

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 086**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/56** (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)  
**C07D 213/57** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**C07D 239/28** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 407/12** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012 E 12714324 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2699547**

54 Título: **5-(fenilpiridinil-etinil)-2-piridin/2-pirimidin-carboxamidas como moduladores de mGluR5**

30 Prioridad:

**19.04.2011 EP 11162945**  
**14.10.2011 EP 11185137**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.04.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**JAESCHKE, GEORG;**  
**JOLIDON, SYNESE;**  
**LINDEMANN, LOTHAR;**  
**RICCI, ANTONIO;**  
**RUEHER, DANIEL;**  
**STADLER, HEINZ y**  
**VIEIRA, ERIC**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 534 086 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

5-(fenil/piridinil-etinil)-2-piridin/2-pirimidin-carboxamidas como moduladores de mGluR5

5 La presente invención se refiere a derivados de etinilo de la fórmula I



en la que:

Y es N o C-R<sup>3</sup>;

y R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, halógeno o nitrilo;

- 10 R<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por halógeno,  
 o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo morfolina, un anillo piperidina o un  
 anillo azetidina, que están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 halógeno, hidroxilo y metilo;
- 15 R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> juntos forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>,  
 tetrahidrofurano u oxetano;
- o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a los correspondientes  
 enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

20 Ahora ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son moduladores  
 alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGluR5).

En el sistema nervioso central (SNC), la transmisión de estímulos tiene lugar por la interacción de un  
 neurotransmisor, que es enviado por una neurona, con un neuroreceptor.

25 El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro y desempeña un rol único en un gran número de  
 funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en  
 dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber, los receptores ionotrópicos, está formado por canales  
 iónicos controlados por ligandos. Los receptores de glutamato metabotrópico (mGluR) pertenecen al segundo grupo  
 30 principal y además pertenecen al grupo de receptores asociados con la proteína G.

Actualmente se conocen ocho componentes diferentes de estos mGluR y algunos de ellos tienen además subtipos.  
 En función de su homología de secuencia, mecanismos de transducción de señales y selectividad de agonista, estos  
 ocho receptores pueden subdividirse en los tres subgrupos siguientes:

35 el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el  
 mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

40 Los ligandos de receptores de glutamato metabotrópico pertenecientes al primer grupo pueden utilizarse para el  
 tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo de la psicosis, la epilepsia,  
 la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria, así como el dolor  
 agudo y crónico.

45 Otras indicaciones que pueden tratarse en este contexto son la función cerebral restringida causada por operaciones  
 de "bypass" o trasplantes, el riego sanguíneo insuficiente al cerebro, las lesiones de la columna vertebral, las  
 lesiones del cráneo, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglucemia. Otras indicaciones que  
 pueden tratarse son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada  
 por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por  
 50 medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. los  
 espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, la adicción a  
 los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia y las depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos,  
 traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la  
 55 enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las  
 enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de  
 las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12, (12), 2002).

Una nueva vía para desarrollar moduladores selectivos consiste en identificar compuestos que actúen por un mecanismo alostérico, modulando el receptor fijándolo sobre un sitio diferente del sitio de fijación ortostérico muy conservado. Los moduladores alostéricos del mGluR5 han aparecido en fechas recientes como nuevas entidades farmacéuticas que ofrece esta atractiva alternativa. Los moduladores alostéricos se han descrito por ejemplo en WO 2008/151184, WO 2006/048771, WO 2006/129199 y WO 2005/044797 y en Molecular Pharmacology 40, 333–336, 1991; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics vol. 313, nº 1, 199-206, 2005.

Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que por sí mismos no activan directamente a los receptores, pero potencian de forma acusada las respuestas estimuladas por los agonistas y aumentan la potencia y la eficacia máxima. La fijación de estos compuestos aumenta la afinidad de un agonista de sitio de glutamato en su sitio de fijación N-terminal extracelular. La modulación alostérica positiva es, pues, un mecanismo atractivo para intensificar la activación del receptor fisiológico apropiado. Hay escasez de moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5. Los moduladores convencionales del receptor mGluR5 carecen normalmente de una solubilidad acuosa satisfactoria y presentan una biodisponibilidad oral pobre. Sigue habiendo, pues, demanda de compuestos que superen estos inconvenientes y que proporcionen de modo eficaz moduladores alostéricos selectivos del receptor mGluR5.

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos en relación con los moduladores alostéricos del receptor mGluR5.

Las indicaciones especialmente preferidas de los compuestos que son moduladores alostéricos son la esquizofrenia y el conocimiento.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a los procesos para su obtención así como al uso de compuestos de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos, en relación con los moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR5, como son la esquizofrenia, la esclerosis tuberosa, el conocimiento, y a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se emplea aquí, el término “alquilo inferior” indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena carbonada lineal o ramificada de 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

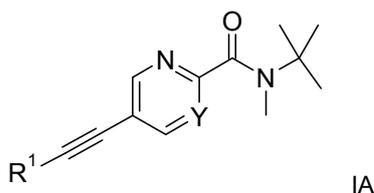
El término “alquilo inferior sustituido por halógeno” indica un grupo alquilo recién definido, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno. Es preferido el grupo CF<sub>3</sub>.

El término “alcoxi” indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior ya definido antes.

El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula



en la que:

Y es N o C-R<sup>3</sup>;

y R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, halógeno o nitrilo;

R<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

Se han obtenido los siguientes compuestos de la fórmula IA:

tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 5 tert-butil-metil-amida del ácido 5-piridin-3-iletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-fluor-piridin-3-il-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 10 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 15 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 20 tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico o  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

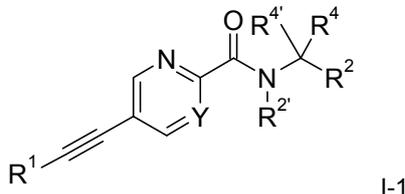
25 tert-butilamida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 30 tert-butilamida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butilamida del ácido 5-m-toliletinil-pirimidina-2-carboxílico  
 35 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 40 tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 ciclobutil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 oxetan-3-ilamida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 45 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 50 metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-m-toliletinil-piridina-2-carboxílico  
 (2,2-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona  
 [5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona  
 [5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona  
 55 (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona  
 (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona  
 (RS)-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 60 tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 (3,3-difluor-azetidín-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 65 (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona

metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-fenil-etinil-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 5 (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 10 (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 (RS)-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona o  
 (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es piridinilo, opcionalmente  
 15 sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

tert-butil-metil-amida del ácido 5-piridin-3-iletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-fluor-piridin-3-il-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 20 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 25 (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (R) o (S)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico o  
 (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (S) o (R)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico.

30 Otro objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I-1



en la que:

Y es N o C-R<sup>3</sup>;

y R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, halógeno o nitrilo;

35 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son distintos de hidrógeno, o son alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por halógeno o CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>,

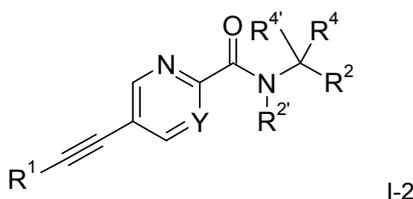
o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo morfolina, un anillo piperidina o un anillo azetidina, que están sin sustituir o sustituidos por alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo o metilo;

40 R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son distintos de hidrógeno, o son alquilo C<sub>1-4</sub> o CH<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>,

o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> juntos forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, tetrahidrofurano u oxetano;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

45 Otro objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I-2



en la que:

Y es N o C-R<sup>3</sup>;

y R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, halógeno o nitrilo;

50 R<sup>1</sup> es fenilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

$R^2/R^{2'}$  con independencia entre sí son distintos de hidrógeno, o son alquilo  $C_{1-4}$  o  $CH_2$ -alcoxi  $C_{1-4}$ , o  $R^2$  y  $R^{2'}$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo con  $-(CH_2)_{2,3,4}$ -,  $-(CH_2)_2-NR^5-CH_2$ -o  $-(CH_2)_2-O-CH_2$ -, que está sin sustituir o sustituido por alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxilo o metilo; en el que  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

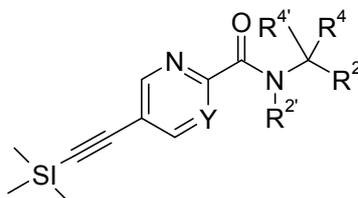
5  $R^4/R^{4'}$  con independencia entre sí son distintos de hidrógeno, o son alquilo  $C_{1-4}$  o  $CH_2$ -alcoxi  $C_{1-4}$ , o  $R^4$  y  $R^{4'}$  juntos forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-5}$ , tetrahidrofurano u oxetano; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

10 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis convergentes o sucesivos. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en el siguiente esquema 1. Los expertos en química orgánica ya conocen los requisitos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para los pasos de reacción individuales. El orden de las reacciones no se limita a los descritos en los esquemas, sino que en función de los materiales de partida y de su correspondiente reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias que se citan en la descripción o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de química orgánica.

25 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de química orgánica, por ejemplo por las variantes de proceso descritas a continuación, dicho proceso consiste en:

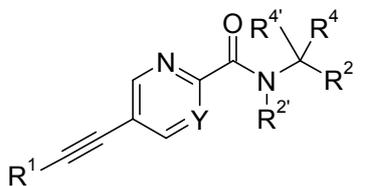
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



30 con un compuesto apropiado de la fórmula 6



35 para formar un compuesto de la fórmula



en la que los sustituyentes tienen los significados definidos previamente o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

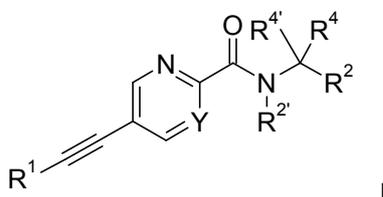


40 con un compuesto apropiado de la fórmula 3

con un compuesto apropiado de la fórmula

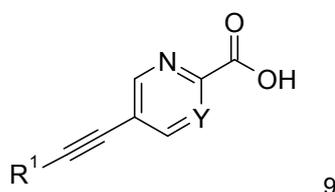


para formar un compuesto de la fórmula

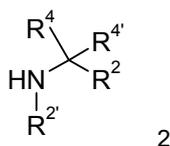


5

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

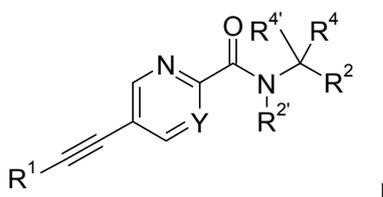


con un compuesto apropiado de la fórmula



10

para formar un compuesto de la fórmula

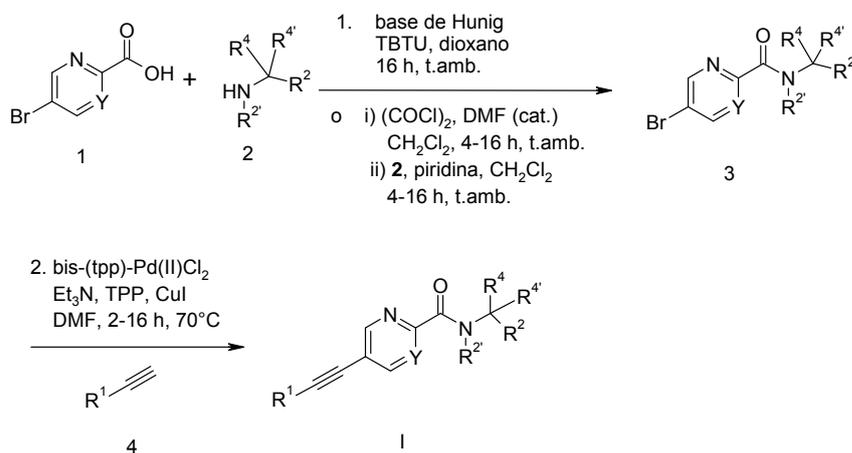


15

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos previamente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La obtención de los compuestos de la fórmula I se describe también con mayor detalle en los esquemas 1, 2 y 3 y en los ejemplos 1 – 68.

