



No. 10-159479- -00007-0000

Fecha: 2013-03-12 17:09:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 158

159

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : 10.159.479
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS ADAMANTIL DIAMIDA Y USOS DE LOS MISMOS**
Solicitante : **H. LUNDBECK A/S**
Fecha de Solicitud : 20 de diciembre de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **20115** notificado por fijación en lista el 6 de noviembre de 2012. Mediante memorial del 28 de enero de 2013, se solicitó oportunamente plazo para responder a la acción oficial.

2. Mediante oficio No. **20115** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del título, claridad de las reivindicaciones 1, 14 y 17 y a la novedad de las reivindicaciones (1 y 18) en vista de los documentos **D1**: JP2003050441, **D2**: EP0897747 y **D3**: Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 1999, 37, (18): pags: 3584-3590.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.

El nuevo capítulo reivindicatorio reclama un compuesto de fórmula (I) y una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de los reivindicados en la reivindicación 1.

En respuesta a la objeción de claridad del señor Examinador, en la reivindicación 1 se especifica con mayor exactitud los compuestos sustituyentes de los radicales R^1 , R^2 y R^3 , evitando generalidades.

Con la anterior modificación se superan las objeciones de claridad y concisión del pliego reivindicatorio.

Por otra parte, de acuerdo al artículo 36 de la Decisión 486, nos permitimos presentar una solicitud divisional compuesta por 18 reivindicaciones, la cual no conlleva una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial

3.2 Título

Encontramos una contradicción en la objeción del señor Examinador con respecto al título, ya que como bien se afirma en la acción oficial 20115, el título de la solicitud presentada en Colombia es: "Derivados adamantil diamida y usos de los mismos" y el de la solicitud Internacional es: "Derivados adamantil diamida y usos de los mismos", por lo tanto no se ve donde recae la falta de correspondencia entre ambos títulos. Sin embargo, el título ha sido modificado acorde con el alcance del nuevo pliego reivindicatorio, quedando así: "Derivados adamantil diamida".

3.3 Observaciones con respecto a la falta de novedad

En el oficio 20115, se objeta la reivindicación 1 y su reivindicación dependiente 18, por falta de novedad en vista de las moléculas divulgadas en los documentos D1-D3. Por favor noten que los sustituyentes R^1 y R^2 se han limitado exclusivamente a compuestos cíclicos, específicamente los fenilos y heteroarilos, los cuales no se mencionan en ningunas de las anterioridades arriba citadas. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) no se ve más afectado por falta de novedad y se ven superadas las objeciones con respecto a este requisito.

3.4 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes Australiana: AU2009274194 (B2) y la Oficina de Patentes de Estados Unidos: US7947680 (B2), US8198275 (B2) y US8389519 (B2).

3.5 Conclusiones

Mediante el nuevo pliego reivindicatorio se superaron las objeciones relativas a claridad, concisión y novedad.

Con respecto a este último requisito, en el momento de restringir los compuestos que conforman los radicales R¹ y R², la materia reivindicada se aleja de la previamente existente en el estado de la técnica.

De ésta forma se demuestra la presencia de los requisitos de patentabilidad de toda nueva creación en la presente solicitud, para que así sea merecedora de su concesión de patente.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en las objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 20115, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.
2. Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
3. Formulario de división para una (1) solicitud divisional que contiene 18 reivindicaciones
4. Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima por valor de \$240.000.
5. Tasa oficial por concepto de presentación de solicitud.
6. Copia del documento de poder para la solicitud divisional.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

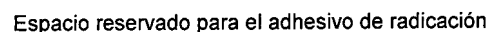
T.P.A. No. 23.555

COLO-03003-0841-106-9

✓ COLO-03003-841-126-7

AHA\AHA\ID-237642\WPCL3003

No. M-2013-237642\AHA



1. Identificación del Tramite

- ☐ Error material
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Persona Natural

Persona Jurídica

H. LUNDBECK A/S

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Dinamarca	Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen,	Valby-Copenhagen
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 10.159.479****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma 
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

√AHAlAHAlNCAlID-AF237757\WPCL3003



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

H. LUNDBECK A/S

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Dinamarca	Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen,	Valby-Copenhagen
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : **10.159.479**

De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5.

Comprobante de Pago No 13-0022257

Comprobante de Pago No 13-0024674

Fecha 2013/03/06

Fecha 2013/03/12

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000

☒

Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 240.000

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

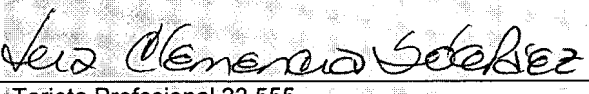
7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

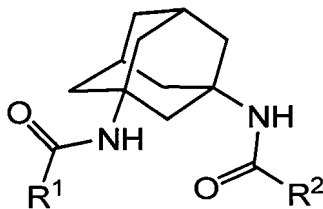
AHAIAHAINCAIID-AF237759\WPCL3003

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.159.479. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 20115 notificado por fijación en lista del 06 de noviembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 20 de diciembre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 25 de julio de 2008 y 13 de marzo de 2009

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.159.479.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

- 1) Un compuesto de fórmula (I):



(I)

En donde:

R¹ es fenil o heteroaril, en donde el heteroaril se selecciona entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirrol[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, (3,4-b)dioxanilo e imidazolilo

En donde R¹ es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido independientemente con alquilo, seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *tert*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo; o alcoxi, seleccionado del grupo que consiste de metoxi, dimetilamino-etoxi, difluorometoxi, etoxi, propoxi; halógenos, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoroetilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, formilo y acetilo, fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilo, piradizinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)-y (1,2,4)triazolilo, pirazinilo, pirimidilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 2-quinolino, 2-quinazolinilo, 3-fenilo-2-quinilino, C(O)NHCH₃, -NHR³, -N(C₁-C₄alquilo)R³, -C(O)NHR³, -C(O)N(C₁-C₄alquilo)R³, -NCH(O)R³, -N(C₁-C₄alquilo)C(O)R³, -OH o -OR³

En donde R² es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido independientemente con alquilo, seleccionado del grupo que consiste de metil, etil, *n*-propil, *isopropil*, *n*-butil, *tert*-butil, *iso*-butil, *sec*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil; o alcoxi, seleccionado del grupo que consiste de metoxi, dimetilamino-etoxi, difluorometoxi, etoxi, propoxi; halógenos, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluoroetilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino,

12

dietilamino, formilo y acetilo, fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilo, piradizinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)-y (1,2,4)triazolilo, pirazinilo, pirimidilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 2-quinolino, 2-quinazolinilo, 3-fenilo-2-quinilililo, C(O)NHCH₃, -NHR³, -N(C₁-C₄alquilo)R³, -C(O)NHR³, -C(O)N(C₁-C₄alquilo)R³, -NCH(O)R³, -N(C₁-C₄alquilo)C(O)R³, -OH o -OR³;

en donde:

R³ es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, etoxi, Cl, F, Br, 2-hidroxietilo, (-2-hidroxi-2-metilo)etilo, trifluorometilo, ciano, pirrolidinilo, furanilo, tiofenilo, morfolinilo, cianometilo, ciclopropilo, clorometilo, dimetilamina, difluorometoxi, piperazinilo, piperidinilo, hidroxipropilamino, fenilo e imidazolil,

Con la salvedad de que el compuesto de fórmula (I) no es:

N, N'-(1,3-adamantilen)bis(3-metoxi-benzamida);

N, N'-(1,3-adamantilen)bis(4-etoxi-benzamida);

N, N'-(1,3-adamantilen)bis(4-metoxi-benzamida);

N, N'-(1,3-adamantilen)bis(3,4,5-trimetoxibenzamida);

N, N'-(1,3-adamantilen)bis(2-yodo-benzamida);

N, N'-(1,3-adamantilen)bis-benzamida;

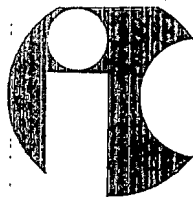
N, N'-(1,3-adamantilen)bis(3-nitrobenzamida); y

N, N'-(1,3-adamantilen)bis-(3-piridincarboxamida); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2) Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

AHA\AHA\ID-237608\WPCL3003



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS ADAMANTIL DIAMIDA Y USOS DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

H. LUNDBECK A/S

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Dinamarca	Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen,	Valby-Copenhagen
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.159.479
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-0022257

Comprobante de Pago No 13-0024674

Fecha 2013/03/06

Fecha 2013/03/12

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000

☒

Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 240.000

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

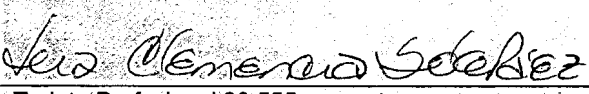
Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.159.479. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 20115 notificado por fijación en lista del 06 de noviembre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 20 de diciembre de 2010 y las prioridades que allí se reivindican el 25 de julio de 2008 y 13 de marzo de 2009

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.159.479.

DERIVADOS ADAMANTIL DIAMIDA Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención provee derivados adamantil diamida, así como también composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento en los que se usan los mismos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados adamantil diamida, que actúan como moduladores aloestéricos del receptor 5 glutamato metabotrópico (receptores mGlu5 o mGluR5), así como también composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que utilizan estos compuestos.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal del sistema nervioso central de los mamíferos. Un medio de modulación de la neurotransmisión de glutamato es a través de receptores glutamato metabotrópicos (mGluRs); otros medios son receptores ionotrópicos. Hasta el presente se han clonado ocho mGluRs y se han clasificado en tres grupos basados en homología de secuencia, vía de transducción de señales preferida y farmacología. El Grupo I de mGluRs incluye mGluR1 y mGluR5, mientras que el Grupo II comprende mGluR2 y mGluR3 y el Grupo III comprende receptores mGlu 4, 6, 7 y 8.

Los receptores mGlu cumplen una función esencial en las funciones normales del cerebro, así como también en los trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuromusculares. Los receptores mGlu5 están situados principalmente post-sinápticamente y están altamente expresados en las regiones límbicas cerebrales. Los receptores mGlu5 están también expresados en el tálamo, la médula espinal, los sistemas nerviosos vagales, así como también periféricamente en la piel o en las terminaciones nerviosas y fibras C.

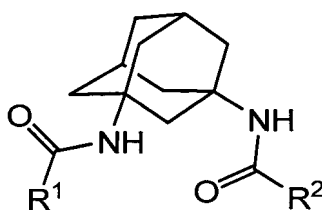
Los ligandos para los receptores mGlu5 han demostrado ser prometedores para los trastornos del sistema nervioso periférico y central. Ver por ejemplo, G. Jaeschke *et al.*, "mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic potential," *Expert Opin. Ther. Patents*, **2008**, 18, 2: 123-142. Sin embargo algunos proponen que los análogos de glutamato que alcanzan el sitio de adhesión ortoestérico pueden estar limitados por una baja penetración en el cerebro, e insuficiente selectividad con respecto a los subtipos mGluRs diferentes. Los

agonistas sintéticos pueden conducir a una estimulación continua del receptor debido a que a menudo están diseñados para ser metabólicamente estables. Esta estimulación continua no es necesariamente deseable debido a los potenciales problemas de desensibilización del receptor. Asimismo, con respecto a la ocupancia del receptor, los antagonistas sintéticos pueden conducir a bloqueo prolongado de la función receptora, lo cual puede no ser compatible con la cinética de la patología de un trastorno del sistema nervioso central.

Sin embargo, una selectividad una acción “fine-tuning” más selectiva y controlada sobre el receptor mGlu5 es factible a través de modulación alostérica. Ver por ejemplo, P. Bach *et al.*, “Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications,” *Expert Opin. Ther. Patents*, **2007**, 17, 4: 371–381. La modulación alostérica se refiere a la adhesión mediante un ligando modulador a un sitio en un receptor diferente del sustrato primario ortoestérico o del sitio de adhesión al ligando. Este proceso de adhesión al ligando da como resultado cambios conformacionales, que pueden influenciar profundamente la función de la proteína ((por ejemplo, receptores acoplados a proteína G tales como mGluRs, incluyendo mGluR5). Los nuevos ligandos mGluR5 que modulan alostéricamente el receptor mGlu5 pueden mejorar la ventana terapéutica de los agentes tradicionales del sistema nervioso central y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. La presente invención está dirigida a estos y otros objetivos importantes.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



(I)

;

donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que están opcionalmente

mono-, di-, o tri-sustituidos con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , $-NHR^3$, $-N(\text{alquilo})R^3$, $-C(O)NHR^3$, $-C(O)N(\text{alquilo})R^3$, $-NHC(O)R^3$, $-N(\text{alquilo})C(O)R^3$, $-OH$ o $-OR^3$, donde:

R^3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_3 , OH , $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, alquilheterociclilo C_1-3 , alquilcarbamato C_1-C_3 , $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHC(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-C(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, OH , o $-O-\text{alquilo } C_1-C_6$;

con la condición que el compuesto de fórmula (I) no es:

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3\text{-metoxi-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-etoxi-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-metoxi-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3,4,5\text{-trimetoxibenzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(2\text{-yodo-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis-benzamida}$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3\text{-nitrobenzamida})$; y

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}-(3\text{-piridincarboxamida})$; o

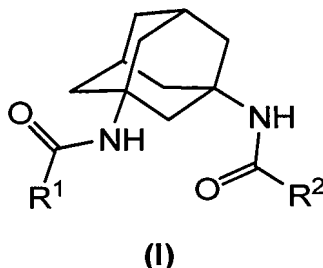
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención provee también una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee también un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno, el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesita, donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. En algunas realizaciones del método, se trata un síntoma de la enfermedad o trastorno.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención provee derivados adamantil diamida.
La presente invención comprende un compuesto de fórmula (I):



donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , $-NHR^3$, $-N(\text{alquilo})R^3$, $-C(O)NHR^3$, $-C(O)N(\text{alquilo})R^3$, $-NHC(O)R^3$, $-N(\text{alquilo})C(O)R^3$, $-OH$ o $-OR^3$, donde:

R^3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_3 , OH , $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, alquilheterociclilo C_1-C_3 , alquilcarbamato C_1-C_3 , $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHC(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-C(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, OH , o $-O-\text{alquilo } C_1-C_6$;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es:

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3\text{-metoxi-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 899289-36-2);

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-etoxi-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 899289-24-8);

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-metoxi-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro 899259-96-2);

$N,N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3,4,5\text{-trimetoxibenzamida})$ ((es decir, el compuesto que tiene el número de registro 173068-46-7);

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(2\text{-yodo-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro 899259-92-8);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis-benzamida (es decir, el compuesto que tiene el número de registro 103307-81-9);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(3-nitrobenzamida) (es decir, el compuesto que tiene el número de registro 350024-39-4); y

N,N'-(1,3-adamantilen)bis-(3-piridincarboxamida) (es decir, el compuesto que tiene el número de registro 371933-95-8); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo", empleado solo o como parte de un grupo, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquilo contiene 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 átomos de carbono. Cuando el término "alquilo" aparece aquí sin un rango de los átomos de carbono, significa un rango de C₁-C₈. Ejemplos de porciones alquilo de hidrocarburo saturado incluyen pero no están limitadas a grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como -O-alquilo, donde "alquilo" es tal como se ha definido aquí previamente. Ejemplos de porciones alcoxi incluyen, pero no están limitadas a grupos químicos tales como metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi, y homólogos, isómeros, y similares. Alcoxi se refiere también a porciones -O-alquilo donde el grupo alquilo está sustituido con hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida, y similares, incluyendo sin limitación, -Oalquilo C₁-C₄-OH, -Oalquilo C₁-C₄-OCH₃, -Oalquilo C₁-C₄-NHCH₃, -Oalquilo C₁-C₄-N(CH₃)₂, -Oalquilo C₁-C₄-CONHCH₃, -Oalquilo C₁-C₄-CON(CH₃)₂, -Oalquilo C₁-C₄-NHCOCH₃, y -Oalquilo C₁-C₄-N(CH₃)COCH₃.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo alquilo ciclizado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, donde "alquilo" es tal como se define aquí. Ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen, pero no están limitadas a, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Tal como se usa aquí, el término “cetocicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un cicloalquilo que tiene un radical ceto unido al mismo, donde “cicloalquilo” es tal como se define aquí. Ejemplos incluyen ciclopentanona o ciclohexanona.

Los términos “halo” o “halógeno”, empleados solo o en combinación con otros términos, se definen aquí, a menos que se indique lo contrario, como fluor, cloro, bromo, o yodo.

El término “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, que puede ser un anillo único (monocíclico) o anillos múltiples (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, policíclico) fusionados conjuntamente o ligados covalentemente. Cualquier posición del anillo apropiada de la porción arilo puede estar ligada covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de porciones arilo incluyen, pero no están limitados a, grupos químicos tales como fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido tal como se describe aquí.

El término “heteroarilo” empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un anillo hidrocarbonado, aromático, monocíclico o policíclico (fusionado conjuntamente o ligado covalentemente) que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Un grupo heteroarilo comprende hasta 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 2-quinolinilo, 2-quinazolinilo, 3-fenil-2-quinolinilo y similares. Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido tal como se describe aquí.

El término “heterociclilo” empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo univalente formado por remoción de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo de anillo de un heterociclo.

El término "acilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como grupos de fórmula C(O)-alquilo , donde alquilo es tal como se ha descrito previamente aquí, es decir, un alquilcarbonilo, tal como formilo, acetilo y similares.

El término "aminoalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como alquil-amino, donde el término "alquilo" es tal como se ha definido previamente aquí y el término "amino" es -NH_2 , -NH- , o -N< . Ejemplos no limitativos incluyen $\text{-CH}_3\text{NH-}$, $\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$, $(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)\text{NH-}$, $(\text{alquilo C}_1\text{-C}_3)_2\text{N-}$, y similares.

El término "alquilamino" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como amin-alquilo, donde el término "alquilo" es tal como se definió previamente aquí y el término "amino" es -NH_2 , -NH- , o -N< . Ejemplos no limitativos incluyen -NHCH_3 , $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_3)$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$, y similares.

En algunas realizaciones de la invención, R^1 y R^2 son ambos arilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos heteroarilo. En algunas realizaciones, R^1 es arilo y R^2 es heteroarilo. En algunas realizaciones de la invención, por lo menos un arilo es fenilo. En algunas realizaciones, por lo menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, o benzofuranilo. En algunas realizaciones, ambos arilos son fenilo. En algunas realizaciones, ambos heteroarilos están seleccionados del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, y benzofuranilo.

En algunas realizaciones de la invención, por lo menos un arilo o heteroarilo está sustituido tal como ha sido descrito previamente. En algunas de dichas realizaciones, los 1, 2, o 3 substituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamin-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, fluor, furanilo y tiofenilo.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en fenilo, 3 o 4-metil-fenilo, 3 o 4-cloro-fenilo, 3 o 4-fluor-fenilo, 3 o 4-dimetilamin-etoxi-fenilo, 3 o 4-dimetilamin-fenilo, 3 o 4-ciano-fenilo, 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 4- o 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-

27

pirazol-3-ilo, 5-(furan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, indazol-3-ilo, 2-metil-2*H*-indazol-3-ilo, benzofuranilo, benzofuran-5-ilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto descrito en la Sección Experimental siguiente. En algunas realizaciones, el compuesto es uno de la Tabla 1, 2, 3, o 4, siguiente.

En algunas realizaciones de la invención, R^1 y R^2 son ambos arilo. En algunas realizaciones, R^1 y R^2 son ambos heteroarilo. En algunas realizaciones, R^1 es arilo y R^2 es heteroarilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R^1 o R^2 es heteroarilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R^1 o R^2 es arilo.

En algunas realizaciones de la invención, por lo menos un arilo es fenilo. En algunas realizaciones, por lo menos un heteroarilo es benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridina, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, o tiofenilo.

En algunas realizaciones, ambos arilos son fenilo. En algunas realizaciones, ambos heteroarilos están seleccionados de un grupo que consiste en por lo menos un heteroarilo que es benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, o tiofenilo.

En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo, y el piridinilo está mono-, di-, o tri-sustituido tal como se ha definido previamente. En algunas realizaciones, las mono-, di-, o tri-sustituciones son independientemente heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , $-NHR^3$, $-N(\text{alquilo})R^3$, donde R^3 es tal como se ha definido previamente.

En algunas realizaciones de la invención, R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, cualquiera de R^1 o R^2 es cicloalquilo. En algunas realizaciones, por lo menos un cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o ciclopropilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está además sustituido más allá de la tri-

sustitución previamente definida, es decir, el cicloalquilo está sustituido más de tres veces tal como se ha descrito previamente, por ejemplo, el cicloalquilo está tetra-sustituido con flúor.

En algunas realizaciones de la invención, por lo menos un cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido tal como se ha definido previamente. En algunas realizaciones los 1, 2, o 3 sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamin-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, fluor, furanilo y tiofenilo.

En algunas realizaciones, los mono-, di-, o tri-sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en amino, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamin-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, fluor, -C(O)NHCH₃, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluormetilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto descrito en la Sección Experimental siguiente. En algunas realizaciones, el compuesto es uno de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4, siguiente.

