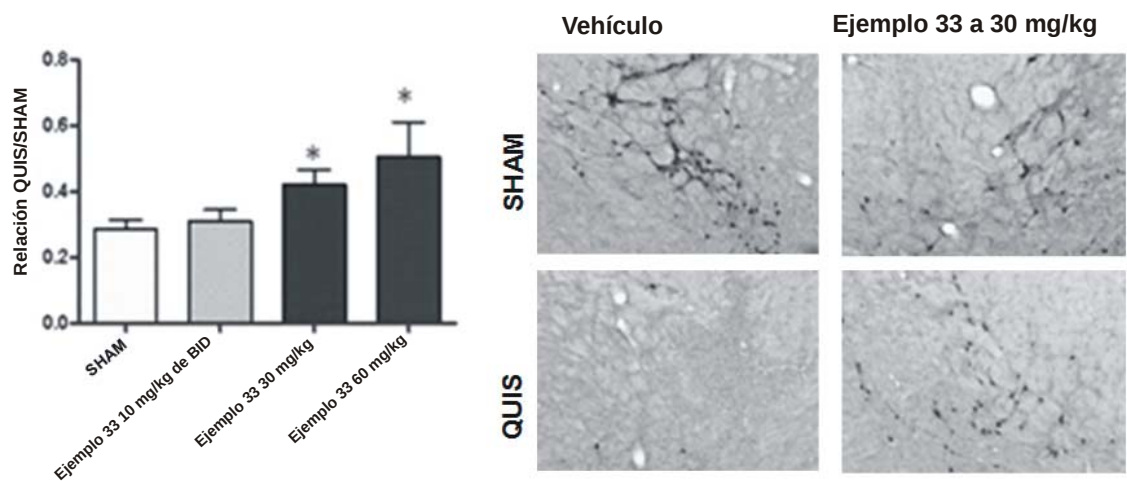


Figura 1

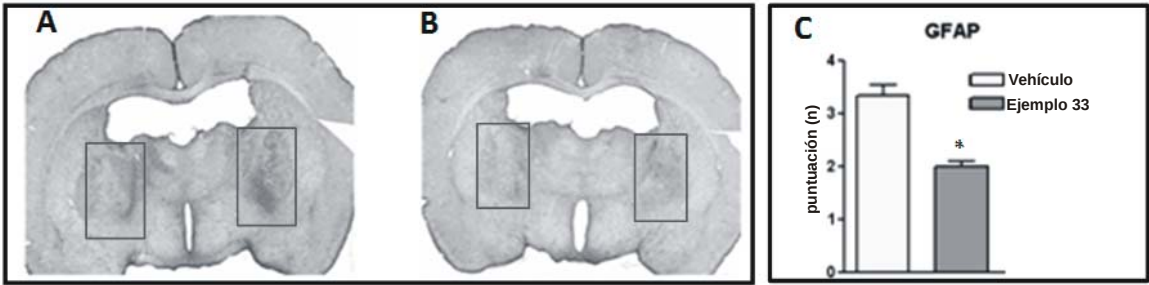


Figura 3

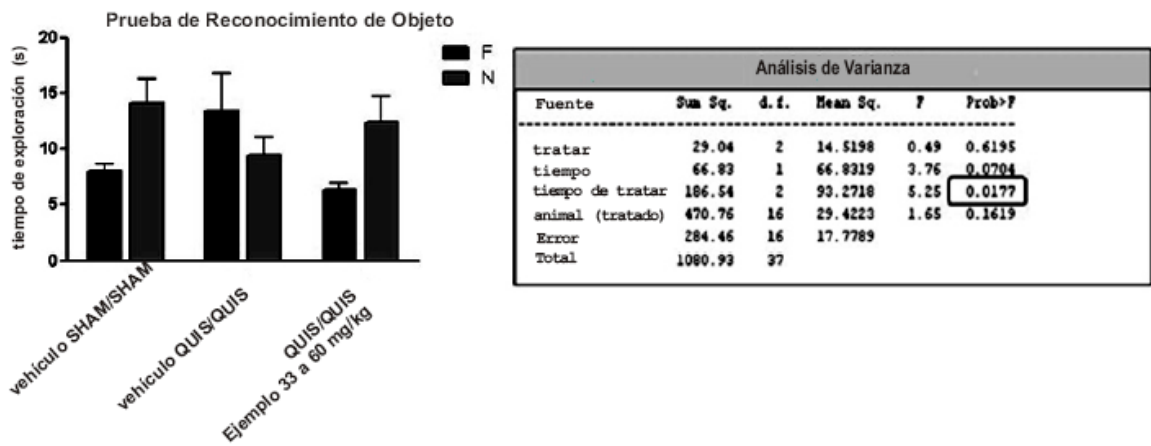


Figura 4

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 June 2015 (11.06.2015)

(10) International Publication Number
WO 2015/082357 A1

(51) International Patent Classification:

A61P 25/28 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/075986

(22) International Filing Date:

28 November 2014 (28.11.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

13195372.1 2 December 2013 (02.12.2013) EP

(71) Applicant: SIENA BIOTECH S.P.A. [IT/IT]; Via Banchi di Sotto, 34, I-53100 Siena (IT).

(72) Inventors: CAMELLI, Chiara; Via Rossini, 14, I-53018 Sovicille (SI) (IT). FEDERICO, Cesare; Via del Luschietto, 95, I-06126 Perugia (PG) (IT). GABELLIERI, Emanuele; Avenue Parc de la Rouvraie, 10, CH-1018 Lausanne (CH). MAGNANI, Matteo; Via Sandro Pertini, 9, I-52015 Pratovecchio (AR) (IT). MICCO, Iolanda; 10 Dover Rise, Heritage View, Tower B, # 10-18, Singapore 138680 (SG). TERSTAPPEN, Georg C.; Panoramastrasse, 11, 67271 Battenberg (PFALZ) (DE).

(74) Agent: BANFI, Paolo; Bianchetti Bracco Minoja S.R.L., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

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

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

Published:

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

(54) Title: S1P3 ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to antagonists of the S1P3 receptor formula (A) as herein described and pharmaceutical compositions thereof. The compounds of formula (A) are useful in the preparation of a medicament, in particular for the treatment of Alzheimer's disease.



WO 2015/082357 A1