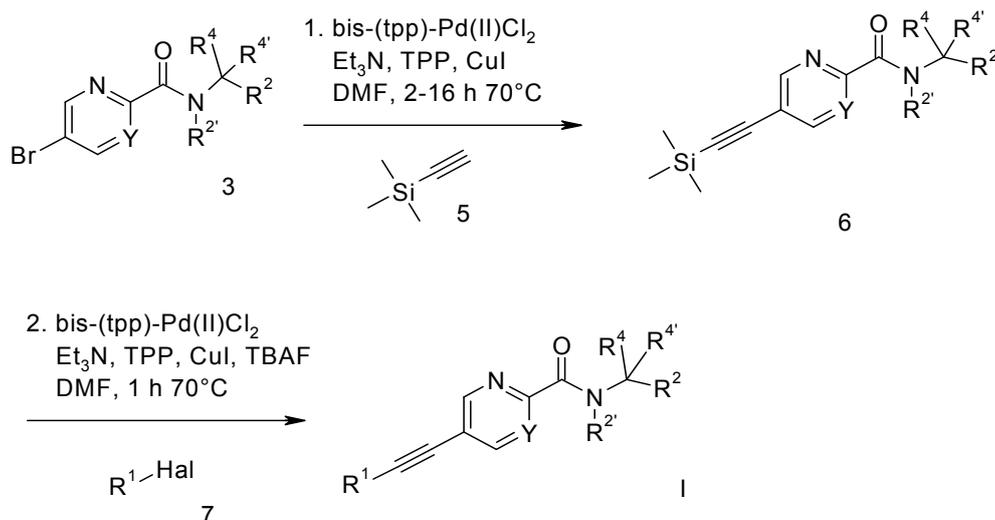
Esquema 1



20

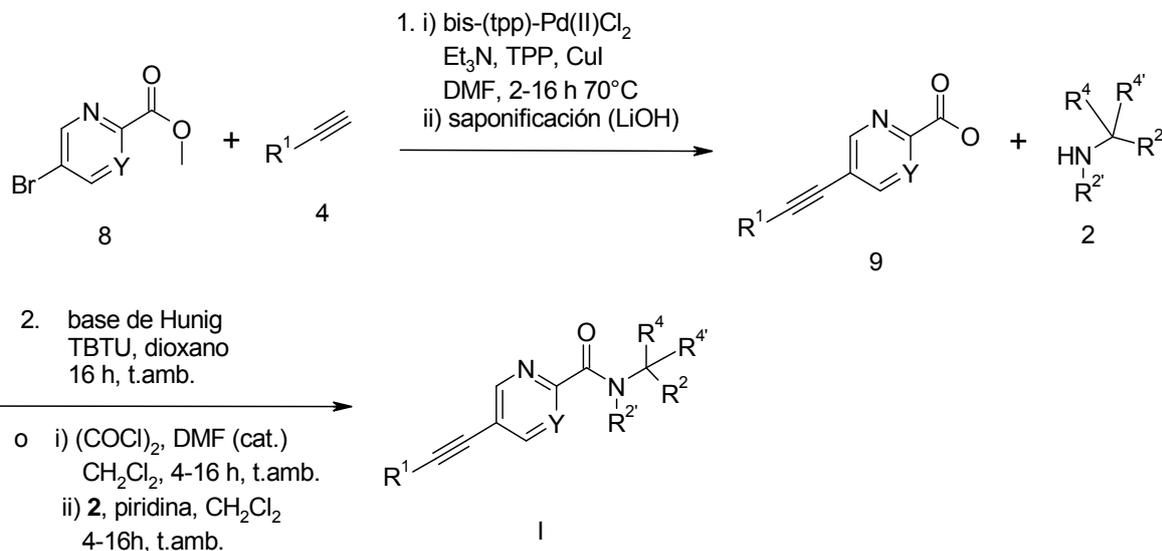
5 Puede obtenerse un compuesto de etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I por ejemplo por reacción de un ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico o de un ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico 1 con una amina apropiada 2 en presencia de una base, por ejemplo la base de Hunig y un agente de condensación de péptidos, por ejemplo el TBTU, en un disolvente del tipo dioxano o por obtención "in-situ" del correspondiente cloruro de ácido con cloruro de oxalilo y DMF (en una cantidad catalíticamente suficiente), en un disolvente del tipo diclorometano y posterior reacción con la amina 2 en presencia de una base, por ejemplo la piridina. Por condensación de Sonogashira de la amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico o de la amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico 3 con arilacetileno adecuadamente sustituido 4 se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general I (esquema 1). La introducción del sustituyente R<sup>2</sup> puede realizarse también en varios puntos de la serie de reacciones de síntesis por alquilación del compuesto intermedio correspondiente, en el que R<sup>2</sup> = H.

Esquema 2



15 Puede obtenerse un compuesto etinil-piridina o etinil-pirimidina de la fórmula I por condensación de Sonogashira de una amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico o de una amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico 3 con etiniltrimetilsilano 5 formándose los correspondientes derivados 5-trimetilsilanietinilo 6. Por condensación de Sonogashira y desililación "in-situ" del compuesto 6 y un halogenuro de arilo adecuadamente sustituido 7 se obtienen los compuestos etinil-piridina o etinil-pirimidina deseados de la fórmula I (esquema 2). La introducción del sustituyente R<sup>2</sup> puede realizarse también en varios puntos de la serie de reacciones de síntesis por alquilación del correspondiente compuesto intermedio, en el que R<sup>2</sup> = H.

Esquema 3



25

En términos generales, el orden de los pasos aplicado para sintetizar los compuestos de la fórmula I puede modificarse en ciertos casos, por ejemplo se puede realizar en primer lugar la condensación de Sonogashira con el 5-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo o con el 5-bromo-pirimidina-2-carboxilato de metilo 8 y un arilacetileno apropiadamente sustituido 4 y posterior saponificación con una base, por ejemplo con LiOH, para obtener el correspondiente ácido 9. Por reacción del ácido correspondiente 9 con una amina apropiada 2 en presencia de una base, por ejemplo la base de Hunig, y un reactivo de condensación de péptidos, por ejemplo el TBTU, en un disolvente, por ejemplo el dioxano o por formación "in-situ" del correspondiente cloruro de ácido con cloruro de oxalilo y DMF (cat.), en un disolvente del tipo diclorometano y posterior reacción con la amina 2 en presencia de una base, por ejemplo de piridina, se obtienen los compuestos etinilo deseados de la fórmula general I (esquema 3). La introducción del sustituyente R<sup>2</sup> puede realizarse también en varios puntos de la serie de reacciones de síntesis por alquilación del correspondiente compuesto intermedio, en el que R<sup>2</sup> = H.

El compuesto de la fórmula I aquí descrito así como sus sales farmacéuticamente aceptables se emplean con preferencia para el tratamiento o la prevención de la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y el déficit de memoria, el dolor agudo y crónico, la función cerebral restringida, causada por las operaciones de "bypass" o los trasplantes, el deficiente riego sanguíneo del cerebro, las lesiones de la médula espinal, las lesiones craneanas, la hipoxia causada por el embarazo, el paro cardíaco y la hipoglicemia, la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por los medicamentos, los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, el trastorno del reflujo gastrointestinal, las lesiones hepáticas o el fallo hepático causado por los fármacos o por enfermedad, el síndrome de la X frágil, el síndrome de Down, el autismo, la adicción a la nicotina, la adicción a los opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia, los trastornos de ingestión de comida, en particular la bulimia o la anorexia nerviosa, y las depresiones, en especial para el tratamiento y la prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, la ansiedad, el tratamiento del dolor agudo y crónico, la incontinencia urinaria y la obesidad.

Las indicaciones preferidas son la esquizofrenia y los trastornos y cognitivos.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula I aquí descrita, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento, destinado con preferencia al tratamiento y la prevención de los trastornos recién mencionados.

#### Ensayo biológico y datos obtenidos

##### Ensayo de movilización intracelular del Ca<sup>2+</sup>

Se genera una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de modo estable con un cDNA que codifica la receptor mGlu5a humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu5 se elige una línea celular de niveles de expresión de receptor bajos y actividad baja de receptor constitutivo, para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la actividad de los PAM. Se cultivan las células con arreglo a métodos estándar (Freshney, 2000) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium de alto contenido de glucosa, suplementado con 1 mM glutamina, 10% (vol./vol.) de suero bovino inactivado térmicamente, penicilina/estreptomina, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blastidina (todos ellos reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Unas 24 h antes del ensayo, en placas de 96 hoyos negras, de fondo transparente, recubiertas con poli-D-lisina, se siembran 5x10<sup>4</sup> células/hoyo. Se introducen las células junto con 2,5 µM Fluo-4AM en un tampón de carga (1xHBSS, 20 mM HEPES) a 37°C durante 1 h y se lavan cinco veces con el tampón de carga. Se transfieren las células a un sistema llamado Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y se añaden 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto a ensayar a 37°C y se incuban las células durante 10-30 min efectuando el registro de la fluorescencia en línea. Después del paso de la preincubación se añade a las células el agonista L-glutamato en una concentración correspondiente a la EC<sub>20</sub> (por ejemplo unos 80 µM) efectuando el registro de la fluorescencia en línea; con el fin de tomar en consideración las variaciones del día a día en la capacidad de respuesta de las células, se determina la EC<sub>20</sub> del glutamato inmediatamente antes de cada ensayo, registrando la curva completa de dosis-respuesta al glutamato.