Otro aspecto de la presente invención es una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición de la presente invención puede adaptarse a cualquier modo de administración, tal como por vía oral (incluyendo sublingual), a través de implantes, parenteralmente (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales, intraarticulares y subcutáneas), rectalmente, intranasalmente, tópicamente, ocularmente (a través de gotas para los ojos), vaginalmente, y transdermicamente.

Un compuesto de la presente invención puede usarse como una base libre o en forma de una sal derivada de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. La sal incluye sin limitación las siguientes: sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido bencen-sulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido metan sulfónico, ácido pamoico,

25

y ácido para-toluen sulfónico. Otras sales incluyen sales con metales álcali o metales alcalino térreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, y magnesio, o con bases orgánicas, incluyendo sales de amonio cuaternarias. Ejemplos adicionales no limitativos de sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos citados en [S.M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1: 2, y G.S. Paulekuhn, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 26: 6665–6672].

Un compuesto de la presente invención puede usarse también en forma de un éster, carbamato, y otra forma de profármaco convencional, que generalmente consistirá en un derivado funcional del compuesto que es rápidamente convertido a la porción activa *in vivo*. Asimismo, se incluyen los metabolitos de un compuesto de la presente invención definidos como especies activas producidas por introducción del compuesto en un sistema biológico.

Cuando se emplea un compuesto de la presente invención tal como se describió anteriormente, puede combinarse con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solventes, diluyentes y similares. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente en formas tales como tabletas, cápsulas (incluyendo por ejemplo, formulaciones de liberación regulada y de liberación prolongada) pastillas, caramelos, aerosoles, polvos dispersables, granulados, soluciones, suspensiones (que contienen por ejemplo, un agente suspendedor, a, por ejemplo, desde aproximadamente, 0,05 hasta aproximadamente 5% de agente suspendedor), jarabes, (que contienen por ejemplo, azúcar o sustitutos de azúcar tales como aspartamo, a, por ejemplo, aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50% de azúcar o sustituto de azúcar), elixires y similares, o parenteralmente en forma de soluciones inyectables, suspensiones, o emulsiones estériles que contienen por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 5% de agente suspendedor en un medio isotónico. Dichas preparaciones pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 90% del ingrediente activo en combinación con el portador, más habitualmente desde aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso. La dosis eficaz de ingrediente activo empleado (por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención y un profármaco o metabolito del mismo) que se emplea puede variar dependiendo del compuesto particular, sal, profármaco o metabolito usado, el modo de administración, edad, peso, sexo y

el estado médico del paciente, y la gravedad de la enfermedad, trastorno, afección, y/o sistema que se está tratando. La selección de la administración apropiada y la forma de dosificación para un mamífero individual resultará aparente para aquellos expertos en la materia. Dichas determinaciones son rutinarias para un médico, veterinario o clínico de experiencia normal en la materia (ver, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Anthony Fauci *et al.* (eds.) 14th ed. New York: McGraw Hill (1998)). Además, el régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse diariamente varias dosis divididas o bien la dosis puede ser proporcionalmente reducida según se indiquen las necesidades de la situación terapéutica.

Los portadores sólidos, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sucrosa y caolín, portadores líquidos, por ejemplo, agua estéril, polietilen glicoles, glicerol, surfactantes no-iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, maní, y de sésamo, pueden emplearse según sean apropiados para la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular deseada de administración. Pueden incluirse ventajosamente coadyuvantes empleados usualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. Ejemplos no limitativos de coadyuvantes incluyen agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes preservadores, y antioxidantes, tales como vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Un compuesto activo puede administrarse también parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones del compuesto activo en forma de base libre, compuesto neutro o sal farmacéuticamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada convenientemente con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. La dispersión puede también prepararse en glicerol, polietilen glicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Estas preparaciones pueden contener un preservante para prevenir el desarrollo de microorganismos bajo condiciones comunes de almacenamiento y uso.

Las formas farmacéuticamente apropiadas para uso inyectable o para infusión incluyen soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables o de infusión estériles, suspensiones o dispersiones. En todos los casos, la forma debe ser estéril, y debe ser fluida hasta el grado de que exista una fácil inyectabilidad e infusión. Debe ser estable bajo condiciones de manufactura y

almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos. El portador puede ser un medio solvente o de dispersión que contiene por ejemplo, agua, etanol, y poliol (por ejemplo, glicerol, propilen glicol, y polietilen glicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales.

Además, los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse intranasalmente o transdérmicamente usando vehículos apropiados para liberación intranasal o transdermica conocidas por los expertos en la materia. La administración transdérmica incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y de las tunicas internas de pasajes corporales incluyendo tejidos epiteliales y mucosales, usando sistemas portadores tales como lociones, cremas, espumas, pastas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal). Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones viscosas líquidas o semisólidas de cualquiera de los tipos de aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser apropiadas pastas constituidas por polvos absorbentes dispersados en petróleo o en petróleo hidrofílico que contiene el ingrediente activo. Pueden usarse una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo dentro de la corriente sanguínea tal como una membrana semi-permeable que cubra un reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la literatura. Cuando se usa un sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosis será continua en vez de dosis únicas o divididas diarias.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de un sistema de liberación de liposomas donde la bicapa lipídica liposomal se forma de una variedad de fosfolípidos. Un compuesto de la presente invención puede ser liberado mediante el uso de un portador tal como anticuerpos monoclonales a los cuales se acopla el compuesto. Otros portadores a los cuales el compuesto de la presente invención puede acoplarse también son un polímero soluble o un polímero biodegradable útil para lograr la liberación controlada de un ingrediente activo.

Los que llevan a la práctica la técnica pueden comprender que algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros y diastereómeros.

La presente invención incluye todos los estereoisómeros incluyendo diaestereómeros individuales y resueltos, estereoisómeros enantioméricamente puros, así como también racematos, y todas las otras variaciones de estereoisómeros, y mezclas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen la actividad indicada. Los isómeros ópticos pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos usuales conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no están limitados a separaciones cromatográficas quirales, formación de sal diaestereomérica, resolución cinética, y síntesis asimétrica. Se comprenderá también que esta invención abarca todos los posibles regioisómeros, endo-exo isómeros, y mezclas de los mismos que poseen la actividad indicada. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos usuales conocidos por aquellos expertos en la materia, e incluyen pero no están limitados a, cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada, y cromatografía líquida de alto rendimiento. Los que llevan a la práctica la materia comprenderán que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser quirales debido a la rotación impedida, y dan lugar a atropisómeros, los cuales pueden resolverse y obtenerse en forma pura mediante procedimientos usuales conocidos por aquellos expertos en la materia. Los que llevan a la práctica la materia comprenderán también que algunos compuestos de la presente invención incluyen isómeros estructurales, incluyendo tautómeros.

Se incluyen también en esta invención todos los polimorfos e hidratos de los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es un método para el uso de los compuestos de la invención. Se comprenderá que la invención abarca el uso simultáneos, consecutivo o separado de cualquier combinación de los compuestos de la invención con cualquier composición farmacéutica útil en los métodos descritos aquí.

En algunas realizaciones, el método incluye administrar una cantidad eficaz de una combinación de dos o más compuestos descritos aquí, o sales de los mismos. Se pretende específicamente que las frases "combinación de dos o más de los compuestos descritos aquí, o sales de los mismos," o "por lo menos un compuesto tal como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo," o lenguaje similar que describe compuestos específicos,

incluyendo la administración de dichos compuestos en cualquier proporción y combinación de sal, formas de base neutra o libre; es decir, es decir incluye la administración de dichos compuestos, cada uno en forma de base, cada uno en forma neutra o cada uno en forma salina o uno o más en la forma básica y uno o más en la forma neutra, o uno o más en la forma básica y uno o más en la forma salina o uno o más en la forma neutra y uno o más en la forma salina, en cualquier proporción de los compuestos y/o sales neutros y/o básicos.

Tal como se usa aquí, la frase "cantidad eficaz" cuando se aplica a un compuesto de la invención, está destinada a denotar una cantidad suficiente que cause un efecto biológico determinado. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" cuando se aplica a un compuesto de la invención pretende denotar una cantidad del compuesto que es suficiente para mejorar, paliar, estabilizar, revertir en forma lenta o demorada el avance de un un trastorno o enfermedad o de un síntoma del trastorno o enfermedad. En algunas realizaciones, el método de la presente invención provee la administración de combinaciones de los compuestos. En dichos casos, la "cantidad eficaz" es la cantidad de la combinación suficiente para causar el efecto biológico propuesto.

El término "tratamiento" o "tratar" tal como se usa aquí significa curar, mejorar, o invertir el progreso de una enfermedad o trastorno o mejorar o invertir uno o más síntomas o efectos secundarios de dicha enfermedad o trastorno. "Tratamiento o tratar" tal como se usa aquí significa inhibir o bloquear, así como también retardar, detener, restringir, impedir u obstruir, el progreso de un sistema, condición o estado de una enfermedad o trastorno. Para los propósitos de esta invención, "tratamiento" o "tratar" significa además una realización para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados, donde "resultados clínicos deseados o beneficiosos" incluyen sin limitación alivio de un síntoma, disminución del grado de un trastorno o enfermedad, estado del trastorno o enfermedad estabilizado, (es decir, que no empeora), demorar o enlentecer una enfermedad o un trastorno, mejorar o paliar una enfermedad o trastorno y la remisión de una enfermedad o trastorno, ya sea parcial o total, detectable o indetectable.

El término "prevenir" o "previniendo" tal como se usa aquí significa impedir que ocurra o exista. El término "administrar" tal como se usa aquí se refiere a la administración directa de un compuesto de la presente invención o bien a la

administración de un profármaco, derivado, o análogo del mismo, que formarán una cantidad eficaz de un compuesto dentro de un mamífero.

La presente invención provee también un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesita, donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

Un compuesto de la presente invención puede modular aloestéricamente el receptor mGlu5. Un modulador aloestérico que mejora o que potencia la afinidad de un ligando ortoestérico para el receptor mGluR5 y/o que realza o potencia una eficacia de agonista ortoestérico es un mejorador alostérico (o potenciador) o un modulador alostérico positivo (PAM). Ver por ejemplo, May, L.T. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *47*, 1–51. Un modulador alostérico que reduce o disminuye la afinidad de un ligando ortostérico para el receptor mGluR5 y/o que reduce o disminuye una eficacia de un agonista ortostérico es un antagonista alostérico (o inhibidor) o un modulador alostérico negativo (NAM). *Id.*

En algunas realizaciones, el mamífero del método de la invención es un ser humano.

En algunas realizaciones del método de la invención, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico, o neurológico. En algunas de dichas realizaciones, el trastorno o enfermedad cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico, o neurológico está seleccionado de un grupo que consiste en un trastorno del talante, un transtorno de ansiedad, esquizofrenia (incluyendo trastornos esquizoafectivos), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld–Jakob, neurodegeneración inducida por trauma, encefalopatía inducida por SIDA, otra encefalopatía relacionada con infección (es decir, una encefalopatía no inducida por SIDA), síndrome X Frágil, un trastorno en el espectro de autismo, y una combinación de los mismos.

Tal como se usa aquí, la frase “trastorno del talante” se refiere a cualquiera de varios trastornos psicológicos que se caracterizan por anormalidades de

estados emocionales, tales como, sin limitación, trastornos bipolares, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del talante debidos a una afección médica general, trastorno del talante no especificados y trastornos del talante inducidos por sustancias; y caracterizado por el *Diagnostic y Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association: Arlington, VA, 1994).

Tal como se usa aquí, la frase “trastorno de espectro de autismo” (ASD) se refiere al trastorno que causa daños graves y pervasivos en el pensamiento, en sentimiento, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, el cual es a menudo diagnosticado primero en la temprana infancia y van desde una forma grave, denominada “trastorno autístico” (autismo “clásico”), a través de un trastorno de desarrollo pervasivo no especificado de otra manera (PDD-NOS), hasta una forma mucho más leve, síndrome de Asperger. La frase tal como se usa aquí, incluye también síndrome de Rett y trastorno desintegrante de la infancia, y tal como se usa aquí, es sinónimo de la frase “trastornos de desarrollo pervasivo” (PDDs).

En algunas realizaciones, el trastorno del talante es una depresión (es decir, un trastorno depresivo). En muchas de dichas realizaciones, la depresión está seleccionada del grupo que consiste en depresión atípica, depresión bipolar, depresión unipolar, depresión principal, depresión endógena (es decir, depresión aguda sin causa obvia), depresión involucional (es decir, depresión que ocurre a mediados de la vida, o en la gente mayor) depresión reactiva (es decir, depresión causada por un episodio traumático obvio de la vida), depresión de post-parto, depresión primaria (es decir, depresión que no tiene causa física o psicológica tal como una enfermedad o trastorno médico), depresión psicótica y depresión secundaria (es decir, depresión que parece ser causada por algunas otras alteraciones subyacentes, tal como otra enfermedad o trastorno médico).

En algunas de dichas realizaciones, la enfermedad o trastorno de ansiedad está seleccionada del grupo que comprende trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad por estado general, trastorno por estrés post-traumático, reacción de estrés aguda, trastorno de ajuste, trastorno hipocondríaco, un trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, una fobia específica, un trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad

inducida por sustancia, ansiedad inducida por abstinencia de alcohol y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método de la invención es una enfermedad o trastorno apopléjico. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno apopléjico está seleccionado del grupo que consiste en convulsión, epilepsia, estado epiléptico, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método de la invención es un trastorno o enfermedad dolorosa seleccionada del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor de migraña. En algunas realizaciones, el dolor neuropático o trastorno o enfermedad de dolor de migraña está seleccionado del grupo que consiste en alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, dolor neuropático relacionado con migraña, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método de la invención es una enfermedad o trastorno de un estado de hiperexcitación neuronal. En algunas realizaciones, el estado o trastorno de hiperexcitación neuronal es un estado de hiperexcitación neuronal por retiro de medicamento, un estado de hiperexcitación neuronal en intoxicaciones, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones del método de la invención, se trata por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno cognitivo neurodegenerativo psiquiátrico o neurológico.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es una depresión. En algunas de dichas realizaciones, el por lo menos un síntoma de la depresión es sensación de depresión, talante deprimido, pérdida de interés o placer en alguna o todas las actividades, cambios en el apetito, cambios en el peso, cambios en los patrones del sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, capacidad disminuida para pensar, concentrarse o decidir, sentimientos de desilusión o inutilidad, agitación o retardo psicomotores, auto-reproche, culpamiento inapropiado, frecuentes pensamientos de muerte o suicidio, planes o intentos para cometer suicidio o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es un trastorno de ansiedad. En algunas de dichas realizaciones, el por lo menos un síntoma de ansiedad es aprehensión, miedo, temblor, dolores musculares, insomnio, malestares abdominales, mareos, irritabilidad, pensamientos persistentes, recurrentes, compulsiones, palpitaciones cardíacas, dolor torácico, molestia torácica, transpiración, sensaciones de hormigueo, sensación de ahogo, miedo a la pérdida de control, retrocesos, pesadillas, pensamientos intrusivos, recuerdos intrusivos, comportamientos de evitación, aturdimiento emocional e incapacidad de dormir, sentimientos de ansiedad, respuesta hiperactiva de sobresaltos, hipervigilia, explosión de cólera, lipotimia, sonrojo, transpiración profusa o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esquizofrenia. En algunas de dichas realizaciones, el por lo menos un síntoma de esquizofrenia es un síntoma positivo seleccionado del grupo que consiste en alucinación, delirio, paranoia, y una combinación de los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma negativo seleccionado del grupo que consiste en retraimiento social, sentimiento de abatimiento, anhedonia, motivación disminuida y una combinación de los mismos. En algunas de dichas realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma cognitivo seleccionado del grupo que consiste en déficit grave de atención, déficit grave en la denominación de objetos, grave déficit en el funcionamiento de la memoria, grave déficit en el almacenamiento a largo término en la memoria, grave déficit en el funcionamiento ejecutivo, un enlentecimiento del proceso de información, un enlentecimiento de la actividad neural, depresión a largo término y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones del método de la invención, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es la enfermedad de Parkinson. En algunas de dichas realizaciones, el por lo menos un síntoma de la enfermedad de Parkinson es disquinesia inducida por levodopa, falta de equilibrio, paso lento parkinsoniano, bradiquinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de la expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, dolor, demencia, confusión, disturbio del sueño, constipación, problemas de piel, depresión, temor, ansiedad, dificultad de la

memoria, raciocinio lento, disfunción sexual, problema urinario, fatiga, dolor, pérdida de energía o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es la enfermedad de Alzheimer. En algunas de dichas realizaciones, el por lo menos un síntoma de enfermedad de Alzheimer es la alteración de la memoria, la alteración de la atención, la alteración del juicio, la alteración en la toma de decisiones, la alteración en la orientación de contornos físicos, alteración del lenguaje, la alteración de las actividades que dependen del habla, alteración del razonamiento abstracto, alteración en las capacidades visoespaciales, alteración en el funcionamiento ejecutivo, alteración en los trastornos de comportamiento, desinterés y pasividad, apatía, acicalamiento inapropiado, autocuidado defectuoso, agitación, explosión violenta, agresión, depresión, ansiedad, alucinación, delirio, cambios en la personalidad, cambios en el talante, demencia o combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, de a enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esclerosis múltiple. En algunas de dichas realizaciones, el por lo menos un síntoma de esclerosis múltiple es visión borrosa por neuritis óptica, dolor en los ojos, pérdida del color de la visión, ceguera, visión doble por dipoplia, movimientos de nistagmus rítmico oculares, dismetría ocular, movimientos oculares sub- o hiperfulgurantes, oftalmoplejía internuclear, nistagmus, diplopia, fosfenos con movimiento y sonido, diplopia, defecto pupilar aferente, paresia motora, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, cuadruparesia plejía, paraplejía, hemiplejía, tetraplejía, cuadruplejía, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clono, mioclono, mioquimia, síndrome de pierna inquieta, reflejos disfuncionales de pie extendido (MRSs, Babinski's, Hoffman's, Chaddock's), parestesia, anestesia, neuralgia, dolor neuropático, dolor neurogénico, l'hermitte's, disfunción propioceptiva, neuralgia trigeminal, ataxia, temblor intencional, dismetria, ataxia vestibular, vértigo, ataxia del habla, distonia, disdiadocoquinesia, micción frecuente, espasticidad de la vejiga, vejiga flácida, disinergia de esfínter detrusor, disfunción erétil, anorgasmo, eyaculación retrograda, frigidez, constipación, urgencia fecal, depresión, disfunción cognitiva, demencia, cambios de talante, labilidad emocional, euforia, síndrome bipolar, ansiedad, afasia, disfagia, fatiga, síntoma

de uhthoffs, reflujo gastroesofágico, trastorno del sueño, o una combinación de los mismos.

La presente invención provee un método para tratar el reflujo gastroesofagico, donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesita.

La presente invención provee además un método para tratar la dependencia al alcohol, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero que lo necesita.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es tal como se ha definido previamente.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para producir los compuestos de la presente invención.

PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, sin limitación, de acuerdo con uno de los métodos generales descritos a continuación. Por ejemplo, los Esquemas 1–11 que siguen son una ilustración de algunas realizaciones de la invención y los mismos no implican una limitación de la presente invención.

Lo que sigue a continuación define acrónimos tal como se usan aquí a menos que se especifique de otra forma lo contrario en un caso particular.

BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, CAS No. 56602-33-6

DCM = cloruro de diclorometano o metileno

DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina, CAS No. 7087-68-5

DMA = *N,N*-dimetilacetamida, CAS No. 127-19-5

DMC = cloruro de dimetilimidazolinio

DMF = *N,N*-dimetilformamida, CAS No. 68-12-2

DPPA = azida de difenilfosforilo, CAS No. 26386-88-9

EDCI = Clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, CAS No. 93128-40-6

HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, CAS No. 94790-37-1

NMP = *N*-metil-pirrolidona, CAS No. 872-50-4

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, CAS No. 128625-52-5

RT o rt = temperatura ambiente

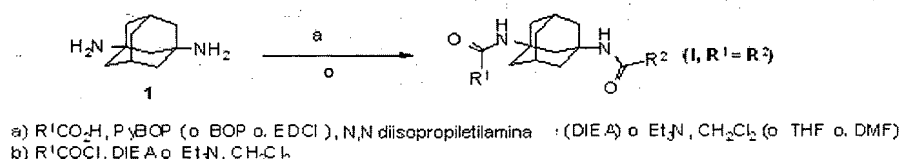
TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, CAS No. 125700-67-6

TEA = trietanolamina, CAS No. 102-71-6

THF = tetrahidrofurano, CAS No. 109-99-9

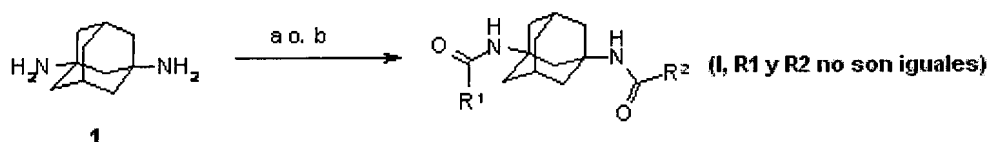
Pueden prepararse amidas simétricas de fórmula (I) ($R^1 = R^2$) a través del procedimiento descrito en el **Esquema 1** usando procedimientos de amidación convencionales a partir del compuesto **1** comercialmente obtenible, adamantan-1,3-diamina, donde R^1 es igual a R^2 , y R^1 y R^2 son tal como se describieron aquí previamente.