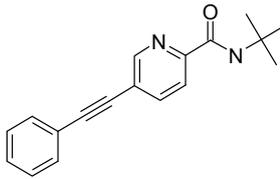
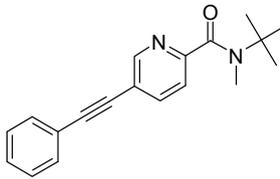
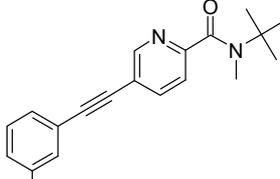
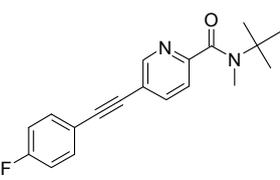
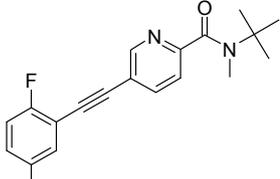
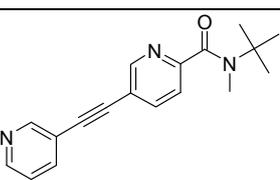
Se miden las respuestas en forma de incremento de pico de fluorescencia menos la basal (es decir, la fluorescencia resultante sin la adición del L-glutamato), normalizada en el efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadas de L-glutamato. Se trazan las gráficas con el % de estimulación máxima empleando el programa informático XLfit, un programa de ajuste de curvas que permite trazar curvas iterativas de los datos empleando el algoritmo de Levenburg-Marquardt. La ecuación del análisis de competición de sitio individual que se emplea es la siguiente:  $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((x/C)^D)}$ , en la que y es el efecto estimulador máximo en %, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la EC<sub>50</sub>, x es el log<sub>10</sub> de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas de la EC<sub>50</sub> (concentración en la que se logra una estimulación semimáxima) se calculan el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturada de L-glutamato.

Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos PAM ensayados (es decir, antes de la aplicación de la concentración EC<sub>20</sub> del L-glutamato) indican la actividad agonista, la ausencia de tales señales demuestra la falta de actividad agonista. A la depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC<sub>20</sub> del L-glutamato indica la actividad inhibitora del compuesto ensayado.

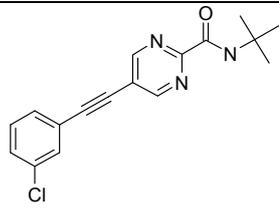
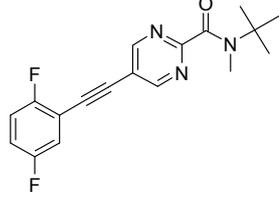
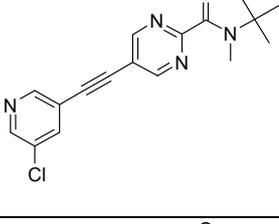
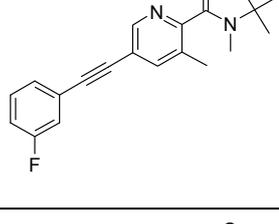
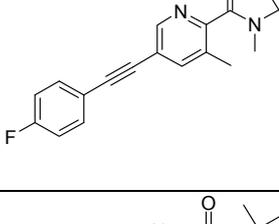
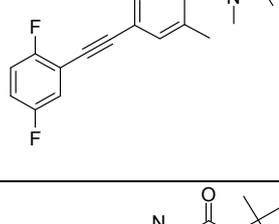
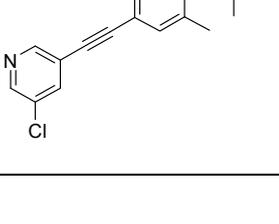
5

En la siguiente tabla se recogen los compuestos obtenidos 1-68 con los correspondientes resultados (EC<sub>50</sub> en nM).

Lista de ejemplos

| Ej. | Estructura  | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|---|---|---------------------------------------|---------|
| 1   |    | tert-butilamida del ácido 5-fenil-etinil-piridina-2-carboxílico                     | 49                                    | 115     |
| 2   |   | tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico               | 19                                    | 87      |
| 3   |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico     | 16                                    | 64      |
| 4   |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico     | 18                                    | 83      |
| 5   |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico | 12                                    | 42      |
| 6   |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-piridin-3-iletinil-piridina-2-carboxílico        | 72                                    | 70      |

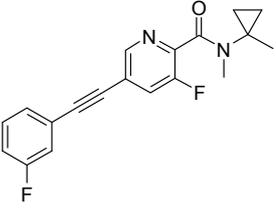
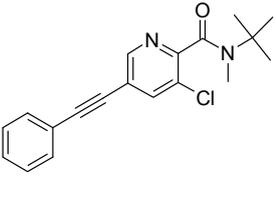
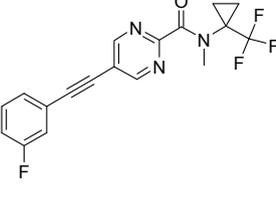
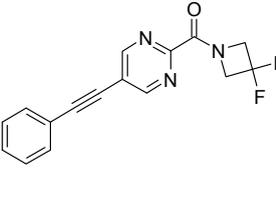
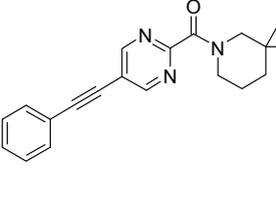
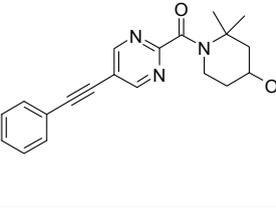
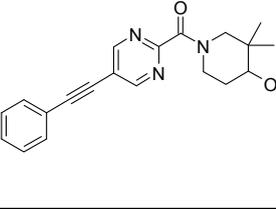
| Ej. | Estructura | Nombre   | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|--|---------------------------------------|---------|
| 7   |            | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico | 17                                    | 33      |
| 8   |            | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico | 62                                    | 79      |
| 9   |            | tert-butilamida de ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico              | 127                                   | 90      |
| 10  |            | tert-butilamida de ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico              | 36                                    | 81      |
| 11  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico      | 34                                    | 69      |
| 12  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico      | 23                                    | 55      |
| 13  |            | tert-butilamida del ácido 5-m-toliletinil-pirimidina-2-carboxílico                     | 71                                    | 83      |

| Ej. | Estructura  | Nombre   | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|---|--|---------------------------------------|---------|
| 14  |    | tert-butilamida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico                     | 111                                   | 95      |
| 15  |    | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico          | 35                                    | 32      |
| 16  |   | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico       | 58                                    | 27      |
| 17  |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico        | 37                                    | 49      |
| 18  |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico        | 76                                    | 71      |
| 19  |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico    | 33                                    | 29      |
| 20  |  | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico | 102                                   | 26      |

| Ej. | Estructura | Nombre   | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|--|---------------------------------------|---------|
| 21  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico        | 18                                    | 54      |
| 22  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico        | 32                                    | 65      |
| 23  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico    | 10                                    | 38      |
| 24  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico | 11                                    | 29      |
| 25  |            | ciclobutil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico                | 32                                    | 56      |
| 26  |            | oxetan-3-ilamida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico                      | 43                                    | 80      |
| 27  |            | metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico     | 24                                    | 53      |

| Ej. | Estructura | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|---|---------------------------------------|---------|
| 28  |            | metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico          | 37                                    | 68      |
| 29  |            | metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(2,5-difluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico     | 21                                    | 45      |
| 30  |            | metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3,4-difluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico     | 60                                    | 50      |
| 31  |            | metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico          | 17                                    | 43      |
| 32  |            | metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico          | 24                                    | 59      |
| 33  |            | metil-(1-trifluormetil-ciclo-propil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico | 33                                    | 37      |
| 34  |            | metil-(1-trifluormetil-ciclo-propil)-amida del ácido 5-m-toliletinil-piridina-2-carboxílico         | 27                                    | 46      |

| Ej. | Estructura | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|---|---------------------------------------|---------|
| 35  |            | (2,2-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona                 | 46                                    | 57      |
| 36  |            | [5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona             | 56                                    | 44      |
| 37  |            | [5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona          | 79                                    | 38      |
| 38  |            | (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona           | 28                                    | 57      |
| 39  |            | (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona           | 35                                    | 58      |
| 40  |            | (RS)-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona | 93                                    | 37      |
| 41  |            | (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona | 72                                    | 45      |

| Ej. | Estructura  | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|---|---|---------------------------------------|---------|
| 42  |    | metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(3-fluoro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico    | 33                                    | 35      |
| 43  |    | tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico                           | 36                                    | 69      |
| 44  |   | metil-(1-trifluorometil-ciclo-propil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico | 42                                    | 68      |
| 45  |  | (3,3-difluoro-azetidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona                                    | 62                                    | 51      |
| 46  |  | (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona                                    | 50                                    | 59      |
| 47  |  | (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona                     | 66                                    | 57      |
| 48  |  | (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona                     | 49                                    | 55      |

| Ej. | Estructura | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|---|---------------------------------------|---------|
| 49  |            | (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona                 | 98                                    | 48      |
| 50  |            | metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico                      | 40                                    | 67      |
| 51  |            | metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico         | 66                                    | 69      |
| 52  |            | tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico                                 | 34                                    | 96      |
| 53  |            | metil-(1-trifluormetil-ciclo-propil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico    | 44                                    | 57      |
| 54  |            | (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico       | 37                                    | 80      |
| 55  |            | metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico | 37                                    | 63      |

| Ej. | Estructura | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|---|---------------------------------------|---------|
| 56  |            | metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico        | 22                                    | 29      |
| 57  |            | (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico      | 22                                    | 42      |
| 58  |            | (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico     | 57                                    | 30      |
| 59  |            | (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (R) o (S)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico | 27                                    | 47      |
| 60  |            | (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (S) o (R)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico | 69                                    | 60      |
| 61  |            | (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico             | 61                                    | 83      |
| 62  |            | metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico       | 25                                    | 35      |

| Ej. | Estructura | Nombre  | EC <sub>50</sub> (nM)<br>mGlu5<br>PAM | Ef. (%) |
|-----|------------|---|---------------------------------------|---------|
| 63  |            | (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona             | 40                                    | 45      |
| 64  |            | (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona         | 34                                    | 42      |
| 65  |            | (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona           | 149                                   | 55      |
| 66  |            | (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona       | 101                                   | 49      |
| 67  |            | (RS)-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona     | 54                                    | 57      |
| 68  |            | (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona | 46                                    | 54      |

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa es posible

que, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda, no se requiera el uso de vehículo. Los vehículos apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Los adyuvantes, por ejemplo los alcoholes, polioles, glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden utilizarse para las soluciones inyectables acuosas de sales de compuestos de la fórmula (I) solubles en agua, pero en general no son necesarios. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente activas.

Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para la fabricación de dichos medicamentos, que consiste en alojar uno o más compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos útiles para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente es también objeto de la presente invención.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosis eficaz para la administración oral o parenteral se situará entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano que pese 70 kg se situará, pues, entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Fabricación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención

Ejemplo A

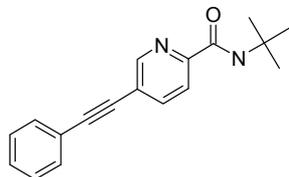
De manera convencional se fabrican tabletas de la composición siguiente:

|                             | <u>mg/tableta</u> |
|-----------------------------|-------------------|
| ingrediente activo          | 100               |
| lactosa pulverizada         | 95                |
| almidón de maíz blanco      | 35                |
| polivinilpirrolidona        | 8                 |
| carboximetil-almidón sódico | 10                |
| estearato magnésico         | 2                 |
| peso de la tableta:         | 250               |

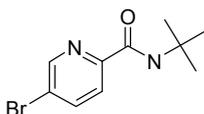
Sección experimental

Ejemplo 1

tert-butilamida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



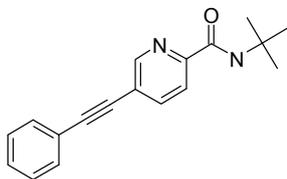
Paso 1: tert-butilamida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



Se disuelve el ácido 5-bromopicolínico (200 mg, 0,99 mmoles) en dioxano (2 ml) y se le añaden a temperatura ambiente la base de Hunig (520 µl, 2,97 mmoles, 3 equiv.), el TBTU (350 mg, 1,09 mmoles, 1,1 equiv.) y tert-butilamina (124 µl, 1,19 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de

etilo:heptano de 0:100 a 50:50. Se obtiene la butilamida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico deseada (235 mg, rendimiento = 92 %) en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 257,0/259,0 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 2: tert-butilamida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



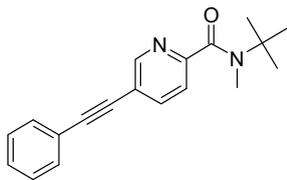
5

Se disuelve el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (31 mg, 44,7 μmoles, 0,05 equiv.) en 2 ml de DMF. Se le añaden a temperatura ambiente (230 mg, 894 μmoles) de la tert-butilamida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 1, paso 1) y el fenilacetileno (183 mg, 196 μl, 1,79 mmoles, 2 equiv.). Se añaden la trietilamina (272 mg, 374 μl, 2,68 mmoles, 3 equiv.), la trifenilfosfina (7 mg, 26,8 μmoles, 0,03 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (5 mg, 26,8 μmoles, 0,03 equiv.) y se agita la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con un pequeño volumen de diclorometano. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash introduciendo directamente las fases de diclorometano en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtiene la tert-butilamida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico deseada (174 mg, rendimiento = 70 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 279,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

### Ejemplo 2

tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



20

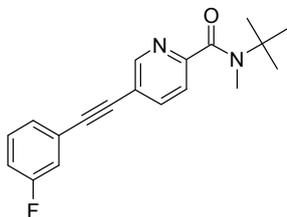
Se disuelven (74 mg, 266 μmoles) de la tert-butilamida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 1, paso 2) en DMF (1 ml) y se enfrían a 0-5°C. Se les añaden el NaH (al 55%) (14 mg, 319 μmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 30 min. Se añade el yodometano (22 μl, 346 μmoles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante, se trata con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae dos veces con un pequeño volumen de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se introducen las fases orgánicas directamente en la columna de gel de sílice y se purifica el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (20 g, gradiente de acetato de etilo/heptano de 0:100 a 100:0). Se obtiene la tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico deseada (48 mg, rendimiento = 62 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 293,0 (M+H<sup>+</sup>).

25

30

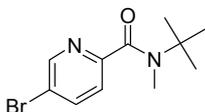
### Ejemplo 3

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico



35

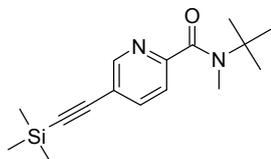
Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



40

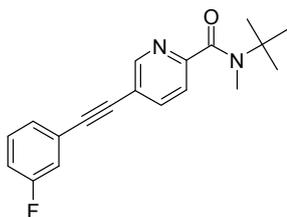
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 271,2/273,2 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la tert-butilamida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 1, paso 1) y el yodometano.

Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetil-silaniletinil-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 289,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 1) y el etiniltrimetilsilano.

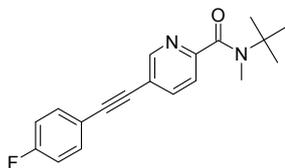
Paso 3: tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



10 Se disuelve la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 2) (60 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1 ml). En atmósfera de nitrógeno se le añaden el 1-fluor-3-yodobenceno (74 mg, 0,33 mmoles, 1,6 equiv.), la  $Et_3N$  (87  $\mu$ l, 0,62 mmoles, 3 equiv.), el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (7 mg, 10,4  $\mu$ moles, 0,05 equiv.) y el yoduro de cobre (I) (0,4 mg, 2  $\mu$ moles, 0,01 equiv.) y se calienta la mezcla a 70°C. Se añade por goteo a 70°C el TBAF 1M en THF (230  $\mu$ l, 0,23 mmoles, 1,1 equiv.) durante un período de 20 minutos. Se agita la  
15 mezcla reaccionante a 70°C durante 30 minutos y se concentra a sequedad en presencia de un absorbente Isolute<sup>®</sup>. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Se obtiene la tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico deseada (64 mg, rendimiento = 99 %) en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 311,5 (M+H^+)$ .

#### 20 Ejemplo 4

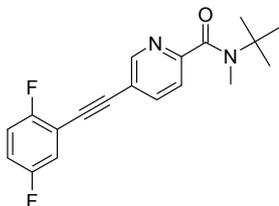
tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 311,5 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 2) y el 1-fluor-4-yodobenceno.

#### Ejemplo 5

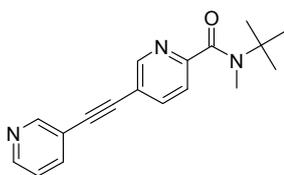
tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 329,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.  
35

#### Ejemplo 6

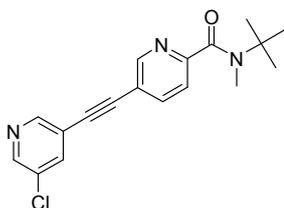
tert-butil-metil-amida del ácido 5-piridin-3-iletinil-piridina-2-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 294,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 2) y la 3-yodopiridina.

**Ejemplo 7**

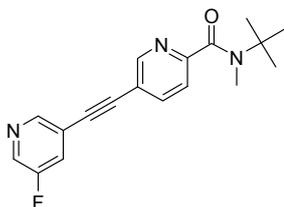
tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 328,1/330,0 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 2) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

**Ejemplo 8**

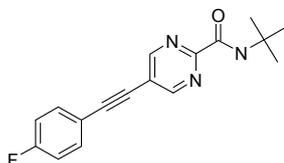
tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico



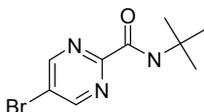
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 312,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilanil-etinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 3, paso 2) y la 3-fluor-5-yodopiridina.

**Ejemplo 9**

tert-butilamida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico



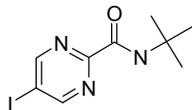
- 25 Paso 1: tert-butilamida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico



- 30 Se suspende el ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico (1 g, 4,93 mmoles) en diclorometano (10 ml) y DMF (20  $\mu$ l). Se le añade por goteo a temperatura ambiente el cloruro de oxalilo (520  $\mu$ l, 5,91 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se le añaden por goteo a 0-5°C la piridina (480  $\mu$ l, 5,91 mmoles, 1,2 equiv.) y la tert-butil-amina (621  $\mu$ l, 5,91 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y diclorometano.
- 35 Se extraen las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se

obtiene la tert-butilamida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico deseada (960 mg, rendimiento = 76 %) en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 258,0/259,9 (M+H<sup>+</sup>).

Paso 2: tert-butilamida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico



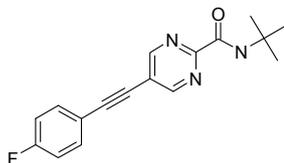
5

Se disuelve la tert-butilamida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 9, paso 1) (950 mg, 3,68 mmoles) en dioxano (10 ml). Se le añaden el yoduro sódico (2,2 g, 14,7 mmoles, 4 equiv.), el yoduro de cobre (I) (66 mg, 0,74 mmoles, 0,2 equiv.) y la trans-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (CAS 67579-81-1) (105 mg, 0,74 mmoles, 0,2 equiv.) y se agita la mezcla a 100°C durante 16 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la tert-butilamida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico deseada (870 mg, rendimiento = 78 %) en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 306,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

15

Paso 3: tert-butilamida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-pirimidina-2-carboxílico

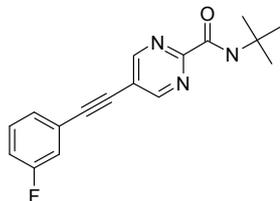


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 298,4 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butilamida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 9, paso 2) y 1-etinil-4-fluor-benceno.

20

#### Ejemplo 10

25 tert-butilamida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico

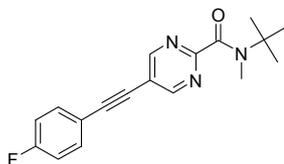


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 298,5 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butilamida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 9, paso 2) y 1-etinil-3-fluor-benceno.

30

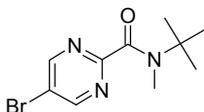
#### Ejemplo 11

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-pirimidina-2-carboxílico



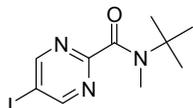
35

Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico



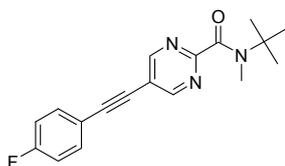
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 272,2/274,1$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 9, paso 1, a partir del ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico y la tert-butil-metil-amina.

5 Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 319,9$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 9, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 11, paso 1).

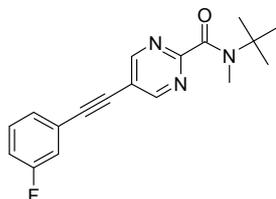
Paso 3: tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 312,3$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 11, paso 2) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

#### Ejemplo 12

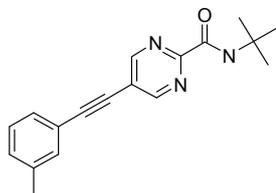
20 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-pirimidina-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 312,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 11, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

#### Ejemplo 13

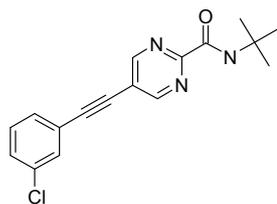
tert-butilamida del ácido 5-m-toliletinil-pirimidina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado, EM:  $m/e = 294,0$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butilamida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 9, paso 2) y 1-etinil-3-metil-benceno.