Esquema 1



Pueden prepararse también amidas asimétricas de fórmula (I) ($R^1 \neq R^2$) a través de los procedimientos descritos en los **Esquemas 2 y 3**, donde R^1 y R^2 son tal como se han definido aquí previamente.

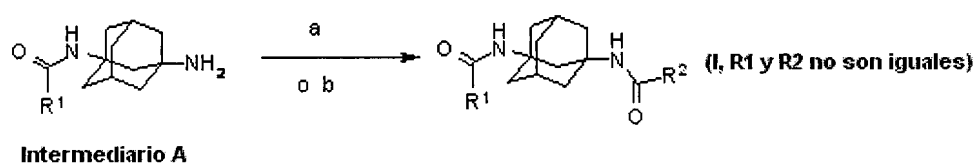
Esquema 2



- a) 1.1 eq. R^1CO_2H , 1.1 eq. R^2CO_2H , DIEA, PyBOP (o BOP, DMC, EDCI), CH_2Cl_2
 b) 1.1 eq. R^1COCl , 1.1 eq. R^2COCl , DIEA, CH_2Cl_2

La amidación del compuesto **1** con una mezcla de R^1COCl y R^2COCl , o una mezcla de R^1CO_2H y R^2CO_2H usando procedimientos convencionales de amidación proporciona amidas asimétricas de fórmula (I).

Esquema 3

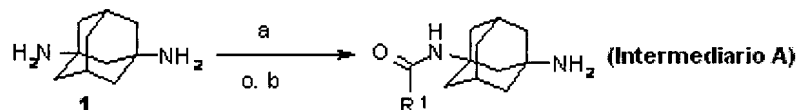


- a) R^2CO_2H , PyBOP (o BOP o DMC o EDCI o HBTU etc.), DIEA o TEA, CH_2Cl_2 (o THF o DMF o CH_3CN etc);
 b) R^2COCl , DIEA o TEA, CH_2Cl_2 ; o R^2COCl , aq. NaOH, THF/ CH_2Cl_2

La amidación del Intermediario A con R^2CO_2H o R^2COCl usando procedimientos de amidación convencionales proporciona amidas asimétricas de fórmula (I).

El Intermediario A puede prepararse a través de procedimientos descritos en los Esquemas 4–6.

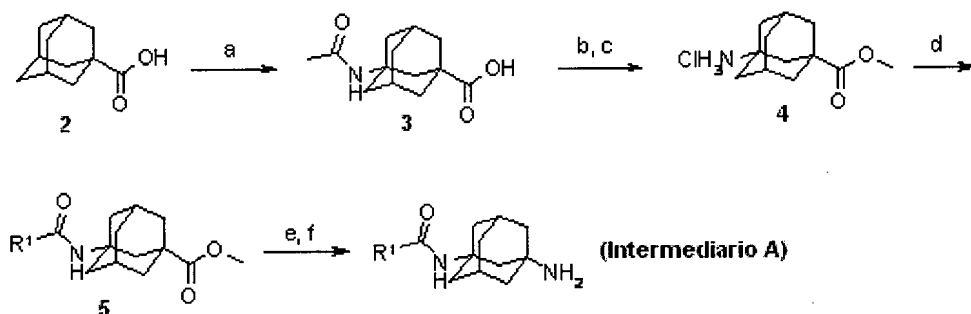
Esquema 4



- a) R^1CO_2H , PyBOP (o BOP, DMC, EDCI), DIEA o TEA, CH_2Cl_2 (o THF, DMF, CH_3CN)
 b) R^1COCl , DIEA, CH_2Cl_2 o R^1COCl , aq. NaOH, THF/ CH_2Cl_2

La amidación del compuesto **1** con R^1CO_2H o R^1COCl usando procedimientos de amidación convencionales proporciona el Intermediario A. El rendimiento de esta vía es inferior debido a la formación de bis-amidas.

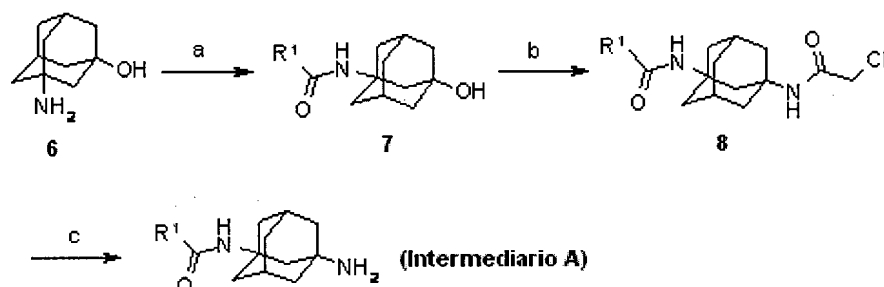
Esquema 5



a) H_2SO_4 , HNO_3 , MeCN; b) HCl , H_2O ; c) SOCl_2 , MeOH; d) R^1COCl , NEt_3 , DCM; e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, PyBOP, NEt_3 , DCM; f) LiOH , H_2O , THF; g) DPPA, NEt_3 , Tolueno, luego HCl , H_2O

El ácido 1-adamantancarboxílico comercialmente obtenible (compuesto **2**) puede convertirse a acetamida **3** a través de la reacción de Ritter. La hidrólisis del compuesto **3** bajo condiciones ácidas proporciona la sal de amina correspondiente, que se convierte luego a éster metílico **4**. La amidación convencional del compuesto **4** proporciona el compuesto **5**. La hidrólisis del éster **5** seguido de una reordenamiento de Curtius standard proporciona el Intermediario A.

Esquema 6

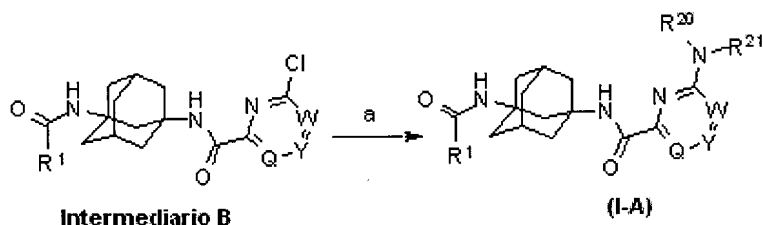


a) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, HBTU, Et_3N , DMF; b) ClCH_2CN , H_2SO_4 ; c) Tiourea, EtOH, HOAc, 80°C

La amidación convencional de 3-amin-adamantan-1-ol comercialmente obtenible (compuesto **6**) proporciona monoamida **7**, que se convierte luego al compuesto **8** a través de la reacción de Ritter. La hidrólisis del compuesto **8** proporciona el Intermediario A.

Pueden prepararse amidas con grupos de solubilización (fórmula I-A, I-B y I-C) a través de los procedimientos descritos en los Esquemas 7-9.

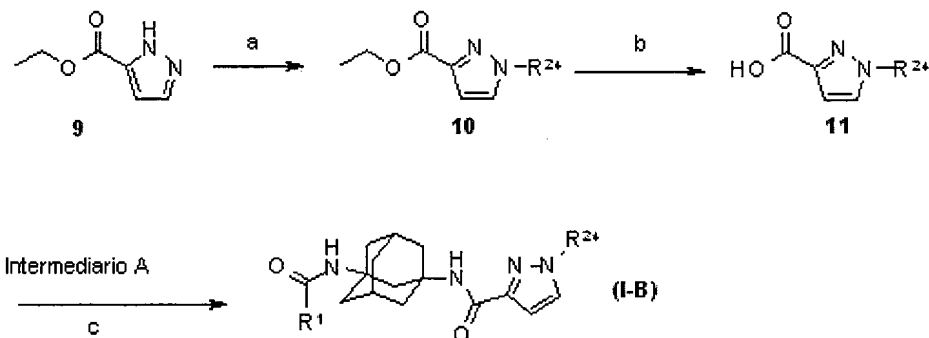
Esquema 7



a) $(R^{20})NH(R^{21})$, K_2CO_3 or Cs_2CO_3 , DMA o NMP, , horno microondas, $180^\circ C$

El desplazamiento de cloruro del Intermediario B con aminas $(R^{20})NH(R^{21})$ bajo condiciones básicas con irradiación de microondas proporciona compuestos de fórmula (I-A), donde R^{20} y R^{21} son alquilo o ligados conjuntamente para formar un heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amina, alquilamina, dialquilamina, $-C(O)NH$ -alquilo, $-C(O)N$ (dialquilo), $-NHC(O)$ -alquilo, $-N$ (alquilo)- $C(O)$ -alquilo; o uno de R^{20} y R^{21} es H y el otro es alquilo, cicloalquilo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, alcoxi, amina, alquilamina, dialquilamina, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)NH$ -alquilo, $-C(O)N$ (dialquilo), $-NHC(O)$ -alquilo, $-N$ (alquilo)- $C(O)$ -alquilo; Q, Y y W son CR^{23} , donde R^{23} es H, alquilo o cicloalquilo; o uno de Q, Y y W es nitrógeno.

Esquema 8

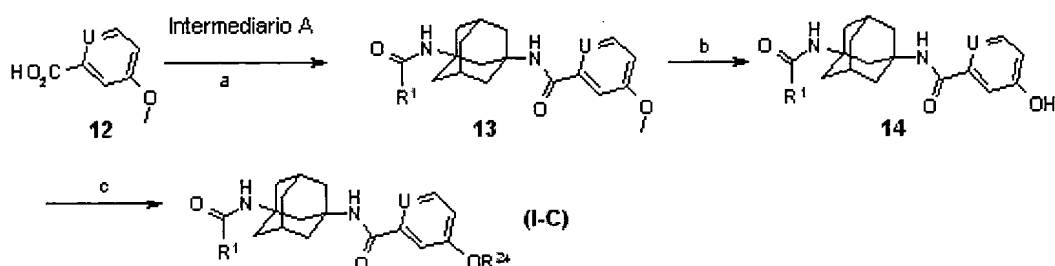


a) $R^{24}Br$ o $R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$, base, DMF; b) aq. NaOH, EtOH; c) Et_3N , PyBOP, DCM

La alquilación del compuesto **9** comercialmente obtenible con $R^{24}Br$, $R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$ bajo condiciones básicas tales como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en DMF proporciona el compuesto **10**. $R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$ puede prepararse fácilmente a partir del correspondiente $R^{24}OH$ y $MeSO_2Cl$ o cloruro de 4-metilbencensulfonilo. La saponificación del éster **10** proporciona el ácido carboxílico **11**. La amidación del compuesto **11** con el intermediario A usando procedimientos convencionales puede proporcionar compuestos de fórmula (I-B), donde R^{24} es alquilo, cicloalquilo o heterociclo que está opcionalmente

sustituido con hidroxilo, alcoxi, amina, alquilamina, dialquilamina, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{dialquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})-$ alquilo, $-\text{N}(\text{alquilo})-\text{C}(\text{O})-$ alquilo.

Esquema 9

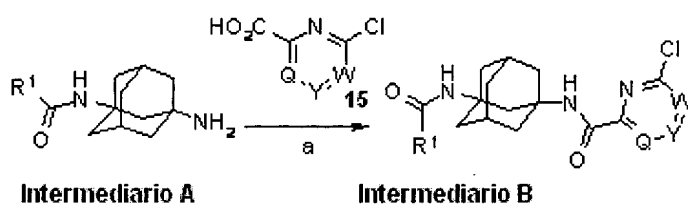


a) PyBOP, Et_3N , DCM; b) BBr_3 , DCM;
c) R^{24}OH , Reacción Mitsunobu; o R^{24}Br (R^{24}OMs or R^{24}OTs), base, DMF (o THF), 60-100°C

La amidación convencional del ácido carboxílico **12** comercialmente obtenible con el Intermediario A proporciona el compuesto **13**, que mediante demetilación proporciona el compuesto **14**. La reacción Mitsunobu del compuesto **14** con R^{24}OH , o alquilación del compuesto **14** con R^{24}Br , R^{24}OMs o R^{24}OTs bajo condiciones básicas, tales como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en DMF, THF o CH_3CN , proporciona los compuestos de fórmula de (I-C), donde U es CH o N, y R^{24} es tal como se ha definido anteriormente.

El Intermediario B puede prepararse a través del procedimiento descrito a continuación en el Esquema 10.

Esquema 10

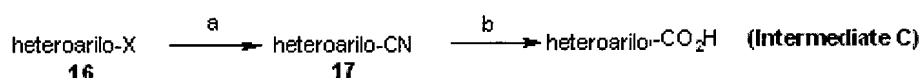


a) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, PyBOP (o BOP o HBTU o EDCI o DMC), DIEA o Et_3N , DCM (o DMF o CH_3CN)

La amidación convencional del Intermediario A con el ácido carboxílico **15** proporciona el Intermediario B.

Los ácidos carboxílicos no obtenibles comercialmente pueden prepararse a través del procedimiento descrito a continuación en el Esquema 11.

Esquema 11



a) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Ph}_2\text{-pentedienona Pd}$ y $(\text{Ph}_2\text{P})_2\text{-ferroceno}$, DMF, 100 °C
 b) HCl, agua, reflujo, o 1) NaOH, agua, 90 °C; 2) HCl y agua

El desplazamiento del halógeno X (X= F, Cl, Br o I) del compuesto **16** con ciano usando procedimientos convencionales, tales como $\text{Zn}(\text{CN})_2$, y catalizador $\text{Ph}_2\text{-pentedienona Pd}$ con ligando $(\text{Ph}_2\text{P})_2\text{-ferroceno}$ en DMF a 100 °C para proporcionar el compuesto **17**, que mediante hidrólisis bajo condiciones ácidas o básicas proporciona el Intermediario C.

SECCION EXPERIMENTAL

1. Métodos Generales

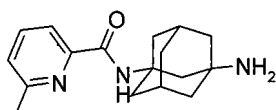
A menos que se especifique de otra forma, los procedimientos experimentales se llevan a cabo bajo las siguientes condiciones. Todas las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 18 °C hasta aproximadamente 25 °C) bajo atmósfera de nitrógeno. La evaporación del solvente se lleva a cabo usando un evaporador giratorio bajo presión reducida o en un sistema de evaporación de solvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., Gardiner, NY, USA). El curso de la reacción fue seguido cromatografía de capa delgada (TLC) o espectrometría de masa de cromatografía líquida (LC-MS), y los tiempos de reacción se dan solo con fines ilustrativos. La cromatografía de gel de sílice se llevo a cabo en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE, USA) con un cartucho de gel de sílice pre-cargado o se lleva a cabo en gel de sílice Merck 60 (malla 230-400). La estructura y pureza de todos los productos finales se aseguró mediante por lo menos uno de los siguientes métodos analíticos: resonancia magnética nuclear (RMN) y LC-EM. La espectrometría RMN se registró en un espectrómetro Bruker Avance™ 300 (Bruker BioSpin Corp., Billerica, MA, USA) o un Varian UNITY INOVA® 400 (Varian, Inc., Palo Alto, CA, USA) usando el solvente indicado. El cambio químico (δ) se da en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (J) que se expresan en hertz (Hz), y las abreviaturas convencionales usadas para señalar la forma son: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; br = ancho; etc. A menos que se indique lo contrario, la espectrografía de masa se obtuvo usando ionización por electrorocío (ESMS) a través de un sistema

Micromass[®] Platform II o bien del sistema Quattro micro[™] (ambos de Waters Corp., Milford, MA, USA) y (M+H)⁺.

2. Preparación de los Intermediarios de la Invención

A menos que se especifique lo contrario, los reactivos usados en la preparación de los compuestos, incluyendo intermediarios, de la presente invención son comercializados por Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, MO, USA).

Intermediario 1: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

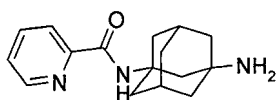


Se preparó el intermediario 1 a través del procedimiento del **Esquema 4**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco que contenía (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (1.0 g, 7 mmol) en DCM (75 mL), se agregó por goteo DIEA (2 mL, 10 mmol), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (3.2 g, 7.3 mmol), seguido de una solución de adamantan-1,3-diamina (1.3 g, 8 mmol, Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, UK) en DCM (25 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa/espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 18–95%, en 3,9 min con un ciclo de tiempo de 5 min. Se usó un gradiente superficial entre 19–30% de acetonitrilo entre 0,7–2,5 min para separar las impurezas de la elución.. Régimen de flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil[®] C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 0,5 g (20%) del compuesto del título, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.89–7.81 (m, 2H), 7.46–7.42 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44–2.06 (m, 6H), 2.09–1.67 (m, 8H). ESI-EM m/z: 286.1 (M+H)⁺.

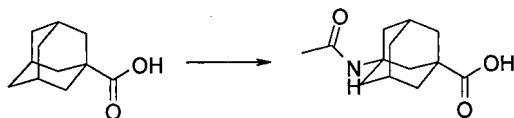
El intermediario 1 puede prepararse también a través de los mismos procedimientos sintéticos para el Intermediario 2 (ver a continuación). A partir de clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico (14.9 g, 60.8 mmol), el acoplamiento con ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico proporcionó éster metílico de ácido 3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico (14.9 g, 75%). El éster metílico se hidrolizó luego para proporcionar ácido 3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico (12.2 g, 86%). Finalmente, el reordenamiento de Curtius del ácido 3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico (10.0 g, 31.8 mmol) proporcionó el Intermediario 1 (8.48 g, 93%).

Intermediario 2: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico



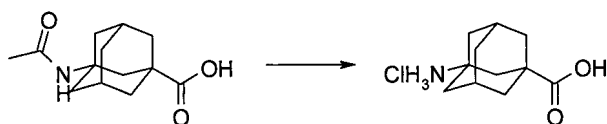
El intermediario 2 se sintetizó a través del procedimiento del Esquema 5, *supra*, tal como sigue a continuación:

Etapas 1: Acido 3-acetilamin-adamantan-1-carboxílico



A un reactor de 10-L se agregó ácido 1-adamantancarboxílico (503 g, 2.79 mol; TCI America, Wellesley Hills, MA, USA) y 70% de ácido nítrico (400 mL, 6.72 mol), y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C con un enfriador recirculante. A la mezcla se agregó lentamente 98% de ácido sulfúrico (3.00 L, 55.5 mol) a un régimen tal que la temperatura se mantuvo por debajo de los 10 °C. Una vez que se completó la adición, se agregó acetonitrilo (2.00 L, 38.5 mol) a un régimen tal que la temperatura se mantuvo por debajo de los 10 °C. Después de agregar todo el acetonitrilo, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción cruda se agregó luego a un reactor de 20-L llenado con aproximadamente 10-L de hielo mezclado con una pequeña cantidad de agua y la mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Los sólidos luego se filtraron y se lavaron con agua. Precipitaron más sólidos a partir de la capa acuosa ácida y estos se filtraron y lavaron con agua. El material sólido combinado se secó luego bajo alto vacío a 50 °C durante 2 días para proporcionar 432 g (73%) del compuesto del título, ácido 3-acetilamin-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: clorhidrato de 3-amin-adamantan-1-carboxílico



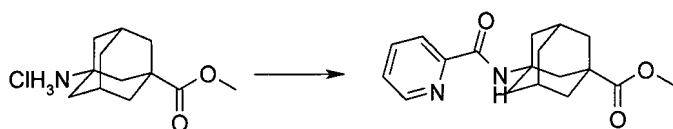
A un frasco de 3 cuellos de 5-L equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y una sonda de temperatura se agregó ácido 3-acetilamin-adamantan-1-carboxílico (432 g, 1.82 mol), agua (1.00 L) y ácido clorhídrico concentrado (2.44 L), y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 6 días. Durante este tiempo, el material sólido precipitó a partir de la solución. Después de enfriamiento a 0 °C, los sólidos se filtraron y se lavaron con acetona. El sólido se secó luego bajo alto vacío a 50 °C durante aproximadamente 2 horas para proporcionar 328 g (78%) del compuesto del título, clorhidrato de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 8.27 (br s, 3H), 2.22–2.12 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.83–1.71 (m, 6H), 1.69–1.48 (m, 4H).

Etapa 3: Clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico



A un frasco de 3 cuellos de 2-L equipado con un condensador a reflujo y una sonda de temperatura se agregó clorhidrato de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico (100 g, 432 mmol) y metanol (1.0 L). A esta solución se agregó lentamente cloruro de tionilo (15.7 mL, 216 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida para remover la mayor cantidad de metanol. Se agregó luego heptano (aproximadamente 1-L) y la mezcla se concentró una vez más bajo presión reducida, punto en el cual el sólido comenzó a precipitar. Este procedimiento se repitió tres veces más, luego se filtraron los sólidos, se lavaron con heptano y se dejaron secar al aire para proporcionar 97.2 g (92%) del compuesto del título, clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (br s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.33–2.24 (m, 2H), 2.23–2.16 (m, 2H), 2.11–1.95 (m, 4H), 1.94–1.78 (m, 4H), 1.75–1.62 (m, 2H).

Etapas 4: Ester metílico de ácido 3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico



A un frasco de fondo redondo se agregó clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico (20.0 g, 81.4 mmol) y cloruro de metileno (500 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. A ester solución se agregó luego trietilamina (57 mL, 0.41 mol) seguido de clorhidrato de cloruro de picolinoilo (15.2 g, 85.4 mmol; TCI America, Wellesley Hills, MA, USA) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 6 horas. A la reacción se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente por unos pocos minutos, luego se transfirió a un embudo separador de 2-L. Se extrajo la mezcla, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo nuevamente con cloruro de metileno (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 24.8 g (97%) del compuesto del título, éster metílico de ácido 3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido marrón pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54–8.49 (m, 1H), 8.16 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.83 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.34–2.30 (m, 2H), 2.29–2.23 (m, 2H), 2.17–2.13 (m, 4H), 1.97–1.80 (m, 4H), 1.78–1.62 (m, 2H). ESI-EM m/z : 315.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

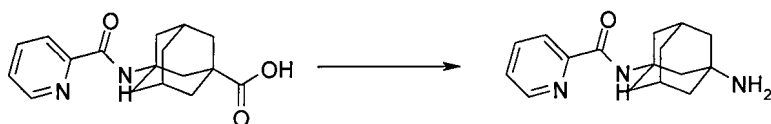
Etapas 5: Acido 3-[(Piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico



A un frasco de fondo redondo se agregó éster metílico de ácido 3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico (24.8 g, 78.9 mmol), tetrahidrofurano (250 mL), agua (250 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (14.9 g, 355 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida para

remover la mayor cantidad de tetrahidrofurano, luego la solución acuosa se diluyó con agua (200 mL) y el pH se ajustó hasta aproximadamente 3–4 mediante adición de monohidrato de ácido nítrico sólido. Apareció un voluminoso precipitado blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío a 50 °C para proporcionar 22.1 g (93%) del compuesto del título, ácido 3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55–8.50 (m, 1H), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.85 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 2.35–2.31 (m, 2H), 2.31–2.25 (m, 2H), 2.25–2.09 (m, 4H), 2.00–1.86 (m, 4H), 1.80–1.64 (m, 2H). ESI-EM m/z : 301.0 ($M+H$) $^+$.

Etapla 6: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico



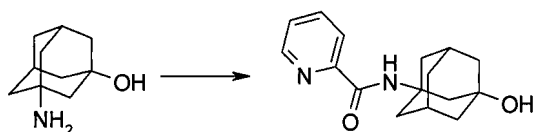
A un frasco de fondo redondo se agregó ácido 3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico (10.0 g, 33.3 mmol) y tolueno (100 mL). A la suspensión se agregó trietilamina (5.6 mL, 40 mmol) y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos hasta que se disolvieron la mayor parte de los sólidos. A la mezcla se agregó luego azida difenilfosfónica (7.9 mL, 37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de adición y se agregó por goteo a un frasco de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un condensador a reflujo que contenía tolueno (70 mL) y se calentó a 90 °C. Después de adición, la reacción se agitó a 90 °C durante dos horas más, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó luego lentamente a un frasco que contenía ácido clorhídrico acuoso 6,0 N (55 mL, 330 mmol) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo separador y la capa de tolueno se descartó. La capa acuosa ácida se trató luego lentamente con carbonato de sodio sólido hasta que se obtuvo un pH de 10. La capa acuosa se transfirió a un embudo separador de 500-mL y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 8,38 g (93%) del compuesto del título, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico, en forma de una espuma gomosa. ^1H RMN (300 MHz,

46
47

CDCl₃) δ 8.55–8.50 (m, 1H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.84 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 2.31–2.21 (m, 2H), 2.13–1.97 (m, 6H), 1.71–1.51 (m, 6H). ESI–EM m/z : 272 (M+H)⁺.

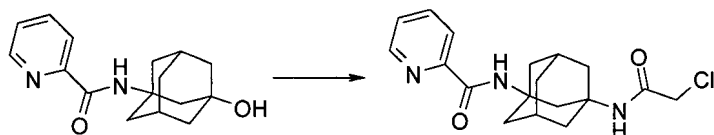
El Intermediario 2 puede prepararse también a través del procedimiento del **Esquema 6**, *supra*, tal como sigue a continuación:

Etapas 1: (3-hidroxi-adamantan-1-ilo)-amida de ácido piridin-2-carboxílico



A un frasco de 40 ml se agregó ácido picolínico (0.68 g, 5.5 mmol), DMF (15 ml), trietilamina (0.90 mL, 6.4 mmol), y hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU, 2.3 g, 6.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener una solución clara. Se agregó 3-aminoadamantan-1-ol (0.84 g, 5.0 mmol; AK Scientific, 897–4G Independence Ave., Mountain View, CA 94043) a la solución anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el DMF en Genevac y el residuo se disolvió en DCM (20 mL), se lavó con NaOH acuoso 1N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.32 g (97%) del compuesto del título crudo, (3-hidroxiadamantan-1-ilo)-amida de ácido piridin-2-carboxílico, en forma de un aceite, que se tornó un sólido incoloro manteniéndolo a temperatura ambiente. LC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20–85%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 minutos. Régimen de flujo de 2 min. Régimen de flujo: 5,0 mL/min. Fase aditiva móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna Inertsil® ODS–3, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de retención: 0,79 min; pureza (UV₂₅₄): 100%; ESI–EM m/z : 273 (M+H)⁺. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: [3-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico

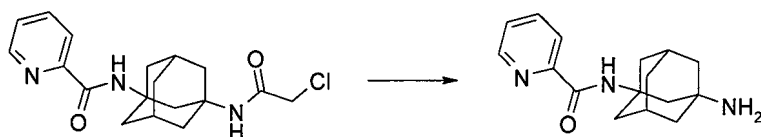


Se enfrió cloroacetnitrilo (2.0 mL, 32 mmol) a 0 °C. Se agregó lentamente ácido sulfúrico (1.0 mL, 19 mmol) a 0 °C. Después de completar la adición, la

42
43

mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se agregó en una porción (3-hidroxi-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico (0.42 g, 1.56 mmol, a partir de la Etapa 1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución espesa se vertió en agua helada (10 mL). Se agregó DCM (10 mL). Mientras que la mezcla se enfrió con un baño de hielo, el pH de la fase acuosa (top) se ajustó a 10–13 con NaOH ac. 10 N. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,53 g (96.9%) del compuesto del título crudo, [3-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico, en forma de un aceite, que se tornó un sólido incoloro maneniéndolo a temperatura ambiente. LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20–85%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de Flujo: 5,0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® ODS, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 um (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de Retención: 1,08 min; pureza (UV₂₅₄): 100%; ESI-EM m/z: 348 (M+H)⁺. Esto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

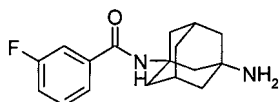
Etapa 3: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico



A un frasco de 40 ml que contenía [3-(2-cloro-acetilamino) adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico (1,69 g, 4.85 mmol, de la Etapa 2) y tiourea (0.56g, 7.4 mmol), se agregó etanol (20.0 mL), y ácido acético (4,0 mL). La mezcla se agitó a 78 °C durante la noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 mL), y el pH de la solución se ajustó a 10–13 usando NaOH ac. 10 N. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,35 g (95.4%) del compuesto del título crudo, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico, en forma de un aceite, que se tornó un sólido incoloro manteniéndolo a temperatura ambiente. LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 10–85%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de flujo: 5,0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 um (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de

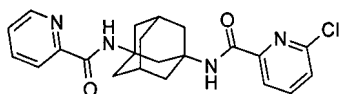
retención: 0,63 min; pureza (UV_{254}): 93%; ESI-EM m/z: 272 ($M+H$)⁺. Esto se usó en la siguiente etapa de amidación, sin purificación adicional.

Intermediario 3: N-(3-Amin-adamantan-1-il)-3-fluor-benzamida



Usando el mismo procedimiento que en la síntesis del Intermediario 2, se preparó el Intermediario 3 a una escala de reacción de 4,33 mmol, y se obtuvo 1.26 g (95,6%) del producto crudo. LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 10-85%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de Flujo: 5,0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de retención: 0.70 min; pureza (UV_{254}): 95%. ESI-EM m/z: 289 ($M+H$)⁺. Esto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario 4: {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Cloro-piridin-2-carboxílico



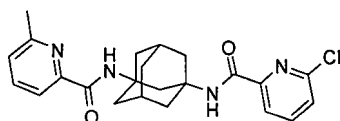
Se preparó el Intermediario 4 a partir del Intermediario 2 a través del procedimiento del **Esquema 10**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco de 40 ml se agregó ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico (0.79 g, 5.0 mmol), DMF (15 ml), trietilamina (0.90 mL, 6.4 mmol), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2.3 g, 6.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos hasta obtener una solución clara. Se agregó a la solución (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico (Intermediario 2, 1.38 g, 4.73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se removió el DMF en Genevac. El residuo se disolvió en DCM (20 mL), se lavó con NaOH ac. 1N (15 mL), agua (15 mL) y salmuera (15 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar 1,85 g (95.2%) del compuesto del título crudo, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico. LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de Flujo: 5,0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de retención: 1.17 min; pureza (UV_{254}):

49
50

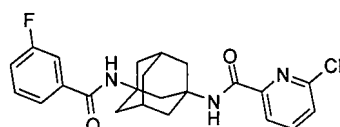
100%. ESI-EM m/z: 411 (M+H)⁺. Esto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario 5: {3-[(6-metilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico



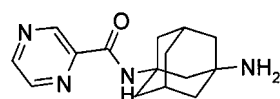
De manera similar al Intermediario 4, el Intermediario 5 se preparó a partir del Intermediario 1 (2.00 g, 7.01 mmol). Después de purificación mediante cromatografía de gel de sílice, se obtuvo el Intermediario 5 (1.94 g, 65%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84–7.69 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 2.60–2.55 (m, 5H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.31–2.12 (m, 8H), 1.76–1.70 (m, 2H). ESI-EM m/z: 425.0 (M+H)⁺.

Intermediario 6: [3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico



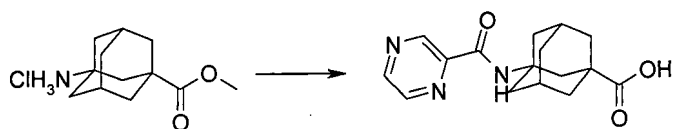
De manera similar al Intermediario 4, se preparó el Intermediario 6 a partir del Intermediario 3 a una escala de reacción de 4,6 mmol. Se obtuvo el producto crudo (1.99 g, 97%). LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30–90%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de flujo: 5,0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 um (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de retención: 1.21 min; pureza (UV₂₅₄): 100%. ESI-EM m/z: 428 (M+H)⁺. Esto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario 7: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirazin-2-carboxílico



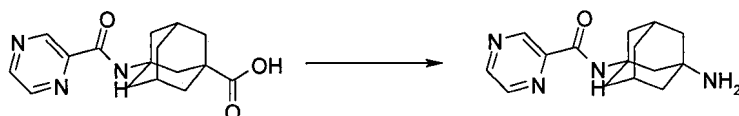
Se sintetizó el Intermediario 7 a través del procedimiento del Esquema 5 a partir del compuesto 4, *supra*, de la manera siguiente:

Etapas 1: Acido 3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico



A un frasco de fondo redondo se agregó clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico (7.00 g, 28.5 mmol), ácido 2-pirazincarboxílico (3.71 g, 29.9 mmol) y cloruro de metileno (200 mL). La mezcla se agitó vigorosamente y se trató con PyBOP® (15.6 g, 29.9 mmol) seguido de trietilamina (9.9 mL, 71 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la reacción se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante unos pocos minutos, luego se transfirió a un embudo separador de 1-L. Se extrajo la mezcla, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con cloruro de metileno (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió luego en tetrahidrofurano (200 mL) y se agregó agua (200 mL). A la mezcla bifásica se agregó monohidrato de hidróxido de litio (5.38 g, 128 mmol), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 22 horas. Se removió la mayor parte de los volátiles bajo presión reducida y la solución acuosa resultante se transfirió a un embudo separador de 500-mL y se lavó con cloruro de metileno (3 x 150 mL). La capa acuosa se diluyó con agua (200 mL) y el pH se ajustó a aproximadamente 3-4 mediante adición de monohidrato de ácido cítrico sólido. Apareció un voluminoso precipitado blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío a 50 °C para proporcionar 8,11 g (95%) del compuesto del título, ácido 3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.14-10.07 (br s, 1H), 9.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.23-2.08 (m, 4H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.81-1.64 (m, 2H). ESI-EM *m/z*: 301.9 (M+H)⁺.

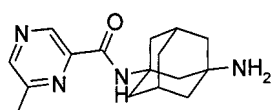
Etapas 2: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirazin-2-carboxílico



Usando el mismo procedimiento que se usó para preparar el Intermediario 2 en la Etapa 6, a partir de ácido 3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-

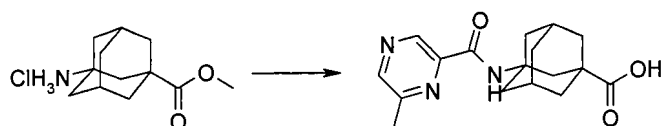
carboxílico (4.00 g, 13.3 mmol), el reordenamiento de Curtius proporcionó 3,56 g (99%) del compuesto del título, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirazin-2-carboxílico, en forma de un sólido blancuzco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 2.4$, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 2.31–2.21 (m, 2H), 2.14–1.95 (m, 6H), 1.71–1.51 (m, 6H) (Nota: el $-\text{NH}_2$ está oculto entre 2.52–1.78 ppm). ESI-EM m/z : 273.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 8: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



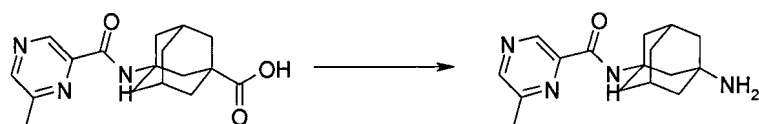
El Intermediario 8 se sintetizó a través del procedimiento del **Esquema 5** a partir del compuesto 4, *supra*, de la manera siguiente:

Etapas 1: Ácido 3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico



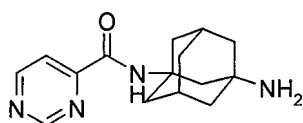
Usando el mismo procedimiento que se usó para preparar el Intermediario 7 en la Etapa 1, a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico (7.00 g, 28.5 mmol) y ácido 6-metilpirazin-2-carboxílico (4.13 g, 29.9 mmol, RihaChem, Kostalov Czech Republic), la reacción de acoplamiento con PyBOP[®], seguido de hidrólisis básica del grupo éster metílico, proporcionó 8.01 g (89%) del compuesto del título, ácido 3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.03–10.32 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.35–2.26 (m, 4H), 2.26–2.18 (m, 2H), 2.16–2.07 (m, 2H), 2.00–1.86 (m, 4H), 1.80–1.65 (m, 2H). ESI-EM m/z : 316.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 2: (3-amin-adamantan-1-il) amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



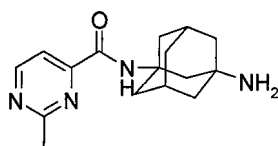
Usando el mismo procedimiento que se usó para preparar el Intermediario 2 en la Etapa 6, a partir de ácido 3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-carboxílico (3.00 g, 9.51 mmol), el reordenamiento de Curtius proporcionó 2,65 g (97%) del compuesto del título (3-amin-adamantan-1-il) amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, en forma de un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.32–2.21 (m, 2H), 2.13–1.97 (m, 6H), 1.70–1.52 (m, 6H) (Nota: el $-\text{NH}_2$ está oculto entre 2.41–1.29 ppm). ESI-EM m/z: 287.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 9: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico



Usando los mismos procedimientos que en la síntesis del Intermediario 7, se preparó el Intermediario 9 a una escala de reacción de 16,8 mmol a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico y ácido pirimidin-4-carboxílico (Ark Pharm Inc., Libertyville, ILO, USA), y se obtuvo 4.00 g (88%) del producto crudo. LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20–85%, en 1,7 minuto con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de flujo: 5.0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil[®] ODS, 50 x 4.6 mm, 3 μm de tamaño de partícula (GL Sciences)): Tiempo de retención: 0.24 min; pureza (UV_{254}): 95%. ESI-EM m/z: 273 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Esto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

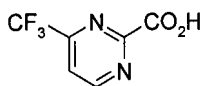
Intermediario 10: (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico



Usando los mismos procedimientos que en la síntesis del Intermediario 7, se preparó el Intermediario 10 a una escala de reacción de 15,8 mmol a partir de clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amin-adamantan-1-carboxílico y ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico (Ark Pharm Inc.), y se obtuvo 4.6 g (100%) del producto crudo. LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20–85%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de Flujo: 5.0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil[®] ODS,

50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 μ m (GL Sciences)): Tiempo de retención: 0.30 min; pureza (UV₂₅₄): 82%. ESI-EM m/z: 287 (M+H)⁺. Esto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermediario 11: Acido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico



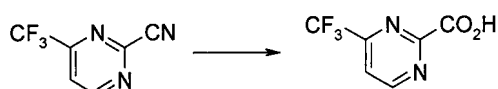
Se preparó el Intermediario 11 a través del procedimiento del **Esquema 11**, supra, de la manera siguiente:

Etap 1: 4-trifluormetil-pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 2-cloro-4-(trifluormetil)pirimidina (5.00 g, 27.4 mmol) en sulfóxido de dimetilo (25 mL) se agregó cianuro de sodio (1.68 g, 34.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en una solución fría de NaHCO₃ acuosa saturada. La mezcla se transfirió a un embudo separador de 100 mL y se extrajo con éter etílico (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 4-trifluormetil-pirimidin-2-carbonitrilo, en forma de un aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=5.1 Hz, 1H).

Etap 2: Acido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico

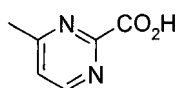


El 4-trifluormetil-pirimidin-2-carbonitrilo crudo de la Etapa 1 se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en agua (6 M, 20.0 mL) y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Luego se agregó tolueno (20 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió con 1,4-dioxano y éter etílico, luego los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4.80 g (82.1%) del compuesto del título, ácido 4-trifluormetil-piridin-2-carboxílico, en

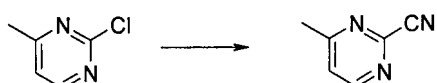
55

forma de un sólido marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=5.1$ Hz, 1H).

Intermediario 12: Acido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico

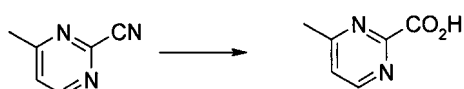


Etapa 1: 4-metil-pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 2-cloro-4-metilpirimidina (3.00 g, 23.3 mmol; 3B Pharmachem International, China) en éter etílico (24 mL) se agregó una solución de cianuro de sodio (2.86 g, 58.3 mmol) en una solución de trietilamina (1:3, trimetilamina:agua, 24.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 4-metil-pirimidin-2-carbonitrilo (1.80 g; 64.8%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.64 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H).

Etapa 2: Acido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico



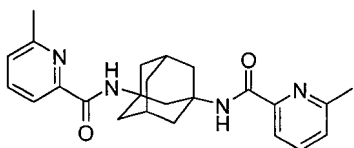
La solución de 4-metil-pirimidin-2-carbonitrilo (500 mg, 4.20 mmol) e hidróxido de sodio (504 mg, 12.6 mmol) en agua (12.5 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH ~2 con ácido cítrico y se extrajo con CHCl_3 : i -PrOH (3:1, 2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,294 g del compuesto del título, ácido 4-metil-2-pirimidincarboxílico (51%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 8.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H).

3. Preparación de los Compuestos de la Invención

55
56

A menos que se especifique lo contrario, los reactivos usados en la preparación de los compuestos, incluyendo intermediarios, de la presente invención se comercializan en Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, MO, USA).