#### Ejemplo 14

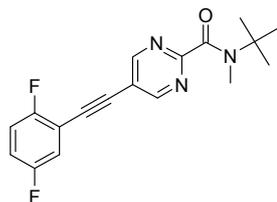
35 tert-butilamida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 314,0/316,0 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butilamida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 9, paso 2) y el 1-cloro-3-etinilbenceno.

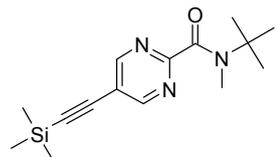
#### Ejemplo 15

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-fenil-etinil)-pirimidina-2-carboxílico



10

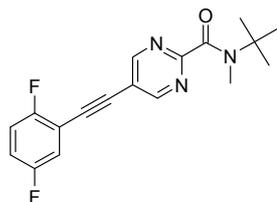
Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetil-silaniletinil-pirimidina-2-carboxílico



15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM:  $m/e = 290,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-yodo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 11, paso 2) y el etiniltrimetilsilano.

Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-di-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico



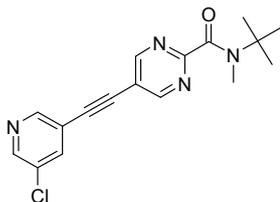
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 312,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 15, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

25

#### Ejemplo 16

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico

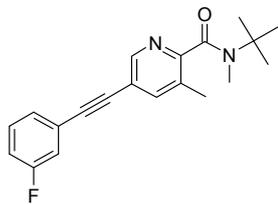


30

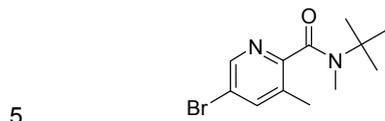
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 329,0/331,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 15, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

#### Ejemplo 17

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico



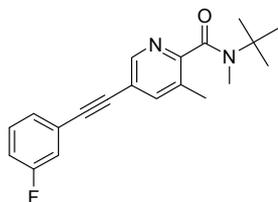
Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 285,0/286,9 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 9, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-3-metilpicolínico y la tert-butil-metil-amina.

10

Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico

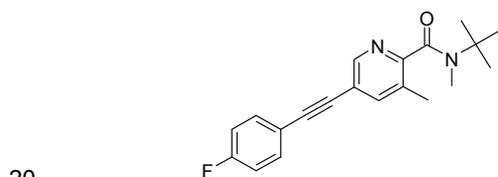


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 325,3 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 17, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

15

Ejemplo 18

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico

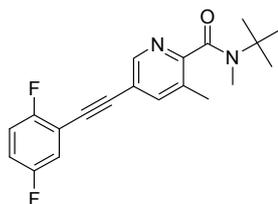


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 325,3 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 17, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

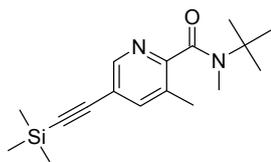
25

Ejemplo 19

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-fenil-etinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico

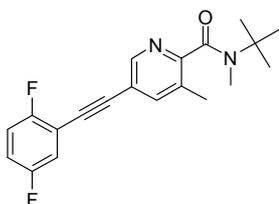


30 Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 303,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 17, paso 1) y el etiniltrimetilsilano.

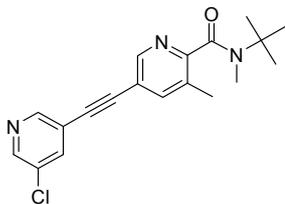
Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 343,1 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 3-metil-5-trimetilsilaniiletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 19, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

Ejemplo 20

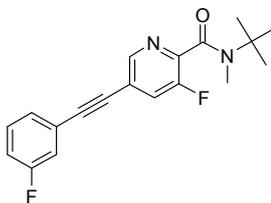
- 15 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico



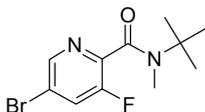
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 342,1/344,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 3-metil-5-trimetilsilaniiletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 19, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 21

tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

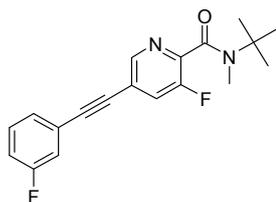


- 25 Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM: m/e = 288,9/290,9 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 9, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico y la tert-butil-metil-amina.

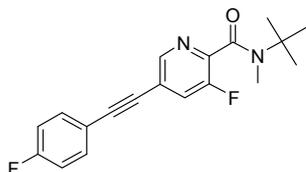
Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 329,0 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico (ejemplo 21, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

Ejemplo 22

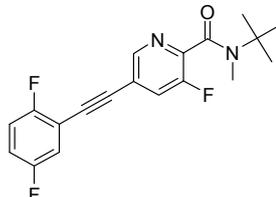
tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



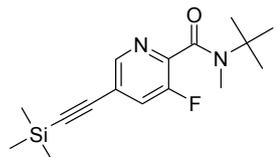
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 329,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico (ejemplo 21, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

15 Ejemplo 23

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico

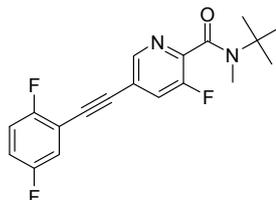


Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 307,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico (ejemplo 21, paso 1) y el etiniltrimetilsilano.

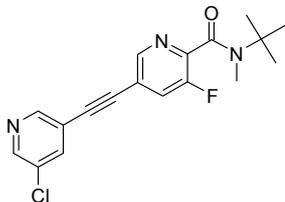
25 Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 347,0 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 23, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

Ejemplo 24

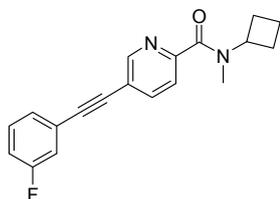
tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 346,0/348,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 23, paso 1) y la 3-cloro-5-yodopiridina.

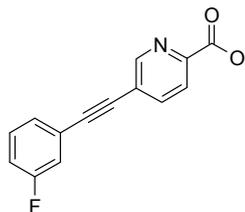
Ejemplo 25

ciclobutil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico



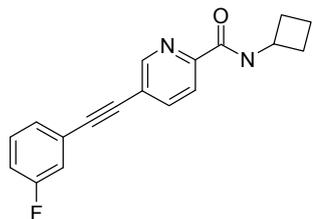
10

Paso 1: ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM: m/e = 239,8 (M-H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir del 5-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo y el 1-etinil-3-fluor-benceno y posterior saponificación con LiOH.

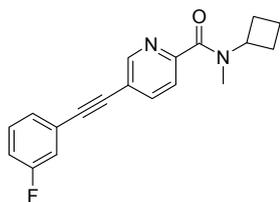
Paso 2: ciclobutilamida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico



20

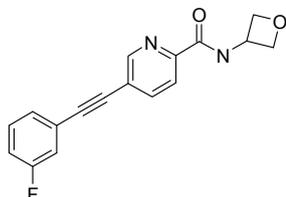
- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 295,1 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 1) y la ciclobutanoamina.

25 Paso 3: ciclobutil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



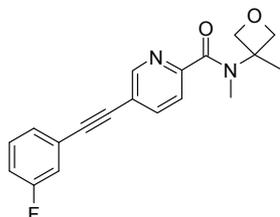
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 309,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la ciclobutilamida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 2) y el yodometano.

- 5 Ejemplo 26  
oxetan-3-ilamida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

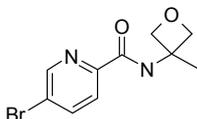


- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 297,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 1) y el clorhidrato de la oxetano-3-amina.

- Ejemplo 27  
metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

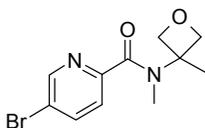


- 15 Paso 1: (3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



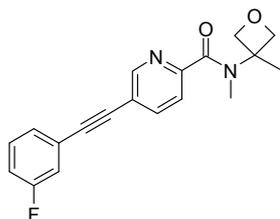
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 271,1/273,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y la 3-metiloxetano-3-amina.

- Paso 2: metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 285,0/286,9 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2, a partir de la (3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 27, paso 1) y el yodometano.

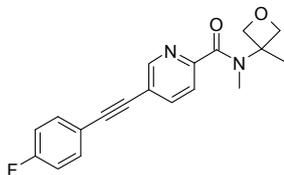
- 30 Paso 3: metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM:  $m/e = 325,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 27, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

**Ejemplo 28**

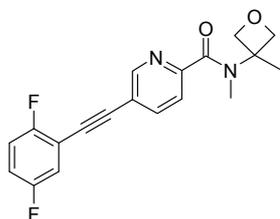
metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



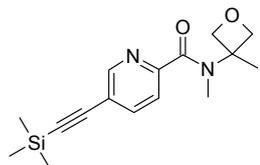
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 325,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 27, paso 2) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

**Ejemplo 29**

metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

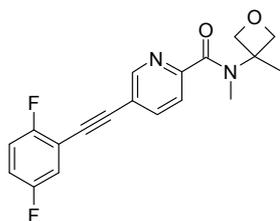


Paso 1: metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 303,2$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 27, paso 2) y el etiniltrimetilsilano.

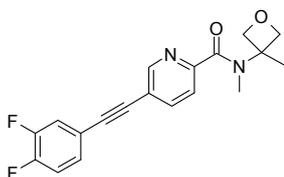
20 Paso 2: metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 343,1$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 29, paso 1) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

**Ejemplo 30**

metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

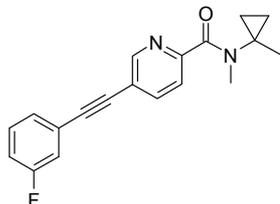


30

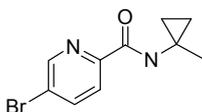
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 343,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-trimetilsilaniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 29, paso 1) y el 1,2-difluor-4-yodobenceno.

5 **Ejemplo 31**

metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



Paso 1: (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico

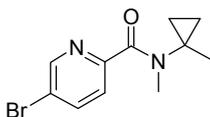


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 255,0/257,0 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y el clorhidrato de la 1-metilciclopropanoamina.

15

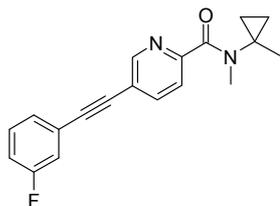
Paso 2: metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 269,1/271,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 31, paso 1) y el yodometano.

Paso 3: metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

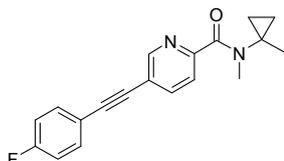


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 309,0 (M-H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 31, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

30 **Ejemplo 32**

metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

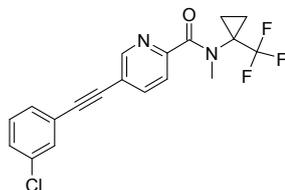


35

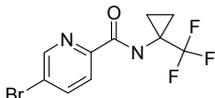
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 309,4 (M-H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 31, paso 2) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

**Ejemplo 33**

metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

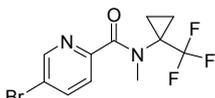


5 Paso 1: (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



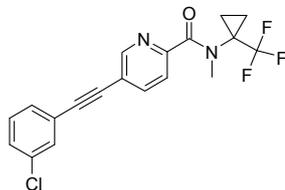
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 308,9/311,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y la 1-(trifluorometil)ciclopropanoamina.

Paso 2: metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM: m/e = 323,0/325,1 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 33, paso 1) y el yodometano.

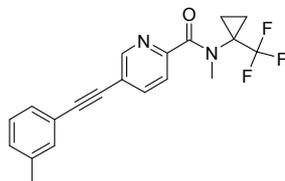
Paso 3: metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 379,2/381,2 (M-H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 33, paso 2) y el 1-etinil-3-cloro-benceno.

**Ejemplo 34**

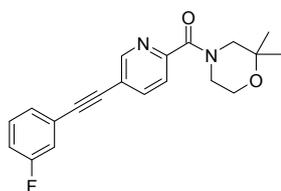
metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-m-toliletinil-piridina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM: m/e = 359,0 (M-H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 33, paso 2) y el 1-etinil-3-metil-benceno.

**Ejemplo 35**

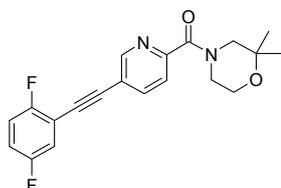
(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 339,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 1) y la 2,2-dimetilmorfolina.

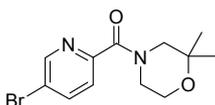
#### Ejemplo 36

[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(2,2-di-metil-morfolin-4-il)-metanona



10

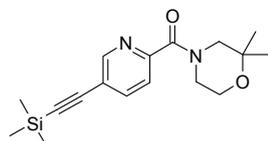
Paso 1: (5-bromo-piridin-2-il)-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona



15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 299,2/301,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y la 2,2-dimetilmorfolina.

Paso 2: (2,2-dimetil-morfolin-4-il)-(5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-metanona

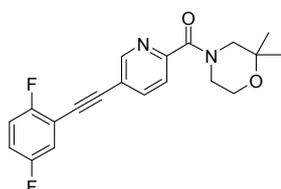


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 317,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (5-bromo-piridin-2-il)-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona (ejemplo 36, paso 1) y etiniltrimetilsilano.

25

Paso 3: [5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

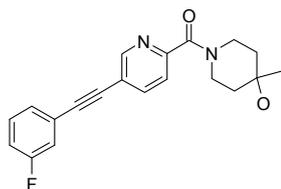


30

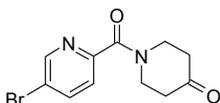
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 357,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la (2,2-dimetil-morfolin-4-il)-(5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-metanona (ejemplo 36, paso 2) y el 1,4-difluor-2-yodobenceno.

#### Ejemplo 37

[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona

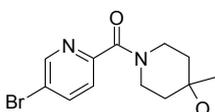


Paso 1: 1-(5-bromo-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ona



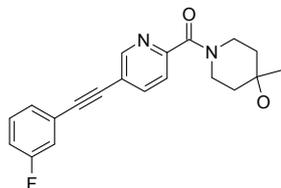
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 283,0/285,0$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y el clorhidrato de la piperidin-4-ona.

10 Paso 2: (5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona



15 Se disuelve la 1-(5-bromo-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ona (ejemplo 37, paso 1) (135 mg, 0,48 mmoles) en THF (3 ml) y se enfría la mezcla a 0-5°C. Se añade por goteo a 0-5°C el bromuro de metilmagnesio 3M (190  $\mu$ l, 0,57 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a 0-5°C durante 2 horas. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución saturada de  $NH_4Cl$  y dos veces con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en una columna de 20 g de gel de sílice y eluyendo con heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100. Se obtiene la (5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona deseada (35 mg, rendimiento = 25 %) en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 299,2/301,1$  ( $M+H^+$ ).

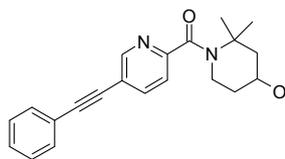
Paso 3: [5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona



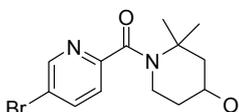
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón, EM:  $m/e = 339,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 37, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

### Ejemplo 38

30 (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-metanona



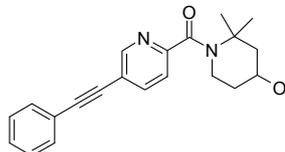
Paso 1: (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



35

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 314,4$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 9, paso 1, a partir del cloruro de 5-bromo-piridina-2-carbonilo y el (RS)-2,2-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 937681-12-4).

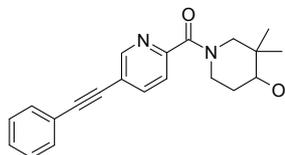
5 Paso 2: (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona



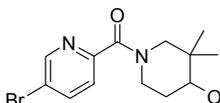
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 335,4$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 38, paso 1) y el fenilacetileno.

#### Ejemplo 39

(RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-fenil-etinil-piridin-2-il)-metanona

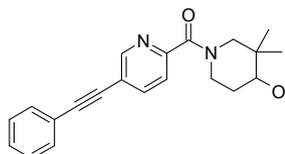


15 Paso 1: (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 314,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y el (RS)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 373603-88-4).

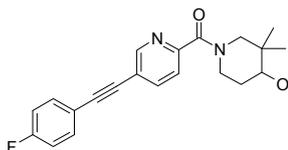
Paso 2: (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 335,4$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 39, paso 1) y el fenilacetileno.

#### Ejemplo 40

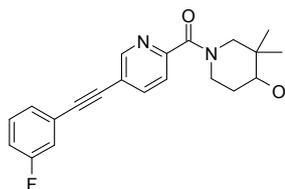
(RS)-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 353,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 39, paso 1) y el 1-etinil-4-fluor-benceno.

#### Ejemplo 41

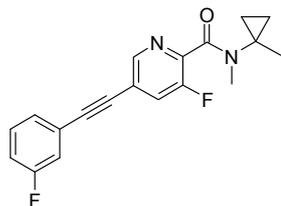
(RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 353,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 39, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

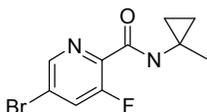
**Ejemplo 42**

metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



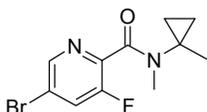
10

Paso 1: (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico



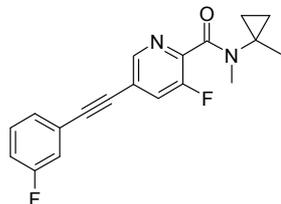
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 273,1/275,1$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico y el clorhidrato de la 1-metilciclopropanoamina.

Paso 2: metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 286,9/288,9$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico (ejemplo 42, paso 1) y el yodometano.

Paso 3: metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

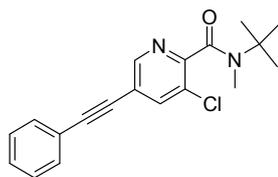


25

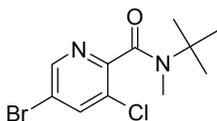
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 327,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico (ejemplo 42, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

**Ejemplo 43**

tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

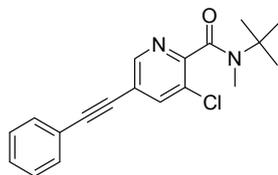


Paso 1: tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 304,9/307,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1 a partir del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico y la tert-butil-metil-amina.

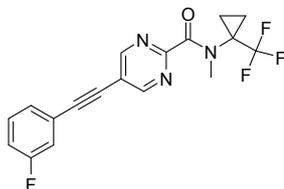
10 Paso 2: tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



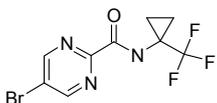
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado, EM: m/e = 327,1/329,0 (M-H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxílico (ejemplo 43, paso 1) y el fenilacetileno.

**Ejemplo 44**

metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico

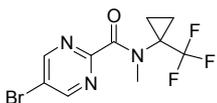


20 Paso 1: (1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico



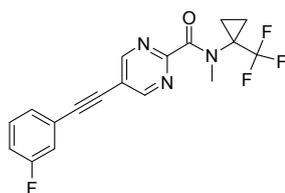
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM: m/e = 310,0/312,0 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico y la 1-(trifluormetil)ciclopropanoamina.

Paso 2: metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 324,0/326,1 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 44, paso 1) e yodometano.

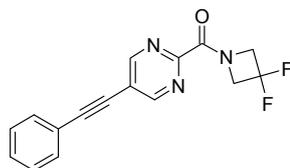
Paso 3: metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 364,1$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-trifluorometil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 44, paso 2) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

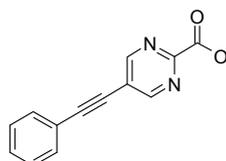
Ejemplo 45

(3,3-difluor-azetidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona



10

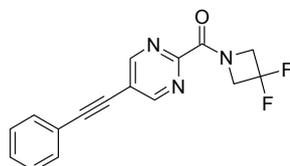
Paso 1: ácido 5-feniletinil-pirimidina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 222,8$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 25, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico.

15

Paso 2: (3,3-difluor-azetidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona

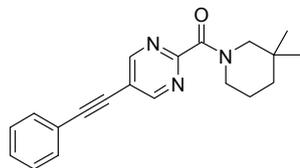


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 300,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-feniletinil-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 45, paso 1) y el clorhidrato de la 3,3-difluor-azetidina.

Ejemplo 46

(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona



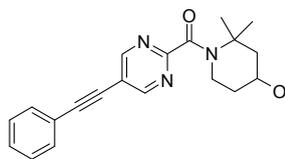
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado, EM:  $m/e = 320,4$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-feniletinil-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 45, paso 1) y la 3,3-dimetilpiperidina.

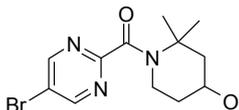
30

Ejemplo 47

(RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-fenil-etinil-pirimidin-2-il)-metanona

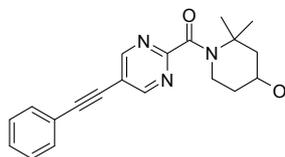


Paso 1: (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 315,2 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 9, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico y el (RS)-2,2-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 937681-12-4).