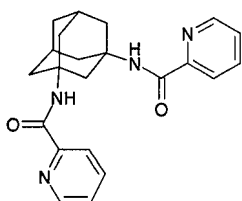
Ejemplo 1: *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(6-metil-piridin-2-carboxamida)



Se preparó el Ejemplo 1 a través del procedimiento del **Esquema 1**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco que contenía ácido 6-metil picolínico (40 mg, 0,3 mmol), cloruro de metileno (10 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (60 mg, 0.5 mmol), se agregó clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (60 mg, 0.3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó sal de clorhidrato de adamantan-1,3-diamina (20 mg, 0.1 mmol; ZerenexTM Molecular Ltd., Greater Manchester, UK) y la reacción se dejó procesar durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía de fase líquida inversa/espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95%, en 3,9 min con un ciclo de tiempo de 5 min. Se usó un gradiente superficial entre 28–58% de acetonitrilo entre 0,75–3,5 min para separar las impurezas de elución. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil[®] C8, 30 x 50 mm, 5 um de tamaño de partícula) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 80%) en forma de un aceite blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s,br, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.76 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.70 Hz, 2 H), 7.27–7.22 (m, 2H), 2.58–2.55 (m, 2H), 2.38–2.13 (m, 10H). 1.75–1.71 (m, 2H) . ESI-EM *m/z*: 405.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(2-piridincarboxamida)



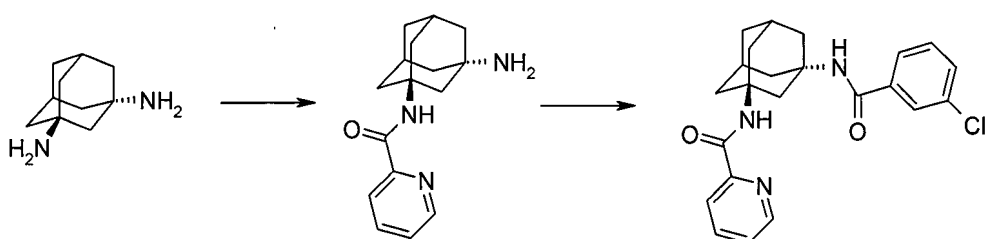
56
57

Se preparó el Ejemplo 2 a través del procedimiento del **Esquema 1**, *supra*, de la manera siguiente:

En un frasco que contenía adamantan-1,3-diamina (50 mg, 0.3 mmol; ZerenexTM Molecular Ltd., Greater Manchester, UK) y cloruro de metileno (10 mL) a 0 °C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (200 mg, 2 mmol; Alfa Aesar®, Ward Hill, MA, USA). Se agregó a la reacción cloruro de piridin-2-carbonilo (60 mg, 0.4 mmol; TCI America, Wellesley Hills, MA, USA). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía de fase líquida inversa/espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30–95%, en 3,9 min con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillado. (58 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J=4.86 Hz, 2H), 8.15 (d, J=7.85 Hz, 2H), 8.03 (s, br 2H), 7.83 (d, J=7.70 Hz, 2H), 7.43–7.37 (m, 2H), 2.58 (s, br, 2H), 2.38–2.31 (m, 2H), 2.20–2.13 (m, 8H), 1.76–1.71 (m, 2H). ESI-EM m/z: 377.0 (M+H)⁺.

De manera análoga al Ejemplo 2, se prepararon los Ejemplos 3–5 de la Tabla 1 (siguiente) a partir de cloruro de aril o heteroaril carbonilo comercialmente obtenible a escalas de reacción de 0,1 a 0,3 mmoles.

Ejemplo 6: [3-(3-cloro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico



El Ejemplo 6 se preparó a través del procedimiento de los **Esquemas 4** y **3**, *supra*, de la manera siguiente:

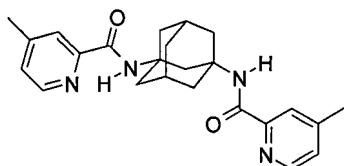
A un frasco que contenía adamantan-1,3-diamina (50 mg, 0.3 mmol) y tetrahidrofurano (5 mL) se agregó por goteo, NaOH acuoso 5M (0.6 mL, 3 mmol). Con vigorosa agitación, se agregó en porciones clorhidrato de cloruro

58

picolinoilo (50 mg, 0.3 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se re-extrajo en 5 mL de DCM (diclorometano). A la suspensión se agregó DIEA (*N,N*-diisopropil-etilamina) (160 mg, 1.2 mmol) y cloruro de 3-cloro-benzoilo (79 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa / espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95%, en 3.9 min con un ciclo de tiempo de 5 min. Se usó un gradiente superficial entre 35–65% de acetonitrilo entre 0.75–3.5 min para separar las impurezas de elución. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 22%) en forma de un aceite blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J=4.75$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=7.84$ Hz, 1H), 8.03 (s, br 1H), 7.83 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=1.82$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 7.46–7.31 (m, 3H), 5.87 (s, br 1H), 2.56 (s, br, 2H), 2.38–2.31 (m, 2H), 2.24–2.12 (m, 8H), 1.76–1.69 (m, 2H). ESI-EM m/z : 410.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

De manera análoga al Ejemplo 6, se prepararon los Ejemplos 7–10 en la Tabla 1 (siguiente) a partir de cloruro de aril o heteroaril carbonilo comercialmente obtenible en una escala de reacción de 0,3 mmol.

Ejemplo 11: *N,N'*-(1,3-Adamantilen)bis(4-metil-piridin-2-carboxamida)



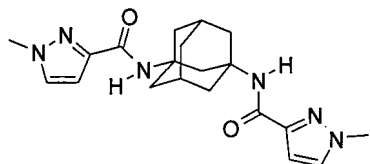
Se sintetizó el Ejemplo 11 a través del procedimiento del Esquema 1, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco que contenía ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico (30 mg, 0.22 mmol) en DMF (1 mL), se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (97 mg, 0.22 mmol), DIEA (40 mg, 0.3 mmol; Alfa Aesar, Ward Hill, MA, USA), seguido de adamantan-1,3-diamina (20 mg, 0.1

mmol en 1 mL de THF; Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, UK). Después de agitación durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida de fase inversa / espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30–95%, en 3,7 minutos con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 18 mg (40%) del compuesto del título, *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(4-metil-piridin-2-carboxamida), en forma de un aceite blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.02 (s, br, 2H), 7.98–7.96 (m, 2H), 7.21–7.19 (m, 2H), 2.57–2.55 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.36–2.31 (m, 2H), 2.25–2.13 (m, 8H), 1.74–1.70 (m, 2H). ESI-EM m/z : 405.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

De manera análoga al Ejemplo 11, se prepararon los Ejemplos 12–16 en la Tabla 1 (siguiente) a partir de ácidos aril o heteroaril carboxílicos comercialmente obtenibles en escalas de reacción de 0,1 a 0,3 mmoles.

Ejemplo 17: *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida)



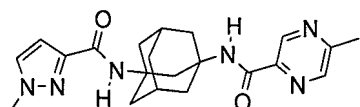
Se sintetizó el Ejemplo 17 a partir de cloruro de heteroaril carbonilo a través del procedimiento del **Esquema 1**, *supra*, de la manera siguiente:

A una solución de adamantan-1,3-diamina (20 mg, 0.1 mmol; Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, UK) en THF (4 mL), se agregó cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (40 mg, 0.3 mmol) y DIEA (40 mg, 0.3 mmol). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 18–95%, en 3,9 minutos con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL

59
60

Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 19 mg (50%) del compuesto del título, *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida, en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.74–6.71 (m, 4H), 3.89 (s, 6H), 2.49 (s, br, 2H), 2.33–2.26 (m, 2H), 2.23–2.06 (m, 8H), 1.72–1.64 (m, 2H). ESI-EM *m/z*: 383.1 (M+H)⁺.

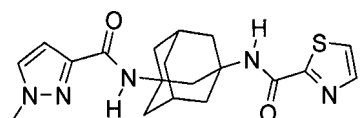
Ejemplo 18: {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico



El Ejemplo 18 se sintetizó a partir del procedimiento del **Esquema 2** usando ácidos carboxílicos comercialmente obtenibles, *supra*, de la manera siguiente::

A una solución de adamantan-1,3-diamina (20 mg, 0,1 mmol; Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, UK) in DCM (2 mL) se agregó DIEA (26 mg, 0,15 mmol), ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (14 mg, 0.11 mmol), ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (15 mg, 0.11 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (110 mg, 0.20 mmol). Después de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95%, en 3,4 minutos con un ciclo de tiempo de 5 min. Se usó un gradiente superficial entre 25–50% de acetonitrilo entre 0,75–3,3 min para separar las impurezas de elución. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 15 mg (37%) del compuesto del título {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico, en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.34–8.33 (m, 1H), 7.67 (s, br, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.76–6.72 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, br, 2H), 2.37–2.09 (m, 10H), 1.73–1.68 (m, 2H). ESI-EM *m/z*: 395.0 (M+H)⁺.

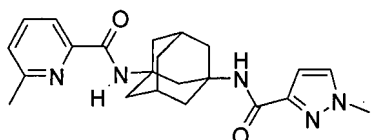
Ejemplo 19: {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido tiazol-2-carboxílico



El Ejemplo 19 se sintetizó a través del procedimiento del **Esquema 2** usando cloruros de ácido carboxílico, *supra*, de la siguiente manera:

A una solución de adamantán-1,3-diamina (17 mg, 0.1 mmol, Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, UK) en DCM (2 mL) se agregó DIEA (20 mg, 0.15 mmol), cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (16 mg, 0.11 mmol; Maybridge Chemical Co., Cornwall, UK) y cloruro de tiazol-2-carbonilo (16 mg, 0.11 mmol; Maybridge Chemical Co., Cornwall, UK). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95%, en 3,9 minutos con un ciclo de tiempo de 5 min. Se usó un gradiente superficial entre 27–53% de acetonitrilo entre 0.75–3.3 min para separar las impurezas de elución. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 15 mg (38%) del compuesto del título {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido tiazol-2-carboxílico, en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74–6.71 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.35–2.29 (m, 2H), 2.19–2.11 (m, 8H), 1.71–1.67 (m, 2H), ESI-EM m/z : 386.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 20: {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico



Se sintetizó el Ejemplo 20 a partir del Intermediario 1 a través del procedimiento del **Esquema 3**, *supra*, de la manera siguiente:

A una solución de (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (Intermediario 1, 20 mg, 0.07 mmol) en DCM (5 mL) se agregó DIEA (30 mg, 0.2 mmol) y cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (20 mg, 0.1 mmol, Maybridge Chemical Co., Cornwall, UK). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó

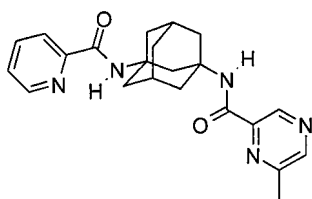
sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95%, en 3.9 minutos con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 10 mg (30%) del compuesto del título, {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, br, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 6.76–6.72 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.54–2.52 (m, 2H), 2.35–2.08 (m, 10H), 1.72–1.69 (m, 2H). ESI-EM m/z : 394.1 ($M+H$) $^+$.

De manera análoga al Ejemplo 20, se prepararon los Ejemplos 21–57 de la Tabla 1 (siguiente) a partir de aril, heteroaril o ácidos alifáticos carboxílicos o aril, heteroaril o cloruros de carbonilo alifático comercialmente obtenibles en escalas de reacción de 0,05–7,0 mmoles.

De manera análoga al Ejemplo 20, se prepararon los Ejemplos 114–130, 132–139 y 142 de la Tabla 1 (siguiente) a partir de aril, heteroaril o ácidos carboxílicos alifáticos, o cloruros de carbonilo alifático comercialmente obtenibles

De manera análoga al Ejemplo 20, se prepararon los Ejemplos 131 y 141 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 11) y ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 12).

Ejemplo 58: {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



El Ejemplo 58 se sintetizó a partir del Intermediario 2 a través del procedimiento del **Esquema 3**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco de fondo redondo se agregó (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico (3.10 g, 11.0 mmol, Intermediario 2), ácido 6-metilpirazin-2-carboxílico (1.83 g, 13.3 mmol; RihaChem, Kostalov, Czech

Republic) y cloruro de metileno (120 mL). A la solución se agregó luego PyBOP® (6.90 g, 13.3 mmol) seguido de trietilamina (3.85 mL, 27.6 mmol) y la reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se transfirió a un embudo separador de 500-mL con cloruro de metileno (50 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL), y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo nuevamente con cloruro de metileno (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 27–95%, en 3,5 min con un gradiente superficial a partir de 30–60% entre 0,75–3,4 min y un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 38 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m (GL Sciences, Tokyo, Japan). Fase móvil y temperatura de columna: 50 °C). Las fracciones se concentraron luego bajo presión reducida para remover la mayor parte del acetonitrilo, la capa acuosa resultante se preparó básica con bicarbonato de sodio sólido (pH > 10) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3.21 g (74%) del compuesto del título, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54–8.50 (m, 1H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.85 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 2.61–2.57 (m, 5H), 2.40–2.28 (m, 4H), 2.27–2.19 (m, 2H), 2.18–2.08 (m, 4H), 1.78–1.68 (m, 2H). ESI-EM m/z : 392.0 (M+H) $^+$.

De manera análoga al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 59–92 de la Tabla 1 (siguiente) a partir de arilo, heteroarilo o ácidos carboxílicos alifáticos, o arilo, heteroarilo o cloruros de carbonilo alifático comercialmente obtenibles en escalas de reacción de 0,05–0,5 mmoles.

De manera análoga al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 105–111 en Tabla 1 (siguiente) a partir de arilo, heteroarilo o ácidos carboxílicos alifáticos, o arilo, heteroarilo o cloruros de carbonilo alifático comercialmente obtenibles.

63
6A

De manera análoga al Ejemplo 58, se preparó el Ejemplo 113 en la Tabla 1 (siguiente) a partir de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 11).

De manera similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplo 93-104 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 3, N-(3-amin-adamantan-1-il)-3-fluor-benzamida, y ácidos carboxílicos heteroarilo comercialmente obtenibles en escalas de reacción de 0,05-0,5 mmoles.

De manera similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplo 182 y 184 a partir del Intermediario 3, N-(3-amin-adamantan-1-il)-3-fluor-benzamida, y ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 12) y ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 11), respectivamente.

De manera similar al Ejemplo 58, se preparó el Ejemplo 183 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 3, N-(3-amin-adamantan-1-il)-3-fluor-benzamida, y un ácido heteroaril carboxílico comercialmente obtenible.

De manera similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 145-179 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 8, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, y ácidos aril o heteroaril carboxílicos comercialmente obtenibles, mientras que el Ejemplo 181 en la Tabla 1 (siguiente) se preparó a partir del Intermediario 8 y ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 11).

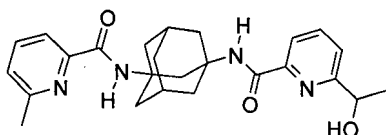
De manera similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 185-188 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 7, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirazin-2-carboxílico, y ácidos heteroaril carboxílicos comercialmente obtenibles; y el Ejemplo 189 se preparó a partir del Intermediario 7 y ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 12).

De manera similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 191-193 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 10, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, y ácido 5-fluor-piridin-2-carboxílico comercialmente obtenible (Beta Pharm, Inc., New Haven, CT, USA), ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 11) o ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 12).

De manera similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 194-196 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 9, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico, y ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico

(Intermediario 12), ácido 5-fluor-piridin-2-carboxílico comercialmente obtenible o ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico (Intermediario 11).

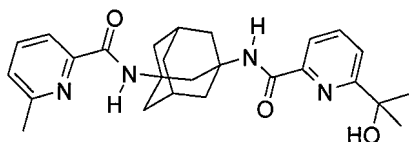
Ejemplo 143: {3-[(6-(1-hidroxi-etil)-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico



Se preparó el Ejemplo 143 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Ejemplo 142 a través de la reducción de NaBH_4 , *supra*, de la manera siguiente:

En un frasco que contenía {3-[(6-acetil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (50 mg, 0.1 mmol, Ejemplo 142) en MeOH (2 mL) se agregó borohidruro de sodio (6 mg, 0.17 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95%, en 3.6 min con un gradiente superficial desde 33–63% de acetonitrilo entre 0,75–3,3 min y un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm) para proporcionar 45 mg (90%) del compuesto del título, {3-[(6-(1-hidroxi-etil)-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07–8.00 (m, 2H), 7.90–(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (s, b, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8, Hz 1H), 7.20–7.06 (m, 1H), 4.91–4.85 (m, 1H), 2.50 (s, b, 5H), 2.31–2.26 (m, 2H), 2.21–2.06 (m, 8H), 1.69–1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 3H). ESI-EM m/z : 435.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

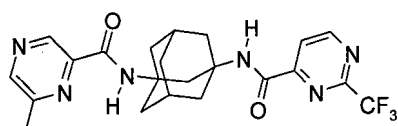
Ejemplo 144: (3-{[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-carbonil]-amino}-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico



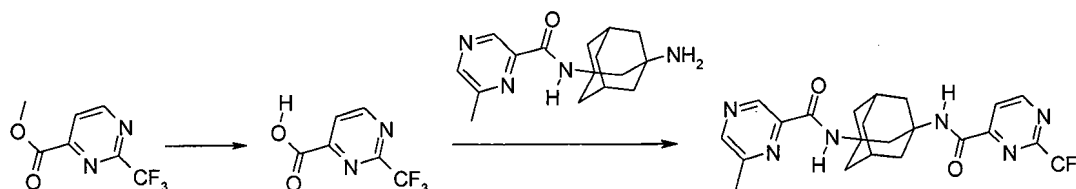
El Ejemplo 144 en la Tabla 1 (siguiente) se preparó a partir del Ejemplo 142 a través de la reacción de Grignard, *supra*, de la manera siguiente:

En un frasco que contenía {3-[(6-acetil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (35 mg, 0.08 mmol, Ejemplo 142) en THF (2 mL) se agregó metil litio 1M (0,4 mL) a -40°C . Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se apagó con agua fría, se concentró y dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 28–95%, en 3.6 min con un gradiente superficial de desde 33–60% de acetonitrilo entre 0.75–3.4 min y un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μm) para proporcionar 25 mg (69%) del compuesto del título, (3-{[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-carbonil]-amino}-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10–8.06 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 2.58–2.55 (m, 5H), 2.39–2.13 (m, 10H), 1.76–1.71 (m, 2H), 1.59 (s, 6H). ESI-EM m/z : 449.0 (M+H)+.

Ejemplo 180: {3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico



Se preparó el Ejemplo 180 en la Tabla 1 (siguiente) a través del procedimiento del **Esquema 3** a partir del Intermediario 8 y ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico, que se preparó a partir del éster correspondiente, *supra*, de la manera siguiente:



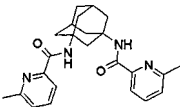
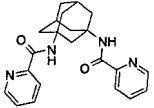
A un frasco de microondas se agregó éster metílico de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico (110 mg, 0.52 mmol, CNH Tech, MA), THF (2 mL), e hidróxido de litio (18 mg, 0.75 mmol) en 200 μL de agua. La mezcla se calentó

166
62

en un horno de microondas durante 5 minutos a 100 °C, y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Al residuo se le agregó el Intermediario 8, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol), THF (5 mL), DIEA (90 mg, 0.7 mmol) y TBTU (140 mg, 0.42 mmol, AKSCI, CA). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró y se dividió entre DCM y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en un sistema RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30–95%, en 3,6 min con un ciclo de tiempo de 5 min. con un gradiente superficial de desde 40–68% de acetonitrilo entre 0,75–3,4 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 48 mM de formiato de amonio.. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um) para proporcionar 60 mg (40%) del compuesto del título, {3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 9.12 (d, J =5.0, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.28 (d, J =5.0, 1H), 7.80–7.75 (m, 2H), 2.6 (s, b, 5H), 2.42–2.36 (m, 2H), 2.23–2.17 (m, 8H), 1.77–1.73(m, 2H). ESI-EM m/z: 460.9 (M+H)⁺.

De manera similar al Ejemplo 180, se prepararon los Ejemplos 112, 140 y 190 en la Tabla 1 (siguiente) a partir del Intermediario 2, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico, Intermediario 1, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico, e Intermediario 7, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido pirazin-2-carboxílico, respectivamente.

Tabla 1

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
1		N,N'-(1,3-adamantilen)bis(6-metil-piridin-2-carboxamida)
2		N,N'-(1,3-adamantilen)bis(2-piridincarboxamida)

62
68

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
3		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-cloro-benzamida)
4		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(4-piridincarboxamida)
5		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-ciano-benzamida)
6		[3-(3-cloro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
7		[3-(3-ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
8		{3-[(1-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico
9		{3-[(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico
10		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico

68
69

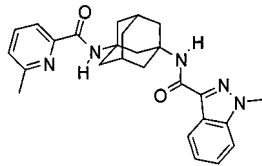
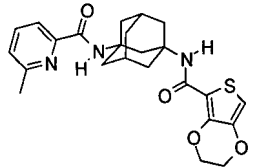
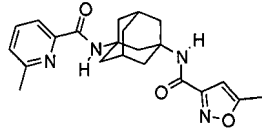
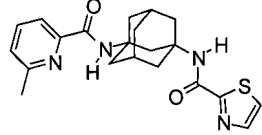
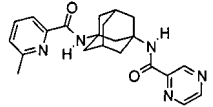
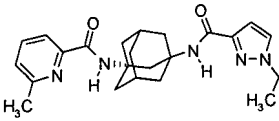
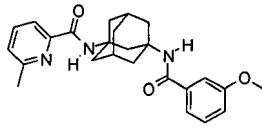
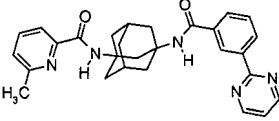
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
11		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(4-metil-piridin-2-carboxamida)
12		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(quinolin-2-carboxamida)
13		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(quinoxalín-2-carboxamida)
14		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(tiofen-2-carboxamida)
15		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-fluorbenzamida)
16		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-metilbenzamida)
17		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida)
18		{3-[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico
19		{3-[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido tiazol-2-carboxílico

69
79

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
20		{3-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
21		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
22		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico
23		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluormetil-piridin-2-carboxílico
24		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridazin-3-carboxílico
25		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cianometil-piridin-2-carboxílico
26		{3-[(5-ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
27		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido [1,8]naftiridin-2-carboxílico
28		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
29		{3-[(2-metil-oxazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
30		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
31		{3-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
32		[3-(3-ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
33		{3-[(benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
34		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico
35		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico
36		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido benzotiazol-2-carboxílico

21

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
37		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 1-Metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxílico
38		{3-[(2,3-dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
39		{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
40		{3-[(tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
41		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirazin-2-carboxílico
42		{3-[(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
43		[3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
44		[3-(3-pirimidin-2-il-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

72
73

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
45		[3-(3-clorometil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
46		[3-(ciclobutancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
47		{3-[(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
48		{3-[(2-metil-ciclopropancarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
49		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico
50		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
51		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico
52		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

83
74

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
53		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
54		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
55		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
56		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
57		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico
58		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
59		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
60		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico

24
25

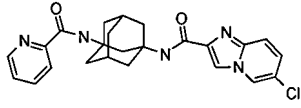
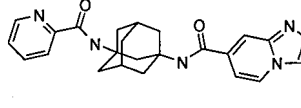
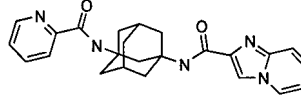
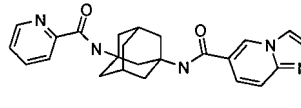
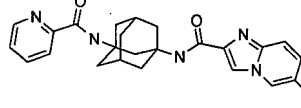
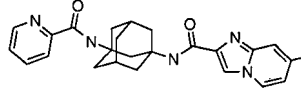
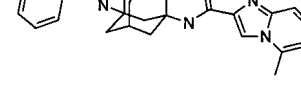
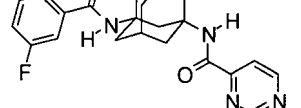
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
61		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico
62		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Benzo[c]isoxazol-3-carboxílico
63		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-Metil-pirazin-2-carboxílico
64		6-({3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2,6-dicarboxílico 2-metilamida)
65		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-benzoxazol-6-carboxílico
66		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 1H-Pirrol[3,2-b]piridin-5-carboxílico
67		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
68		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico

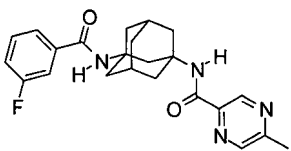
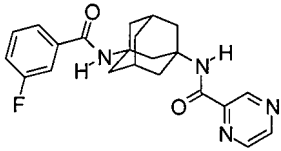
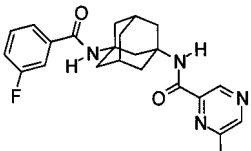
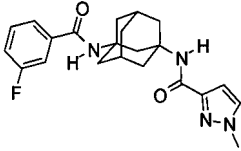
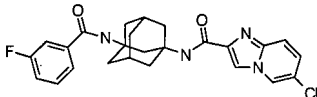
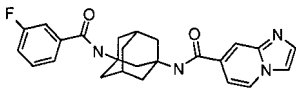
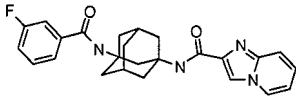
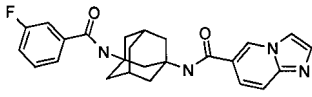
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
69		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 1-Metil-1H-indol-5-carboxílico
70		Ester ter-butílico de ácido 6-{3-[(Piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-carbamoyl}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
71		(3-benzoilamin-adamantan-1-il)-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
72		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
73		{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico
74		{3-[(tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico
75		{3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico
76		{3-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico

76
77

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
77		{3-[(isoxazol-5-carbonyl)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
78		{3-[(3-metil-isoxazol-5-carbonyl)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
79		{3-[(piridin-2-carbonyl)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-2 <i>H</i> -indazol-3-carboxílico
80		[3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
81		[3-(4-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
82		[3-(ciclobutancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
83		{3-[(2,2-difluor-ciclopropancarbonyl)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
84		[3-(ciclohexancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
85		[3-(ciclopentancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico

21
78

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
86		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
87		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico
88		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
89		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
90		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
91		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 7-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
92		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
93		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Pirimidin-4-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
94		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 5-Metil-pirazin-2-carboxílico
95		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico
96		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
97		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 1-Metil-1H-pirazol-3-carboxílico
98		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
99		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico
100		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
101		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
102		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
103		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 5-Metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
104		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
105		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico
106		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2,6-dimetilpirimidin-4-carboxílico
107		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metilpirimidin-4-carboxílico
108		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-fluorpiridin-2-carboxílico
109		{3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
110		{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico
111		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-fluor-piridin-2-carboxílico
112		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico
113		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico
114		[3-(3-dimetilamin-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
115		{3-[(piridin-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
116		{3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
117		{3-[(6-aminopiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
118		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2,6-dimetil-pirimidin-4-carboxílico

82

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
119		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico
120		{3-[(tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
121		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-2-carboxílico
122		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido benzoxazol-5-carboxílico
123		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico
124		{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
125		{3-[(4-fluorpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
126		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico
127		{3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
128		{3-[(4-metoxipiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
129		{3-[(3-fluorpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
130		{3-[(5-metilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
131		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico
132		{3-[(4-hidroxipiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
133		6-({3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2,6-dicarboxílico
134		{3-[(6-hidroximetilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
135		{3-[(6-fluorpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
136		{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico

82
84

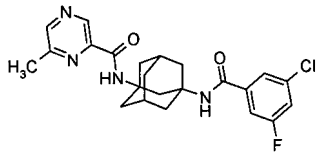
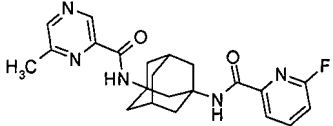
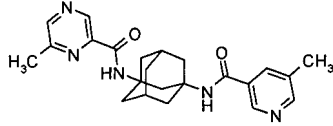
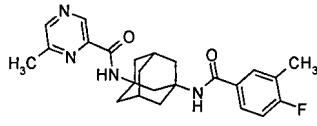
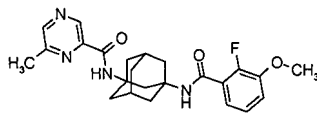
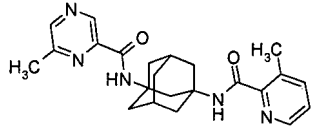
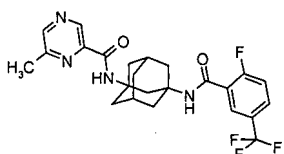
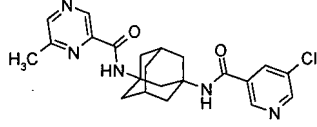
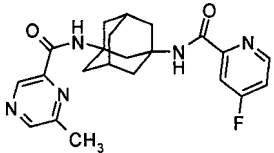
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
137		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-fluor-piridin-2-carboxílico
138		{3-[(4-bromopiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
139		Ester metílico de ácido 6-{3-[(6-Metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-ilcarbamoyl}-piridin-2-carboxílico
140		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico
141		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico
142		{3-[(6-acetilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
143		{3-[(6-(1-hidroxi-etil)-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
144		{3-[(6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

84
85

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
145		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(6-metil-pirazin-2-carboxamida)
146		[3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
147		[3-(3-etoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
148		[3-(2,5-difluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
149		[3-(3-cloro-4-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
150		[3-(2-fluor-3-trifluormetil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
151		{3-[(6-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
152		[3-(3-cloro-2-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
153		{3-[(4-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
154		{3-[(2-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
155		{3-[(2-etoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
156		{3-[(2-metil-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
157		{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
158		[3-(3-fluor-5-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
159		[3-(4-fluor-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
160		{3-[(2-fluor-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
161		[3-(5-cloro-2-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
162		[3-(3-difluormetoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico

86
87

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
163		[3-(3-cloro-5-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
164		{3-[(6-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
165		{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
166		[3-(4-fluor-3-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
167		[3-(2-fluor-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
168		{3-[(3-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
169		[3-(2-fluor-5-trifluormetil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
170		{3-[(5-cloro-piridin-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
171		{3-[(4-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico

27
88

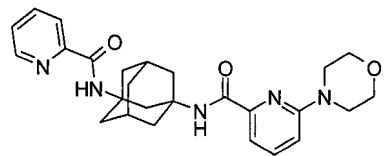
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
172		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirimidin-2-carboxílico
173		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico
174		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido [1,6]Naftiridin-2-carboxílico
175		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido benzoxazol-5-carboxílico
176		{3-[(4-bromo-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
177		[3-(4-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
178		{3-[(2-bromo-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
179		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
180		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico

88
89

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
181		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico
182		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico
183		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico
184		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico
185		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico
186		{3-[(2-bromo-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirazin-2-carboxílico
187		{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico
188		{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico
189		{3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
190		{3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluometil-pirimidin-4-carboxílico
191		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
192		{3-[(2-metil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluometil-pirimidin-2-carboxílico
193		{3-[(4-metil-pirimidin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico
194		{3-[(pirimidin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico
195		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirimidin-4-carboxílico
196		{3-[(pirimidin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluometil-pirimidin-2-carboxílico

Ejemplo 197: {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico



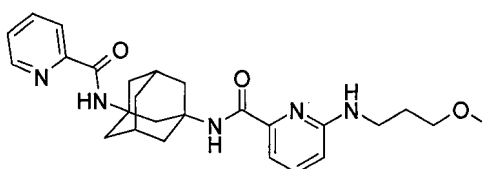
Se sintetizó el Ejemplo 197 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 4 a través del procedimiento del **Esquema 7**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco de microondas se agregó una barra agitadora, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (Intermediario 4, 20 mg, 0.05 mmol), DMA (1.0 mL), morfolina (0.05 mL) y carbonato de cesio (60 mg, 0.15 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C bajo irradiación microondas durante 15 minutos.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió en un sistema de evaporación de solvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., *supra*). El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se lavó con NaOH ac. 1N (2 mL) y agua (2 x 2 mL). Después de remover el solvente, el residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 µm (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 1,3 mg del compuesto del título, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico. Se verificó la calidad del producto (QC) mediante LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de Flujo: 5.0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 µm (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de retención: 1.26 min; pureza (UV₂₅₄): 95%; ESI-EM m/z: 462.1 (M+H)⁺.

De manera análoga al Ejemplo 197, se sintetizaron los Ejemplos 198-203 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 4 y aminas comercialmente obtenibles en escalas de 0,05-0,3 mmoles; se sintetizaron los Ejemplos 204-211 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 5 y aminas comercialmente obtenibles en una escala de 0,05 mmoles; y se sintetizaron los Ejemplos 212-219 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 6 y aminas comercialmente obtenibles en una escala de 0,05 mmoles.

Ejemplo 220: {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico

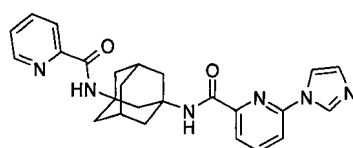


Se sintetizó el Ejemplo 220 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 4 a través del procedimiento del **Esquema 7**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco de microondas se agregó una barra agitadora, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (Intermediario 4, 20 mg, 0.05 mmol), óxido de cobre (II) (20 mg, 0.2 mmole), DMA (1 mL), 3-metoxi-propilamina (0.05 mL) y carbonato de cesio (120 mg, 0.3 mmol). La mezcla se calentó a 230 °C bajo irradiación por microondas durante 30 min. El solvente se removió en Genevac. El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se lavó con NaOH ac. 1N (2 mL), y agua (2 x 2 mL). Después de remover el solvente, se purificó el producto crudo en un sistema RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de acetato de amonio.. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um (GL Sciences, Tokyo, Japan)) para proporcionar 3,9 mg del compuesto del título, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico. El producto se quality checked (QC) mediante LC-EM (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90%, en 1,7 minutos con un ciclo de tiempo de 2 min. Régimen de Flujo: 5.0 mL/min. Aditivo de fase móvil: 30 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4.6 mm, tamaño de partícula 3 um (GL Sciences, Tokyo, Japan)): Tiempo de retención: 1.29 min; pureza (UV₂₅₄): 94%; ESI-EM m/z: 464.6 (M+H)⁺.

De manera análoga al Ejemplo 220, se sintetizaron los Ejemplos 219-230 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 4 y aminas comercialmente obtenibles en escalas de 0,05-0.3 mmoles; se sintetizaron los Ejemplos 231-240 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 5 y aminas comercialmente obtenibles en una escala de a 0,05 mmoles; y se sintetizaron los Ejemplos 241-252 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 6 y aminas comercialmente obtenibles en una escala de 0,05 mmoles.

Ejemplo 253: {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Imidazol-1-il-piridin-2-carboxílico

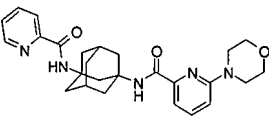
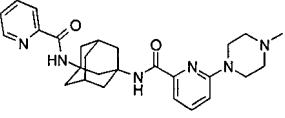


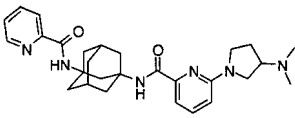
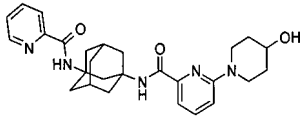
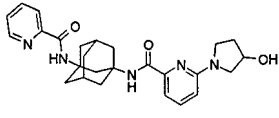
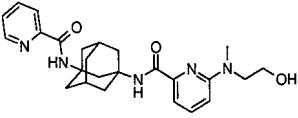
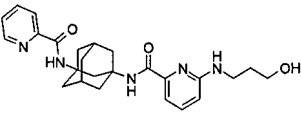
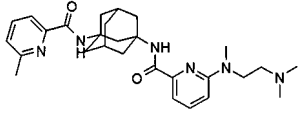
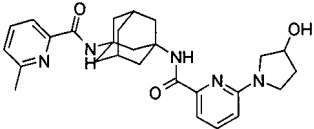
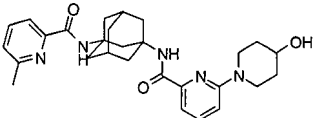
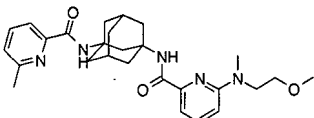
Se sintetizó el Ejemplo 253 en la Tabla 2 (siguiente) a partir del Intermediario 4 a través del procedimiento del **Esquema 7**, *supra*, de la manera siguiente:

A un frasco de microondas se le agregó una barra agitadora, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (Intermediario 4, 20 mg, 0.05 mmol), cobre (II) acetoacetato (20 mg), DMA (1 mL), imidazol (50 mg, 0.73 mmol) y carbonato de cesio (60 mg, 0.15 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. El solvente se removió en un sistema de evaporación de solvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac, Inc., *supra*). El residuo se disolvió en DCM (2 mL), se lavó con NaOH ac. 1N (2 mL), y agua (2 x 2 mL). Después de remover el solvente, el residuo se purificó en un sistema RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua con un ciclo de tiempo de 5 min. Régimen de Flujo: 100 mL/min. Aditivo de fase móvil: 25 mM de acetato de amonio. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 um (GL Sciences, Tokyo, Japan) para proporcionar 4,5 mg del compuesto del título, {3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-imidazol-1-il-piridin-2-carboxílico. ESI-EM m/z: 443.5 (M+H)⁺.

De manera análoga al Ejemplo 253, se sintetizaron los Ejemplos 254-255 en la Tabla 2 (siguiente) en una escala de reacción de 0,05 mmoles a partir de los Intermediarios 5 y 6, respectivamente.

Tabla 2

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
197		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico
198		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico

199		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
200		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico
201		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
202		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
203		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico
204		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
205		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
206		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico
207		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-

48
95

		piridin-2-carboxílico
208		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-Hidroxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico
209		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
210		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico
211		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico
212		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-Hidroxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico
213		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
214		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico
215		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico

95
96

216		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico
217		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-Dimetilamin-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
218		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 4-Hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico
219		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
220		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico
221		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(3-dimetilamin-propil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
222		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-dimetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico
223		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-acetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico
224		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico

96
97

225		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
226		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-propilamino)-piridin-2-carboxílico
227		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
228		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
229		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
230		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
231		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico
232		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-dimetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico

233		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(3-dimetilamin-propil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
234		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-acetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico
235		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-Metoxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico
236		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-propilamino)-piridin-2-carboxílico
237		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
238		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
239		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-Carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
240		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-Carbamoil-etilamino)-piridin-2-carboxílico

241		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-Metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico
242		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-dimetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico
243		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(3-dimetilamin-propil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
244		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-acetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico
245		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico
246		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico
247		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-propilamino)-piridin-2-carboxílico
248		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico

249		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
250		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
251		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico
252		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridin-2-carboxílico
253		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-limidazol-1-il-piridin-2-carboxílico
254		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-limidazol-1-il-piridin-2-carboxílico
255		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-limidazol-1-il-piridin-2-carboxílico

Los Ejemplos 256 y 257 en la Tabla 3 (siguiente) pueden prepararse a través del **Esquema 3** a partir del Intermediario 8 y ácido 6-(4-fluor-fenil)-pirimidin-4-carboxílico y ácido 6-fenil-pirimidin-4-carboxílico, respectivamente, en una escala de 0,05 mmoles.

Tabla 3

Ejemplo	ESTRUCTURA	NOMBRE QUIMICO
---------	------------	----------------

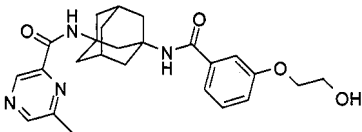
100
101

Ejemplo	ESTRUCTURA	NOMBRE QUIMICO
256		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(4-fluor-fenil)-pirimidin-4-carboxílico
257		{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-fenil-pirimidin-4-carboxílico

4. Compuestos Hipotéticos de la Invención

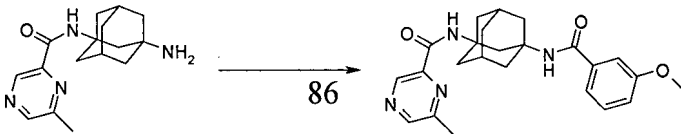
De manera similar al Ejemplo 58, pueden prepararse los Ejemplos 258–279 en la Tabla 4 (siguiente) a partir de ácidos aril o heteroaril carboxílico a través del proceso de los **Esquemas 3** y **5**. Los ácidos carboxílicos no disponibles comercialmente, tales como ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico, ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico, ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico, ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico, ácido 6-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico, y ácido 5-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico, pueden prepararse rápidamente a partir de heteroaril-cloruro comercialmente obtenibles, tales como 2-cloro-4-metil-pirimidina, 4-cloro-2-metil-pirimidina, 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina, 4-cloro-2-trifluormetil-pirimidina, 2-cloro-6-trifluorometil-pirazina, y 2-cloro-5-trifluormetil-pirazina, a través del proceso del **Esquema 11**, de manera similar a la síntesis del Intermediario 11, ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico y del Intermediario 12, ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico.

Ejemplo 280: {3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



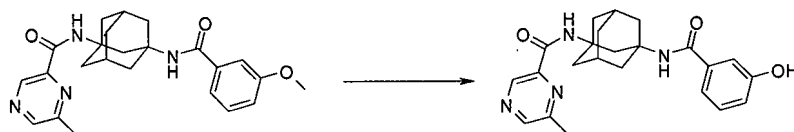
Puede prepararse el Ejemplo 280 a través del proceso del **Esquema 9**, *supra*, de la manera siguiente:

Etapas 1: [3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



Puede prepararse [3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico a partir de la amidación convencional de ácido 3-metoxibenzoico comercialmente obtenible y del Intermediario 8, (3-amin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico.

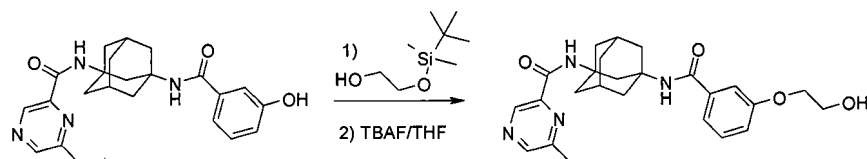
Etapla 2: [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



Puede prepararse rápidamente [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico mediante tratamiento de 6-metil-pirazin-2-carboxílico [3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido con BBr_3 en DCM.

102

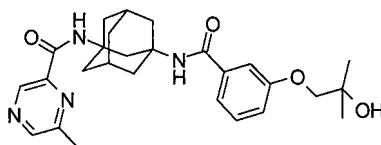
Etapla 3: {3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico



La reacción convencional de Mitsunobu de [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico y 2-(*t*-butildimetilsiloxi)-etanol, seguido de desprotección del grupo *t*-butildimetilsiloxi mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) proporcionó el compuesto del título, {3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico.

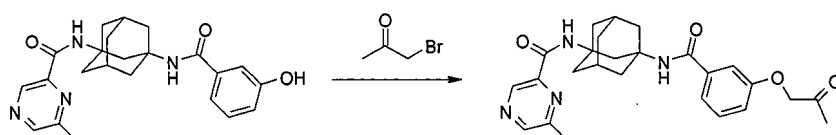
El Ejemplo 281 en la Tabla 4 (siguiente) puede prepararse de manera similar al Ejemplo 280.

Ejemplo 282: {3-[3-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico.