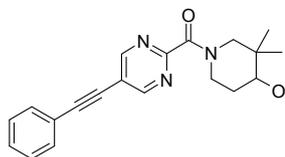
10 Paso 2: (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona



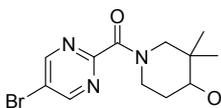
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 336,2 (M-H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 47, paso 1) y el fenilacetileno.

#### Ejemplo 48

(RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-fenil-etinil-pirimidin-2-il)-metanona

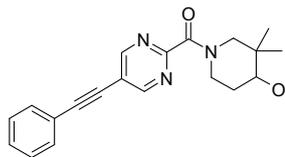


20 Paso 1: (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: m/e = 315,4 (M+H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico y el (RS)-3,3-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 373603-88-4).

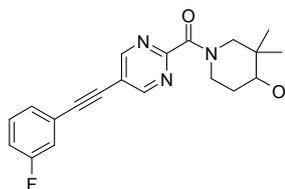
Paso 2: (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM: m/e = 336,2 (M-H<sup>+</sup>), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 48, paso 1) y el fenilacetileno.

#### Ejemplo 49

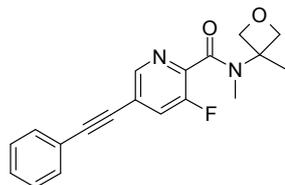
(RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



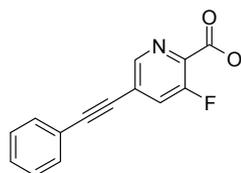
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 354,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 48, paso 1) y el 1-etinil-3-fluor-benceno.

Ejemplo 50

metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

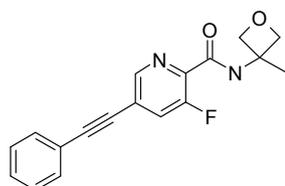


10 Paso 1: ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



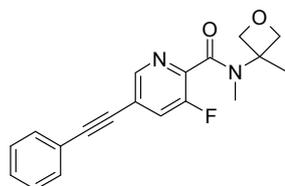
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 239,8$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 25, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico.

Paso 2: (3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



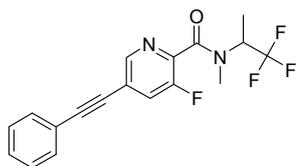
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 311,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 50, paso 1) y 3-metiloxetano-3-amina.

Paso 3: metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

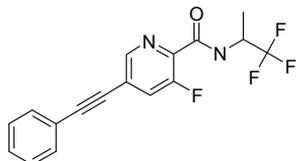


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de semisólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 325,4$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 50, paso 2) y el yodometano.

30 Ejemplo 51  
metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

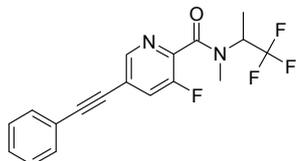


Paso 1: (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 337,1 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 50, paso 1) y el clorhidrato de la (RS)-1,1,1-trifluoropropano-2-amina.

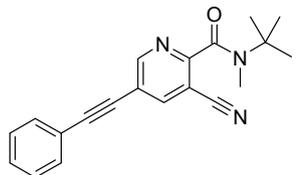
10 Paso 2: metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



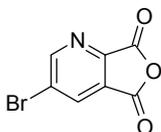
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 351,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico (ejemplo 51, paso 1) y el yodometano.

Ejemplo 52

tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

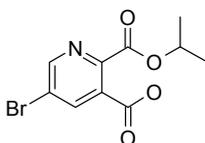


20 Paso 1: 3-bromo-furo[3,4-b]piridina-5,7-diona



25 Se calienta a 80°C durante 10 min una suspensión del ácido 5-bromo-piridina-2,3-dicarboxílico (700 mg, 2,85 mmoles) en anhídrido acético (0,88 ml, 9,39 mmoles, 3,3 equiv.) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 1 h. Se evapora el anhídrido acético con vacío. Se tritura el sólido resultante con hexano, obteniéndose la 3-bromo-furo[3,4-b]piridina-5,7-diona (510 mg, 79%) en forma de sólido blanco mate.

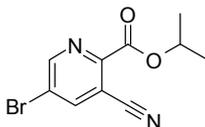
Paso 2: 5-bromo-piridina-2,3-dicarboxilato de 2-iso-propilo



30

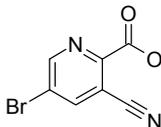
5 A una solución de la 3-bromo-furo[3,4-b]piridina-5,7-diona (200 mg, 0,877 mmoles) en THF (3 ml) se le añade a -10°C el  $Mg(ClO_4)_2$  (235 mg, 1,053 mmoles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 5 min. Se añade isopropanol (6 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 16 horas. Se eliminan con vacío los componentes volátiles y se disuelve el residuo resultante en EtOAc (30 ml). Se lava la fase orgánica con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se seca con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material resultante en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (EtOAc del 30 al 50% en hexano), obteniéndose el 5-bromo-piridina-2,3-dicarboxilato de 2-isopropilo (210 mg, 83,1%) en forma de sólido ligeramente marrón, EM: m/e = 286,0 ( $M-H^+$ ).

10 Paso 3: 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxilato de isopropilo



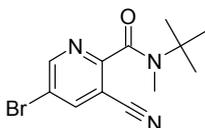
15 A una solución del 5-bromo-piridina-2,3-dicarboxilato de 2-isopropilo (630 mg, 2,187 mmoles) en piridina (8 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,34 ml, 4,37 mmoles, 2 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 hora. Se hace burbujear el  $NH_3$  gaseoso a través de la mezcla reaccionante a 0°C y se agita a 25°C durante 30 minutos. Se evapora con vacío el exceso de  $NH_3$ . Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añade por goteo una nueva porción de cloruro de metanosulfonilo (1,35 ml, 17,49 mmoles, 8 equiv.) y se continúa la agitación a 25°C durante 16 horas más. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (20 ml) y se extrae con EtOAc (2x40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentran a presión reducida hasta sequedad. Se purifica el material resultante en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (EtOAc al 10% en hexano), obteniéndose el 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxilato de isopropilo (320 mg, 54%) en forma de aceite amarillo.

Paso 4: ácido 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxílico



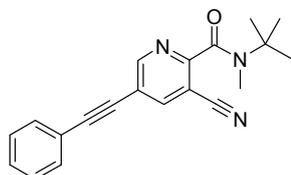
25 A una solución del 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxilato de isopropilo (70 mg, 0,26 mmoles) en una mezcla de THF (3 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (32,75 mg, 0,78 mmoles, 3 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 horas. Se acidifica la mezcla con una solución acuosa 2N de HCl (pH 5) y se extrae con EtOAc (2x15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentran a presión reducida hasta sequedad, obteniéndose el ácido 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxílico (45 mg, 76%) en forma de sólido amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 5: tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxílico



35 A una solución del ácido 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añaden a 0°C la DIPEA (0,226 ml, 1,32 mmoles, 3 equiv.), la metil-tert-butil-amina (0,079 ml, 0,661 mmoles, 1,5 equiv.) y el HBTU (250 mg, 0,661 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 14 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el material resultante en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (EtOAc del 10 al 20% en hexano), obteniéndose la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxílico (85 mg, 65%) en forma de aceite incoloro.

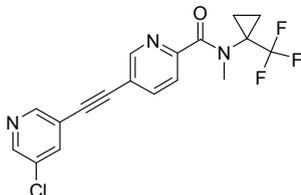
Paso 6: tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico



45

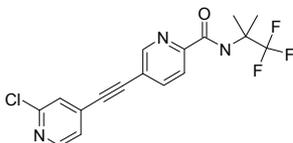
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón, EM:  $m/e = 318,0$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la tert-butil-metil-amida del ácido 5-bromo-3-ciano-piridina-2-carboxílico (ejemplo 52, paso 2) y el fenilacetileno.

- 5 Ejemplo 53  
metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico

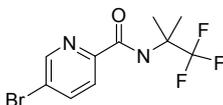


- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 380,3/382,3$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 33, paso 2) y la 3-cloro-5-etinil-piridina.

- Ejemplo 54  
(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico

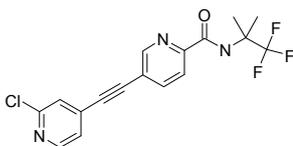


- 15 Paso 1: (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico



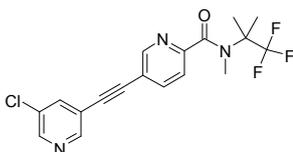
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 311,2/313,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y la 1,1,1-trifluor-2-metilpropano-2-amina.

- Paso 2: (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico

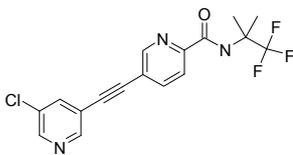


- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 368,4/370,4$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 54, paso 1) y la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina.

- 30 Ejemplo 55  
metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico

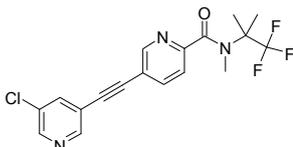


- 35 Paso 1: (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 368,3/370,4$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 54, paso 1) y la 3-cloro-5-etinil-piridina.

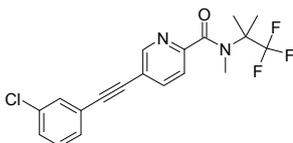
Paso 2: metil-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 382,3/384,3$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 55, paso 1) y el yodometano.

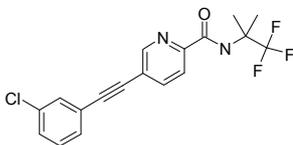
#### Ejemplo 56

metil-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



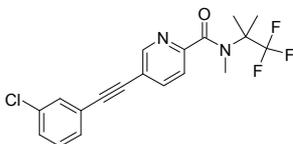
15

Paso 1: (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 367,3/369,3$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 54, paso 1) y el 3-clorofenilacetileno.

Paso 2: metil-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

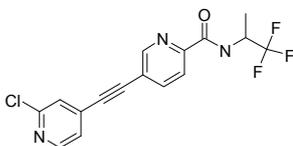


25

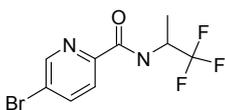
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 381,4/383,3$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 56, paso 1) y el yodometano.

#### Ejemplo 57

(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico

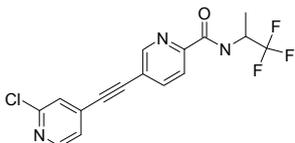


35 Paso 1: (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-bromo-piridina-2-carboxílico



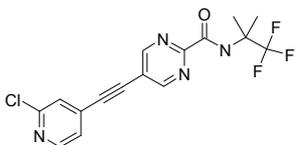
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 297,2/299,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-piridina-2-carboxílico y la (RS)-1,1,1-trifluorpropano-2-amina.