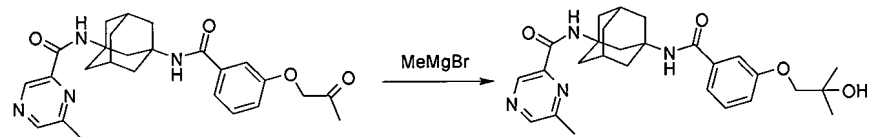
El Ejemplo 282 puede prepararse a partir de [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (Etapla 2, Ejemplo 280):

Etapla 1: {3-[3-(2-oxo-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



La alquilación de [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (Etapla 2, Ejemplo 280) con 1-bromo-propan-2-ona en DMF bajo condiciones básicas, tales como Cs₂CO₃ a 60 °C, proporcionó el compuesto del título, {3-[3-(2-oxo-propoxi)-benzoil-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico .

Etap 2: {3-[3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico



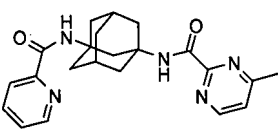
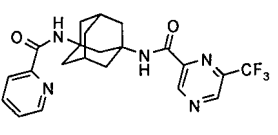
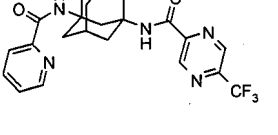
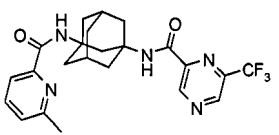
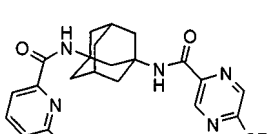
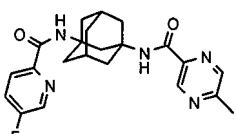
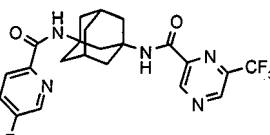
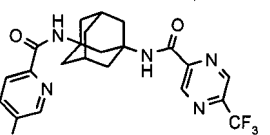
La reacción de {3-[3-(2-oxo-propoxi)-benzoil-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico con MeMgBr en THF o éter a 0 °C proporcionó el compuesto del título {3-[3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico.

El Ejemplo 283 en la Tabla 4 (siguiente) puede prepararse de manera similar al Ejemplo 282.

Tabla 4: Compuestos Hipotéticos

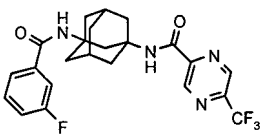
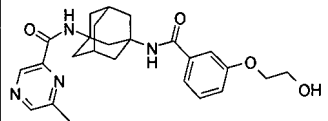
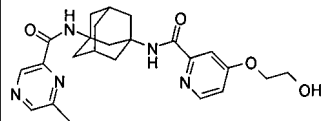
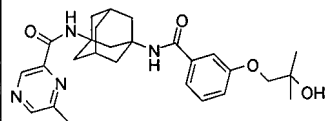
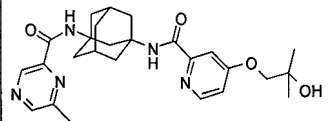
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
258		(3-benzoilamin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico
259		[3-(4-dimetilamin-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
260		[3-(3-ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
261		{3-[(benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
262		{3-[4-(2-dimetilamin-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico
263		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico

104
105

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
264		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico
265		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico
266		{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-Trifluormetil-pirazin-2-carboxílico
267		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico
268		{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-Trifluormetil-pirazin-2-carboxílico
269		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-Metil-pirazin-2-carboxílico
270		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Trifluormetil-pirazin-2-carboxílico
271		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-trifluormetil-pirazin-

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
		2-carboxílico
272		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-2-carboxílico
273		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico
274		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico
275		{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico
276		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Pirimidin-2-carboxílico
277		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 2-Trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico
278		[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico

106
107

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
279		[3-(3-fluor-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 5-Trifluormetil-pirazin-2-carboxílico
280		{3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-benzoylamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
281		(3-{[4-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
282		{3-[3-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzoylamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
283		(3-{[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico

5. Evaluación Farmacológica de los Compuestos de la Invención

Los compuestos de la presente invención han sido ensayados *in vitro* e *in vivo*, y pueden ser ensayados *in vitro* e *in vivo*, en los ensayos que se describen a continuación.

Ensayos *in vitro*

Ensayos de adición de Radioligando

Los ensayos de adición se llevaron a cabo tal como se ha descrito en [J. A. O'Brien *et al. Mol Pharmacol.*, **2003**, *64*, 731–740] con ligeras modificaciones. Resumiendo, después de descongelar, los homogeneizados de membrana se resuspendieron en 50 mM de Tris–HCl, 0,9% de buffer de adhesión NaCl a pH 7,4 hasta una concentración de ensayo final de 40 µg de proteína/ receptáculo para la adhesión de filtración de [³H] metoxi–5–(2–piridiniletinil)piridina ([³H] MPEP) (American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO). Las incubaciones incluyeron 5 nM de [³H] MPEP, membranas y buffer o bien concentraciones variadas de compuesto. Se incubaron muestras durante 60 minutos a temperatura ambiente con sacudimiento. La adhesión no específica se definió con 10 µM de MPEP. Después de incubación, las muestras se filtraron sobre un filtro GF/C (preremojado en 0,25% de polietilenimina (PEI)) y luego se lavaron 4 veces usando una cosechadora de células Tomtec® Harvester 96® Mach III (Tomtec, Hamden, CT) con 0,5 mL de 50 mM Tris–HCl enfriado con hielo (pH 7,4).

Los valores de CI_{50} fueron derivados a partir de la curva de inhibición y los valores K_i fueron calculados de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff de $K_i = CI_{50} / (1 + [L]/K_d)$ descrita en [Y. Cheng and W.H. Prusoff *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108] donde [L] es la concentración de radioligando y K_d es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. El valor K_i para los Ejemplos 1 y 2 fue 6,7 y 40 nM, respectivamente. Los ejemplos 19, 42, 44, 58, 65, 67, 69, 72, 74, 79, 93, 94, 95, 96, 105, 107, 119 y 120, tienen valores K_i en el rango de desde 6 a 700 nM.

Ensayo de movilización de calcio para actividad alostérica negativa o positiva

El ADNc para el receptor glutamato metabólico 5 de rata (rmGluR5) fué un generoso obsequio de S. Nakanishi (Kyoto University, Kyoto, Japón). El rmGluR5 fue expresado establemente en la línea celular HEK 293 y cultivada en un Medio Eagle Modificado con Dulbecco's (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) con suplementos (10% de suero de ternero bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin y 0.75mM de G1418) a 37 °C, 5% de CO₂. Veinticuatro horas antes del ensayo, las células fueron sembradas dentro de placas microtituladoras de 384 receptáculos, de paredes negras, revestidas con poli–D–lisina. Justo antes del ensayo, el medio fue aspirado y las células fueron cargadas con tinte (25 µL/receptáculo) con 3 µM de Fluo–4/ 0,01% de ácido pluronic en buffer de ensayo (Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS)): 150 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, más 20 mM de ácido

N-2-Hidroxietil-piperacina-N'-2-etansulfónico (HEPES), pH 7.4, 0.1% de albúmina de ternero bovino (BSA) y 2.5 mM de probenidol durante 1 hora en 5% de CO₂ a 37 °C. Después de descartar el exceso de tinte, las células fueron lavadas en buffer de ensayo y quedaron con un volumen final de 30 µL/receptáculo. La fluorescencia basal se monitoreó en un lector de placa de formación de imagen fluorimétrica (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una excitación de longitud de onda de 488 nm y un rango de emisión de 500 a 560 nm. La energía de excitación laser se ajustó de manera que las lecturas de fluorescencia basal fueran aproximadamente 10.000 unidades fluorescentes relativas. Las células fueron estimuladas con una concentración de CE₂₀ o de CE₈₀ de glutamato en presencia de un compuesto a ensayar, ambas diluidas en buffer de ensayo, y las unidades fluorescentes relativas fueron medidas a intervalos definidos (exposición = 0,6 seg.) en un periodo de 3 min a temperatura ambiente. Las lecturas basales derivadas de controles negativos fueron restadas de todas las muestras. El cambio máximo de fluorescencia fue calculado para cada receptáculo. Las curvas de respuesta a la concentración, derivadas del cambio de fluorescencia máximo, fueron analizadas mediante regresión no lineal (ecuación Hill). Un modulador negativo puede ser identificado a partir de estas curvas de respuesta a la concentración, si un compuesto produce una inhibición dependiente de la concentración, de la respuesta CE₈₀ de glutamato. Los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1-10 fueron ensayados en el ensayo anterior para la modulación alostérica negativa: la inhibición máxima FLIPR estuvo en un rango de 90% a 99% mientras que la CI₅₀ de FLIPR estuvo en un rango de desde 0.9 nM a 1300 nM. Los Ejemplos 11-163 fueron también ensayados en el ensayo anterior. Para los Ejemplos 11-104, la inhibición máxima de FLIPR estuvo en un rango de desde 63% a 99% mientras que la CI₅₀ de FLIPR estuvo en un rango de desde 0.7 nM a 600 nM; y para los Ejemplos 105-163, la inhibición máxima de FLIPR estuvo en un rango de desde 70% a 99%, mientras que la CI₅₀ de FLIPR estuvo en un rango de desde 0.7 nM a 1800 nM. Los ejemplos 164-178, 181-182, 184-187, 189-194, 196, 197-255 fueron ensayados en el ensayo anterior para la modulación alostérica negativa: la inhibición máxima de FLIPR estuvo en un rango de desde 63% a 99% mientras que la CI₅₀ de FLIPR estuvo en un rango de desde 0.4 nM a 1300 nM.

Un modulador positivo puede ser identificado a partir de estas curvas de respuesta a la concentración, si un compuesto produce un aumento dependiente de la concentración en la respuesta de CE₂₀ de glutamato. Los Ejemplos 256-257

exhibieron modulación positiva, teniendo una CE₅₀ de FLIPR de 300 nM y 830 nM, y una modulación máxima de 170 % y 120%, respectivamente.

Ensayos *in vivo*

Los Ejemplos 1, 2 y 58 fueron evaluados *in vivo* para los efectos ansiolíticos usando (1) métodos de enterramiento de canicas por ratones (mMB), similares a los descritos en [K. Njung'e, K. and S.L. Handley, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **1991**, 38, 63– 67] y (2) un ensayo de conflicto de Geller–Seifter modificado, descrito en [N.A. Moore *et al.* *Behavioural Pharmacology*. **1994**, 5, 196–202].

Más específicamente, para el ensayo mMB, se usaron ratones macho adultos CD1 (Charles River Laboratories (Kingston, NY)), con un peso de 25 a 30 g. Todos los animales fueron agrupados en un espacio standard para colonias, con un ciclo de 12:12 horas de luz/ oscuridad (luces encendidas a las 6:00 am) durante por lo menos una semana antes del ensayo. Se les proporcionó comida y bebida *ad libitum*. Los animales fueron pesados, marcados en la cola y se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento antes del ensayo.

Para cada ensayo, sesenta minutos después de la inyección de vehículo o compuesto de ensayo, o 30 minutos después de la inyección del control positivo, buspirona, los ratones fueron colocados individualmente en jaulas de ensayo que contenían 1,5 pulgadas (4,8 cm) de lecho Aspen (marca comercial PWI) y dos hileras de 10 canicas (20 canicas para ensayo total de jaulas). Se usaron tapas con filtro para cubrir cada jaula de ensayo. Treinta minutos más tarde, los ratones fueron sacados de las jaulas de ensayo y fueron devueltos a sus jaulas originales. La cantidad de canicas completamente visibles (2/3 de las mismas cubiertas con el material del lecho) fueron contadas y restadas de las 20, para llegar a la cantidad de canicas enterradas. Se ensayaron doce ratones por grupo.

La prueba incluyó ensayos múltiples, donde cada ensayo se llevó a cabo para evaluar el clorhidrato de buspirona (BUS; Sigma Aldrich) (control positivo) y/o un compuesto de la presente invención. Cada compuesto se disolvió inmediatamente antes del ensayo en 20% de beta–ciclodextrina (compuesto de la presente invención) o agua destilada (BUS) o bien se administró en una o más dosis (tal como 3, 10, y/o 30 mg/kg) por vía subcutánea (SC) o intraperitoneal (IP) en los tiempos de pretratamiento indicados (es decir, 30, 60 o 120 minutos de pretratamiento). Las dosis se midieron en mg de la droga (forma salina) por kg de

110
(11)

peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA de una sola vía con ensayo *post-hoc* de Dunnett.

Más específicamente para el ensayo de Conflicto Geller–Seifter, se usaron cámaras que operaban con roedores (ENV–007CT, Med Associates Inc. (Georgia, VT)) y cámaras con atenuación de sonido (ENV–018MD, Med Associates Inc.). Cada cámara estaba equipada con una luz común, alumbrado de toma de vistas, piso enrejado para liberar shocks en las patas a través de un shockeador programable y una tolva para comida. Se colocaron dos palancas en ambos lados de la tolva para comida. Las ratas fueron entrenadas para responder solamente sobre la palanca izquierda. Se usó comida de refuerzo (Dustless Precision Pellets, 45 mg, BioServ, (Frenchtown, NJ)). Se usó software MED–PCIV (Med Associates) para llevar a cabo las sesiones experimentales y para recoger datos.

Antes de comenzar con el procedimiento de Conflicto, los animales fueron entrenados inicialmente para presionar la palanca en programas de relación fija (FR 1, 2, 5, y 10). Una vez que los animales obtuvieron 25 recompensas en un programa FR 10 durante 2 días consecutivos, los animales comenzaron a ser entrenados en un programa de Conflicto de tres componentes. Los tres componentes fueron los siguientes: (1) un intervalo variable, sin castigo, de 30 segundos (VI30) de refuerzo de comida para reforzar la presión ejercida en la palanca en un programa de tiempo variable que promediaba los 30 segundos; este período tenía una duración de 9 minutos y fue señalado mediante iluminación con la luz de atrás solamente; (2) inmediatamente a continuación hubo un período de tiempo de 3 minutos (TO) que fue señalado por una oscuridad total; la respuesta fue registrada pero ni se premió ni se castigó; (3) un programa con castigo, de relación fija 10 (FR10) de refuerzo que presentó simultáneamente comida y shock en extremidades (0.3 mA, 500 ms) en cada décima presión de palanca durante un período de 3 minutos; este componente fue señalado por iluminación con la luz común de atrás y con alumbrado de toma de vistas arriba de cada palanca. Estos tres componentes fueron repetidos dos veces en el mismo orden durante la sesión diaria de 30 minutos.

El ensayo comenzó cuando se observaron regimenes estables de respuesta durante 5 días (ninguna tendencia significativa fluctuante). Los animales fueron sometidos a ensayo usando un diseño de cuadrado latino, los miércoles y viernes. Los animales sirvieron como sus propios controles y recibieron todos los

11
12

tratamientos. Para mantener el rendimiento de base, los animales fueron también entrenados durante los tres días de la semana restantes.

El ensayo se llevó a cabo usando 12 ratas macho adultas, Sprague–Dawley, con un peso de 426–567 g (Charles River Laboratories (Kingston, NY)). Los animales fueron alojados en pares, en espacios de colonias mantenidas a temperatura controlada (68–72°F) y con un ciclo de luz/ oscuridad de 12 horas (luces encendidas a las 06:00). Se dejó que los animales tuvieran acceso libre al agua, mientras que la comida se limitó a 15 g de jamón (Bacon Lover’s Treats (BioServ) después del entrenamiento/ ensayo de lunes a jueves. De viernes a domingo, los animales tuvieron acceso libre a la dieta de Lab Diet 5012 Rat Diet (PMI Nutrition International, LLC, Brentwood, MO) hasta que las jaulas fueron cambiadas y se sacó la comida el domingo.

El ensayo incluyó ensayos múltiples en los cuales cada ensayo fue evaluado como compuesto de referencia o bien como compuesto de la presente invención. Los ansiolíticos de referencia incluyeron clordiazepóxido, diazepam y buspirona, los cuales fueron disueltos en solución salina o agua y fueron administrados por vía SC, IP, y/o PO. Los compuestos de ensayo fueron disueltos en 20% de beta–ciclodextrina, y el pH fue ajustado a 7 con NaHCO₃. Para cada ensayo, el compuesto fue evaluado con una o más dosis (tal como 10, 20, 30 y/o 50 mg/kg) por administración por vía p.o., 60 minutos antes del ensayo, usando una inyección de un volumen de 2 mL/kg en comparación con un grupo de vehículo de control. Las dosis se midieron en mg de droga (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos fueron analizados usando Mediciones Repetidas ANOVA con el ensayo *post–hoc* de Dunnett.

Los compuestos de la invención tienen actividad ansiolítica significativa. Por ejemplo, el Ejemplo 1 mostró actividad significativa en ambos ensayos (mMB EDmin 3 mg/kg; Geller–Seifter EDmin 10 mg/kg). El ejemplo 2 mostró también actividad en ambos ensayos (mMB EDmin 30 mg/kg, Geller–Seifter EDmin 20 mg/kg). El ejemplo 58 mostró una actividad significativa en ambos ensayos (mMB EDmin 10 mg/kg, SC; Geller–Seifter EDmin 10 mg/kg, PO); tal como se muestra en las tablas siguientes.

Tabla 5: Dosis Activas Estadísticamente Significativas de Compuestos Representativos de la Presente Invención en el Ensayo de Enterramiento de Canicas

Ejemplo	Dosis Activa mg/kg (inyección SC)	Significado Estadístico ⁺
---------	--------------------------------------	--------------------------------------

L #12
(13

1	3, 10, 30	F(4,55)=19.6, p<0.01
2	30	F(4,55)=7.2, p<0.01
41	10, 30	F(4,55)=17, p<0.01
58	10, 30	F(4,55)=19, p<0.01
63	30	F(4,55)=5.7, p<0.05
93	30	F(4,54)=6.6, p<0.01
94	3, 10, 30	F(4,55)=46, p<0.01
95	10, 30	F(4,55)=18, p<0.01
96	10, 30	F(4,55)=30, p<0.01
105	30	F(4,55)=11, p<0.01
107	10	t(22)=17, p<0.01
119	10	t(22)=25, p<0.01
145	30	F(4,54)=10, p<0.01
179	10	t(22)=6, p<0.01
183	10	t(22)=4, p<0.01
185	30	F(4,55)=15, p<0.01
191	10, 30	F(4,55)=11, p<0.01

+ El significado estadístico se determinó usando ANOVA de una sola vía con ensayo *post-hoc* de Dunnett o t-test students emparejados

Tabla 6: Dosis Estadísticamente Activa(s) de Compuestos Representativos de la Presente Invención en el Ensayo de Geller-Seifter

Ejemplo	Dosis activa mg/kg (inyección oral)	Significado Estadístico +
1	50	t(7)=2.99, p<0.05
2	20	t(7)=2.4, p<0.05
41	30	F(3,7)=11.6, p<0.01
58	10, 20	F(3,11)=8, p<0.05
94	20	F(3,8)=2.7, p<0.05
95	10,30	F(3,9)=5.7, p<0.05

+ El significado estadístico se determinó uando ANOVA de una vía con ensayo *post-hoc* de Dunnett o paired t-test students emparejado

Los compuestos de la presente invención fueron evaluados *in vivo* para determinar los efectos antidepresivos. Una verificación de las acciones de tipo depresivo se midió usando un ensayo de natación forzada similar al que se

describe en [J.F. Cryan, *et al.* Neuroscience and Biobehavioral Reviews **2005**, 29, 547–569.] Los animales para el ensayo de t–test fueron ratones machos NIH Swiss Webster (Harlan Laboratories (Frederick, MD)), de un peso de 22 a 24 g, los cuales fueron aclimatados y alojados tal como se describió anteriormente con respecto a los ratones que se usaron en los ensayos mMB.

Para el Ensayo de Natación Forzada (mFST), los ratones fueron colocados individualmente en cilindros claros de Pyrex® (de 11 cm de diámetro, 16.5 cm de altura) que contenían 11 cm de profundidad de agua de la canilla (23–25 °C) sesenta minutos después de la inyección de vehículo o compuesto de ensayo, o 30 minutos después de la inyección de control positivo, clorhidrato de imipramina (IMI; Sigma Aldrich, St. Louis, MO). La Imipramina se preparó con solución salina isotónica y los compuestos de ensayo se prepararon tal como se describió previamente en los ensayos mMB. Las dosis que se usaron fueron tal como las previamente descritas para los ensayos mMB. El porcentaje de tiempo que transcurrió mientras flotaban, nadaban y luchaban (“trepando”) se midió durante una sesión de 6 minutos. Las sesiones de natación fueron monitoreadas por video y analizadas en tiempo real, usando el aparato Biobserve Automated y el software (Biobserve GmbH, Bonn, Alemania). El tamaño del grupo estaba constituido por entre doce a trece ratones. Las dosis se midieron en mg de droga (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos fueron analizados usando ANOVA de una sola vía con el ensayo *post–hoc* de Dunnett.

Los compuestos de la presente invención tuvieron efectos antidepresivos en el mFST a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, o una combinación de los mismos. El (Significado Estadístico ($p < 0.05$) se determinó usando ANOVA de una vía con ensayo *post–hoc* de Dunnett.)

Un efecto *in vivo* de un compuesto de la presente invención puede ser también evaluado mediante el uso de los siguientes ejemplos, no limitativos, de modelos de conducta de animales *in vivo*. Los siguientes modelos de conducta no pretenden ser los únicos modelos útiles para determinar la eficacia de un compuesto de la presente invención para tratar el correspondiente trastorno o enfermedad.