Paso 2: (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico

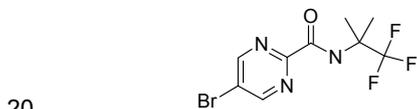


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 354,3/356,3$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 57, paso 1) y la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina.

15 **Ejemplo 58**  
(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico

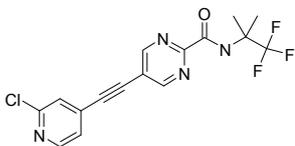


Paso 1: (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico



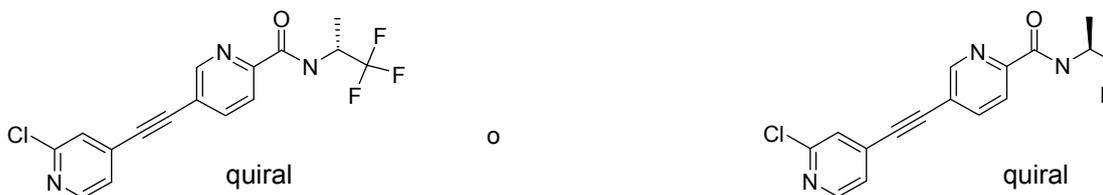
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 312,2/314,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico y la 1,1,1-trifluor-2-metilpropano-2-amina.

25 Paso 2: (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón, EM:  $m/e = 369,3/371,2$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 3, paso 3, a partir de la (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico (ejemplo 58, paso 1) y la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina.

**Ejemplo 59**  
(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (R) o (S)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico



35

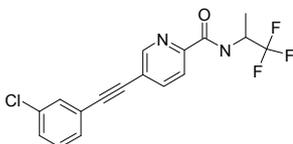
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM:  $m/e = 354,3/356,3 (M+H^+)$ , por separación de la (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 57) empleando una columna quirál (Reprosil chiral NR, con heptano:isopropanol = 80:20 como disolvente).

- 5 Ejemplo 60  
(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (S) o (R)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico



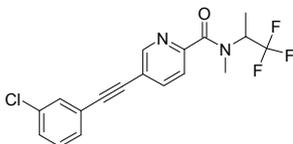
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco, EM:  $m/e = 354,3/356,3 (M+H^+)$ , por separación de la (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 57) empleando una columna quirál (Reprosil chiral NR, con heptano:isopropanol = 80:20 como disolvente).

- Ejemplo 61  
(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



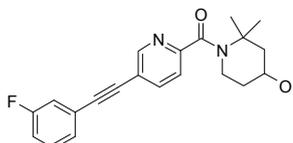
- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 353,3/355,3 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-bromo-piridina-2-carboxílico (ejemplo 57, paso 1) y el 3-clorofenilacetileno.

- 20 Ejemplo 62  
metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico



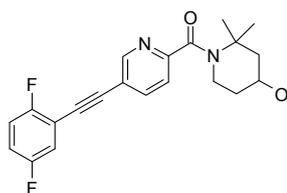
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, EM:  $m/e = 367,3/369,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 2 a partir de la (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 61) y el yodometano.

- Ejemplo 63  
(RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 353,4 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico (ejemplo 25, paso 1) y el (RS)-2,2-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 937681-12-4).

- 35 Ejemplo 64  
(RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona

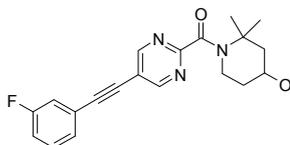


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 371,4$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-piridin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 38, paso 1) y el 2,5-difluorfenilacetileno.

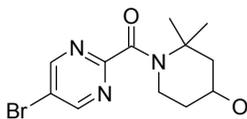
5

Ejemplo 65

(RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



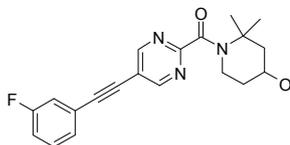
10 Paso 1: (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM:  $m/e = 314,4/316,3$  ( $M+H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-pirimidina-2-carboxílico y el (RS)-2,2-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 937681-12-4).

15

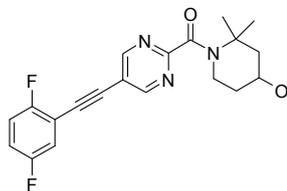
Paso 2: (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo, EM:  $m/e = 354,4$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 65, paso 1) y el 3-fluorfenilacetileno.

Ejemplo 66

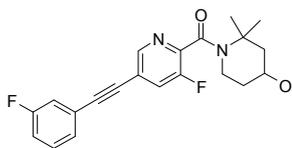
25 (RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



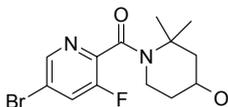
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 372,4$  ( $M-H^+$ ), realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 65, paso 1) y el 2,5-difluorfenilacetileno.

Ejemplo 67

(RS)-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona

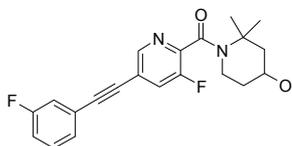


Paso 1: (RS)-(5-bromo-3-fluor-piridin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 331,2/333,2 (M+H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 1, a partir del ácido 5-bromo-3-fluor-piridina-2-carboxílico y el (RS)-2,2-dimetil-piperidin-4-ol (CAS 937681-12-4).

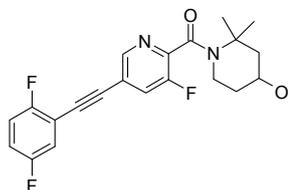
10 Paso 2: (RS)-[3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo, EM:  $m/e = 371,4 (M-H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-3-fluor-piridin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 67, paso 1) y el 3-fluorfenilacetileno.

#### Ejemplo 68

(RS)-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridin-2-il]-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona

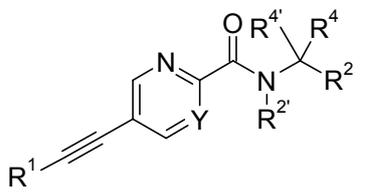


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, EM:  $m/e = 389,4 (M-H^+)$ , realizando reacciones químicas similares a las descritas en el ejemplo 1, paso 2, a partir de la (RS)-(5-bromo-3-fluor-piridin-2-il)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 67, paso 1) y el 2,5-difluorfenilacetileno.

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que:

Y es N o C-R<sup>3</sup>;

y R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, halógeno o nitrilo;

R<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

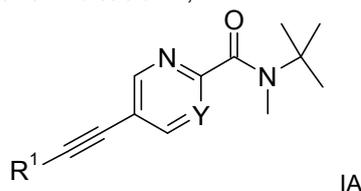
R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido por halógeno,

10 o R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo morfolina, un anillo piperidina o un anillo azetidina, que están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo y metilo;

R<sup>4</sup>/R<sup>4'</sup> con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> juntos forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, tetrahidrofurano u oxetano;

15 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 1,



20 en la que:

Y es N o C-R<sup>3</sup>;

y R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, halógeno o nitrilo;

R<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula IA según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, dichos compuestos son:

tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

30 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-piridin-3-iletinil-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico

35 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico

40 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico

45 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico

tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico o

tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico.

50 4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno.

5. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, dichos compuestos son:

- tert-butilamida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 5 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butilamida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butilamida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 10 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butilamida del ácido 5-m-toliletinil-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butilamida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 15 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(4-fluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-fluor-5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 20 ciclobutil-metil-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 oxetan-3-ilamida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 25 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 5-(3,4-difluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(4-fluor-fenil-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-m-toliletinil-piridina-2-carboxílico  
 30 (2,2-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-metanona  
 [5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(2,2-dimetil-morfolin-4-il)-metanona  
 [5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona  
 (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona  
 (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-piridin-2-il)-metanona  
 35 (RS)-[5-(4-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 metil-(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido 3-fluor-5-(3-fluor-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-cloro-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 40 (3,3-difluor-azetidín-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (RS)-(4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (RS)-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-metanona  
 (RS)-[5-(3-fluor-feniletinil)-pirimidin-2-il]-(4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-metanona  
 45 metil-(3-metil-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-fluor-5-fenil-etinil-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-3-fluor-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 3-ciano-5-feniletinil-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico  
 (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico o  
 50 metil-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(3-cloro-feniletinil)-piridina-2-carboxílico.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> es piridinilo, opcionalmente sustituido por halógeno.

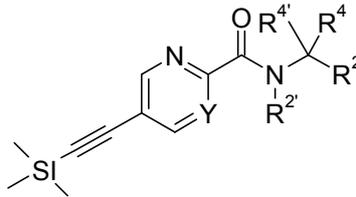
7. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 6, dichos compuestos son:

- tert-butil-metil-amida del ácido 5-piridin-3-iletinil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-fluor-piridin-3-il-etinil)-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-pirimidina-2-carboxílico  
 60 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-3-metil-piridina-2-carboxílico  
 tert-butil-metil-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-il-etinil)-3-fluor-piridina-2-carboxílico  
 metil-(1-trifluormetil-ciclopropil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 metil-(2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (RS)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico  
 65 (2,2,2-trifluor-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-pirimidina-2-carboxílico

(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (R) o (S)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico o (2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-amida del ácido (S) o (R)-5-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-piridina-2-carboxílico.

5 8. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula I descrita en la reivindicación 1, que consta de las variantes siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

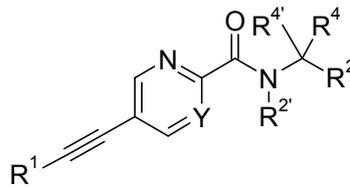


6

10 con un compuesto apropiado de la fórmula



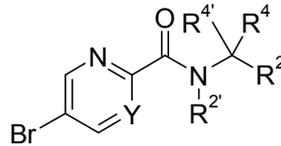
para formar un compuesto de la fórmula



I

15 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



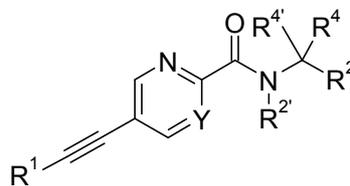
3

20 con un compuesto apropiado de la fórmula



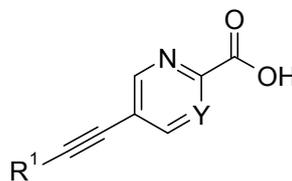
4

para formar un compuesto de la fórmula



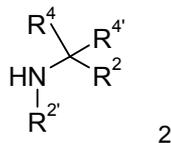
I

25 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

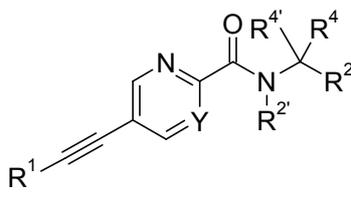


9

con un compuesto apropiado de la fórmula



para formar un compuesto de la fórmula



5 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo terapéuticamente activo.

15 11. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el tratamiento de la esquizofrenia o de enfermedades cognitivas.