Los compuestos de la invención pueden ser también evaluados *in vivo* para determinar los efectos de ansiedad, usando un método reflejo de sobresalto realizado por luz (LES) tal como el descrito por [Walker and Davis. *Biol. Psychiatry*, **1997**, 42, 461–471]. La respuesta de sobresalto es una contracción coordinada de

grupos musculares esqueléticos en respuesta a un estímulo inesperado de alta intensidad. Pueden usarse la mayoría de las modalidades sensoriales, pero el sonido es el que se emplea más frecuentemente, debido a que es más fácil de controlar. Por lo tanto, cuando ocurre una corta explosión de suficiente intensidad (por ejemplo, 115 dB) ocurre una respuesta de sobresalto involuntario. Los niveles elevados de luz aumentan la respuesta de sobresalto en especies nocturnas tales como la rata y este efecto no requiere ningún pre-acondicionamiento. Los ansiolíticos – un agente que alivia la ansiedad – disminuyen el sobresalto realizado por luz.

Para el ensayo LES, puede usarse un aparato que consiste en una cámara para sobresalto, a prueba de sonidos, comercialmente obtenible (por ejemplo, SR-LAB™ Startle Response System, San Diego Instruments, San Diego, CA). Todos los eventos y datos de registro pueden ser controlados mediante un programa de computadora (por ejemplo, unidad de control SR-LAB™). Las ratas se colocan dentro de la cámara de sobresalto en un pequeño cilindro Perspex®, ligeramente más grande que la rata, el cual está unido a una placa de base que contiene un medidor de tensión. El movimiento vertical de la rata tal como ocurre durante una respuesta de sobresalto, da como resultado la deformación de la placa de base, lo cual genera una corriente en el medidor de tensión, que es proporcional a la dimensión del movimiento, es decir, la dimensión de la respuesta de sobresalto. Se coloca directamente un altavoz por arriba de la rata para proveer un sonido de base y estímulos. Se coloca una fuente de luz (2500 – 3500 Lux) en cada cámara de sobresalto.

El ensayo LES consiste en dos sesiones de 20 minutos (primero con las luces apagadas y luego con las luces encendidas), 5 minutos de los cuales, están destinados a la habituación, durante la cual se provee un ruido de base de 70 dB de intensidad dentro de la cámara. Al finalizar cada período de habituación, se presentan 10 estimulaciones de 110 dB para que los animales se habitúen. A continuación se presentan tres tipos de pruebas en un orden pseudo aleatorio, de 8 veces cada una. Las pruebas están separadas por 15–25 segundos. Los tipos de pruebas son 100, 105 o 110 dB sobresaltos durante los cuales se presentan 40 ms de explosiones de ruido blanco a 100, 105 o 110 dB, lo cual da como resultado una respuesta de sobresalto. Un período de 5 minutos sin luz o ruido separa las dos sesiones. Una especie de rata apropiada que puede usarse incluye ratas macho Rj: Wister (Hans) (180–280 g de peso al comienzo del ensayo con un rango de peso máximo por ensayo de 50 g) (Elevage Janvier, Le Genest–Saint–

Isle, Francia). Las ratas deberían dejarse aclimatar a las condiciones de laboratorio por lo menos 5 días antes del ensayo con acceso libre a comida y agua. Las condiciones de aclimatación deberían ser comparables a aquellas descritas en la literatura científica y/o conocidas por los expertos en la materia.

El rendimiento desde la plataforma de sobresalto se registra durante 40 ms a partir del comienzo del estímulo de sobresalto. Se registran tres variables para cada prueba: la respuesta promedio de todo el período de registro, la respuesta pico y el tiempo hasta llegar a la respuesta pico. Se calcula la intensidad del sobresalto para cada rata, se promedian las 8 pruebas de cada tipo bajo condiciones de oscuridad y luz y se calcula el porcentaje de aumento de amplitud de sobresalto (valores promedio y pico) causado por la luz (LES). El tiempo hasta la respuesta pico es una medición del tiempo de reacción.

El ensayo que se lleva a cabo, es a ciegas, y se usan, por ejemplo, 12 ratas por grupo. El ensayo incluye ensayos múltiples donde cada ensayo se lleva a cabo para evaluar un compuesto de referencia (por ejemplo clordiazepóxido), un compuesto comparativo (por ejemplo, pregabalina) y/o un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, en el ensayo 1, se usa un ansiolítico conocido, tal como clordiazepóxido y pregabalina, seguido del ensayo 2 en el que se usa el antagonista de mGluR5, 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP), y luego se lleva a cabo el ensayo 3, usando un compuesto de la presente invención. Alternativamente, cada compuesto de ensayo, se lleva a cabo concurrentemente, o en alguna combinación de sucesivamente y concurrentemente. Para cada ensayo, el compuesto a ser evaluado, se ensaya en una o más dosis (tales como 1, 3, 10, 30 y/o 100 mg/kg) por vía de administración p.o. 60 minutos antes del ensayo, en comparación con un vehículo o grupo de control. Antes del ensayo, los compuestos de ensayo pueden ser sometidos a ensayo para determinar la solubilidad bajo agitación en frío, de la dosis más alta propuesta para 10 min en agua destilada. Si es soluble, el agua destilada puede servir como vehículo. Si es insoluble, los compuestos de ensayo pueden suspenderse en 0,2% de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en agua destilada. Las dosis pueden prepararse como soluciones de carga de peso a volumen (P/V) y luego son diluidas en forma seriada, (V/V) para los compuestos en solución o son pesados por separado (P/V) para los compuestos en suspensión.

Para cada ensayo, los datos se analizaron comparando los grupos tratados con el vehículo de control usando t tests de Student sin emparejar. LES en cada

grupo será analizado comparando dentro de cada grupo tratado, la intensidad de la reacción de sobresalto bajo condiciones de oscuridad y luz usando t tests de Student emparejados.

El "Ensayo de Conflicto Vogel" descrito por Vogel et al (*Psychopharmacologia*, **1971**, 21, 1-7) puede usarse para detectar la actividad ansiolítica de un compuesto, debido a que los ansiolíticos aumentan el castigo de privación de beber. En el ensayo, las ratas son privadas de agua durante aproximadamente 48 horas y luego son colocadas individualmente en un recinto transparente de Plexiglas® (15 x 32 x 34 cm) con un piso que consiste en barras de acero inoxidable (0.4 cm) espaciadas por una separación de 1 cm. La pared de atrás del recinto está fabricada con Plexiglas® opaco, lo cual esconde al observador del animal experimental. En el centro de la pared opuesta, a 5 cm por arriba del piso, sobresale un caño metálico de agua dentro de la jaula y está conectado a un polo de un generador de shock (Apelex: Tipo 011346). El otro polo del generador de shock está conectado con el piso metálico enrejado.

Se deja que la rata explore hasta encontrar el caño de agua. Luego, cada vez que bebe, recibe un ligero shock eléctrico (1.7 mA, 1 s) 2 segundos después que comienzan los lengüetazos. La cantidad de acciones de beber castigadas se cuenta durante un ensayo de 3 minutos.

El ensayo se efectúa a ciegas con por ejemplo, 10 ratas por grupo. El ensayo incluye ensayos múltiples en los que se usan compuestos de referencia y compuestos de la presente invención que se preparan y administran tal como se describió previamente en el ensayo LES. Los animales de ensayo apropiados con condiciones de aclimatación son, por ejemplo las ratas macho Rj: Wistar (Hans) que han sido descritas previamente para el ensayo LES. Los datos se analizaron mediante comparación de los grupos tratados con controles apropiados, usando t tests de Student.

El efecto anti-depresivo puede ser evaluado usando la rata de Flinders Sensitive Line (FSL) en FST y el ensayo de interacción social descrito en [D.H. Overstreet and G. Griebel *Pharmacol Biochem Behav.*, **2005**, 82, 1: 223-227]. Más específicamente, los compuestos de la invención son ensayados en dosis múltiples. (por ejemplo, 10 mg/kg, 30 mg/kg, etc.) mediante preparación de 20% de HP-beta-ciclodextrina y vehículo de control. Además de un grupo FSL de vehículo de control, se ensaya el grupo de vehículo de control de ratas Flinders Resistant Line. Los compuestos de ensayo son administrados diariamente por

inyección IP (volumen de inyección de 2 mg/kg) durante 14 días. Los animales fueron ensayados en cuanto a la interacción social y con ensayos de natación forzada el día 15, 22–24 horas después de la inyección del día 14, tal como ha sido descrito en Overstreet and Griebel **2005**. Se ensayaron de seis a ocho animales por grupo.

El efecto ansiolítico y antidepresivo puede ser también evaluado usando un paradigma para la retroalimentación disminuida del eje HPA (David et al., 2007, Reunión SFN San Diego). Este modelo basado en la liberación crónica de corticosterona en agua bebible, causa conductas del tipo de ansiedad y depresión en ratones. El modelo consiste en una administración sostenida de una dosis alta (35 µg/mL), pero no de una dosis baja (7 µg/mL), de corticosterona durante cuatro a siete semanas. Dicho tratamiento indujo una conducta del tipo de ansiedad y depresión en el linaje de ratón C57Bl6/NTac, según se indica por una disminución del tiempo que tarda y del número de entradas al centro del terreno de interés, durante los 30 minutos de ensayo a campo abierto (OF), mientras que la ambulación total no fue alterada. Asimismo, la latencia a la alimentación se incrementó en los ratones tratados con corticosterona sometidos al paradigma de la novedad de comida suprimida (NSF). Como el tratamiento con corticosterona no alteró la ingestión de comida en la jaula familiar (ambiente familiar), los cambios en la latencia de comida no fueron debidos a cambios de apetito o a una anomalía metabólica subyacente. Es importante el hecho de que la respuesta de la hormona adreno–corticotrópica (ACTH) y corticosterona (CORT) a un estresor agudo (ensayo de 6 minutos de natación forzada (FST)), medida como concentración en plasma, fue mitigada en ratones C57BL/6NTac. Estos resultados fueron confirmados en ratones del linaje CD1. Tres semanas de tratamiento con el antidepresivo imipramina (40 mg/kg/día ip) y fluoxetina (18 mg/kg/día ip) revertieron la ansiedad – y los efectos de tipo depresivo causados por un tratamiento de siete semanas con corticosterona en los OF, NSF y FST.

En dicho ensayo, 240 ratones macho adultos del linaje C57Bl/6Ntac (Taconic Farms (Dinamarca)), de 8–10 semanas de vida, se dejaron aclimatar a las instalaciones, durante por lo menos 1 semana antes del ensayo (por ejemplo, 5 por jaula bajo un ciclo de 12 horas (06:00–18:00) de luz–oscuridad a 22 °C) con libre acceso a comida y agua.

Un compuesto de la invención (30 o 60 mg/kg, por día en la comida), fluoxetina (18 mg/kg por día con el agua bebible) o vehículo (0.45% de β–

ciclodextrina β CD en agua bebible) se administraron a ratones tratados con agua bebible con vehículo o bien con corticosterona (35 μ g/mL). Después de 7 semanas de tratamiento tal como se indica a continuación, los ratones se sometieron a ensayo en los siguientes ensayos de conducta: OF, NSF, FST y ensayo de aseo de salpicaduras de sucrosa. El tratamiento se inició con cualquiera de β CD o corticosterona (35 μ g/mL) administrada a través del agua bebible durante 3 semanas (n=200 ratones por grupo). A continuación, la administración con β CD o corticosterona prosigue, y los ratones se dividen en 8 grupos de 30 ratones tal como se indica a continuación para 4 semanas adicionales.

<u>Semana 1–8</u>	<u>Semana 3–7</u>
vehículo β CD)	vehículo
vehículo (β CD)	fluoxetina, 18 mg/kg
vehículo (β CD)	compuesto de ensayo, 30 mg/kg
vehículo (β CD)	compuesto de ensayo, 60 mg/kg
35 μ g/mL/día corticosterona	vehículo
35 μ g/mL/día corticosterona	fluoxetina, 18mg/kg
35 μ g/mL/día corticosterona	compuesto de ensayo, 30 mg/kg
35 μ g/mL/día corticosterona	compuesto de ensayo, 60 mg/kg

Los ratones se ensayaron en los paradigmas de conducta en este orden: OF, NSF, ensayo de aseo de sucrosa y luego el FST de ratón (15 animales/grupo).

El ensayo de campo abierto

La actividad motora se cuantifica en cajas de Plexiglas® de campo abierto de 43 x 43 cm² (MED associates, Georgia, VT) en una sesión de 10 min. Se colocaron dos conjuntos de 16 foto haces infrarrojos modulados por pulso en paredes opuestas con una separación de 2,5 cm para registrar los movimientos ambulatorios x–y. Un bulbo blanco de 40–W colocado en el medio de la habitación proporcionó una iluminación de alrededor de 200–lx a nivel del piso. Las cámaras de actividad son de interfaz computadora para el muestreo de datos a una resolución de 100 ms. La computadora definió líneas de rejillas que dividían cada campo abierto dentro del centro y regiones circundantes, estando cada una de cuatro líneas a 11 cm de cada pared. Las mediciones dependientes, son el tiempo total que tardan en el centro, las cantidades de entradas dentro del centro y la

distancia recorrida en el centro dividida por la distancia total recorrida. La actividad motora general se cuantifica como la distancia total recorrida (cm).

La comida novedosa suprimida

La comida novedosa suprimida (NSF) es un ensayo de conflicto que provoca motivaciones competitivas: El impulso de comer y el temor de aventurarse hasta el centro del terreno de interés brillantemente iluminado. La latencia para comenzar a comer se usa como índice de la conducta de tipo ansioso debido a que las drogas ansiolíticas clásicas la disminuye. La NSF se lleva a cabo durante un período de 5 minutos tal como ha sido descrito previamente (Santarelli et al., 2003). Resumiendo, el aparato de ensayo consiste en una caja de plástico de 50x50x20 cm. El piso está cubierto con aproximadamente 2 cm de lecho de madera. Veinticuatro horas antes del ensayo de conducta, se sacó toda la comida de la jaula original. En el momento del ensayo, se colocó un solo grano de comida (comida regular) sobre una plataforma de papel blanco situada en el centro de la caja. Se colocó un animal en una esquina del laberinto e inmediatamente se puso en marcha un cronómetro. La medición de interés (masticación) se anota cuando el ratón está sentado sobre sus cuartos traseros y muerde con el uso de las patas delanteras. Inmediatamente después de este ensayo, los ratones son transferidos a su jaula original y se mide la cantidad de comida consumida en 5 minutos (consumo de alimento en la jaula original). Los ratones son sometidos a ensayo durante el período de luz. Debido a que se sabe que los antidepresores tienen varios efectos sobre el apetito, el impulso de comer es verificado devolviendo los animales a sus jaulas originales (ambiente familiar) inmediatamente después del ensayo. Luego, se mide la cantidad de alimento consumido en un período de 5 minutos.

Ensayo de salpicaduras

La latencia de aseo es verificada al finalizar el régimen de corticosterona (al final de la séptima semana), en presencia o ausencia de tratamiento de 3 semanas con fluoxetina. Ese ensayo consiste en arrojar 200 µl de una solución de sucrosa al 10% sobre el hocico del ratón. Luego se registra la frecuencia de aseo.

El ensayo de Natación Forzada en ratones

Se usa un procedimiento de ensayo modificado de natación forzada tal como se describe en [Dulawa et al., Neuropsychopharmacol., **2004**, 29, 1321–1330; Holick et al., Neuropsychopharmacol., **2008**, 33, 2: 406–417]. Los ratones se

120
121

colocan individualmente dentro de cilindros de vidrio (altura: 25 cm, diámetro: 10cm) que contienen 18 cm de agua que se mantiene a 23–25 °C y se usa la videocinta de grabado durante 6 min a través de una cámara montada sobre un trípode situado directamente sobre el lado del cilindro. Un aumento de la natación y trepado ha sido relacionado con una activación del sistema serotoninérgico y noradrenérgico en ratas [ver, por ejemplo, Cryan and Lucki, *Pharmacol. & Exp. Therap.*, **2000**, 295, 3, 1120–1126] y en ratones [ver, por ejemplo., Dulawa et al. (**2004**); Holick et al., (**2008**)], respectivamente. Por lo tanto, la conducta predominante (natación, inmovilidad o trepado) es valorada aquí durante los últimos 4 minutos del período de ensayo de 6 minutos.

Las propiedades de tipo ansiolítico pueden ser también evaluadas usando estos ensayos adicionales: (1) interacción social descrita en, [S.E. File y P.Seth, *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 35–53], y (2) laberinto plus-elevado descrito en [S.M. Korte y S.F. De Boer *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 163– 175].

La enfermedad de Parkinson (PD) puede ser verificada midiendo la neurotoxicidad de MPTP en ratas, tal como se ha descrito en [E. H. Lee et al. *Chin. J. Physiol.*, **1992**, 35, 4: 317–36]. Asimismo, la pérdida DA estriatal inducida experimentalmente en animales, es un modelo válido de Parkinsonismo, tal como ha sido descrito en [W. Schultz *Prog. Neurobiol.*, **1982**, 18, 2–3: 121–66]. La capacidad de ciertas sustancias para dañar las neuronas catecol-aminérgicas ha sido usada extensamente para producir deficiencia DA en animales, tal como se ha descrito en [L. E. Annett et al. *Exp. Neurol.*, **1994**, 125, 2: 228–46]. El PD puede ser también verificado midiendo la neurotoxicidad inducida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) tal como se ha descrito en N. Breysse et al. *J. Neurosci.*, **2002**, 22, 13: 5669–5678; D. Rylander et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 330, 1: 227–235; y L. Chen et al. *Brain Res.*, In Press, Prueba no corregida, obtenible en la red el 21 de junio de **2009**,

doi:10.1016/j.brainres.2009.06.040].

El síndrome frágil X puede ser verificado usando el modelo *fmr1^{tm1Cgr}* de ratón descrito en [Q.J. Yan et al. *Neuropharmacol.*, **2005**, 49, 1053–1066] así como también en ratones *Fmr1* knockout con una reducción selectiva en la expresión de mGluR5 descrita en [G. Dölen et al. *Neuron*, **2007**, 56, 955–962].

Preclínicamente, los animales pueden ser también evaluados para el bloqueo/ atenuación de síntomas asociados con esquizofrenia. Los síntomas

121
122

positivos en modelos animales de esquizofrenia pueden ser evaluados por medición de los cambios en el nivel general de actividad de dopamina (DA) con cambios paralelos concomitantes en la actividad locomotora tal como se describe en [R. Depoortere *et al. Neuropsychopharmacology*, **2003**, 28, 11: 1889–902], D-anfetamina (AMPH) y fenilciclidina (PCP) a través de la inducción de un modelo de psicosis o fde hiperactividad locomotora, tal como se describió en [W. J. Freed *et al. Neuropharmacology*, **1984**, 23, 2A: 175–81; F. Sams–Dodd *Neuropsychopharmacology*, **1998** 19, 1: 18–25]. Por ejemplo, Depoortere *et al.*, **2003**, han descrito ensayos para evaluar la actividad locomotora, catalepsia, trepado y estereotipo que se refiere a sintomatología positiva y perfil de efecto secundario, mediante la caracterización de compuestos con eficacia antipsicótica típica y atípica. La atenuación en trepado, estereotipo y catalepsia (AIC) inducidos por apomorfina puede evaluarse tal como ha sido descrito en [Y. K. Fung *et al. Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1986**, 24, 1: 139–41 y Y. K. Fung *et al. Steroids*, **1987**, 49, 4–5: 287–94]. Adicionalmente, los síntomas negativos de esquizofrenia pueden ser evaluados midiendo la interacción social bajo la influencia de antagonistas de NMDA, tales como PCP, tal como se ha descrito en F. Sams–Dodd, **1998**, *supra*.

Los síntomas cognitivos de la memoria, incluyendo aquellos de la enfermedad de Alzheimer, pueden ser evaluados mediante modelos tales como el Paradigma de Condicionamiento del miedo, descrito en [T. J. Gould *et al. Behav. Pharmacol.*, **2002**, 13, 4: 287–94, y A. O. Hamm *et al. Brain*, **2003**, 126, Pt 2: 267–75] y el Ensayo de Brazo Radial descrito en [J. P. Aggleton *et al. Behav. Brain Res.*, **1996**, 19, 2: 133–46], mientras que la memoria de referencia espacial y el aprendizaje pueden ser evaluados en el ensayo de laberinto de agua Morris tal como se ha descrito en [Morris. *Learn. Motiv.*, **1981**, 12, 239–260; B. Bontempi *et al. Eur. J. Neurosci.* **1996**, 8, 11: 2348–60]. Más específicamente, en el ensayo de laberinto de agua Morris, un tanque de agua circular (de 150 cm de diámetro y 45 cm de altura) es llenado con aproximadamente 30 cm de agua y mantenido a 26–28 °C con una plataforma de escape (15 cm de diámetro) a 18 cm desde el perímetro y siempre en la misma posición a 1,5 cm por debajo de la superficie del agua. El agua se torna opaca por adición de un agente colorante no tóxico (por ejemplo leche en polvo) que hace invisible a la plataforma. A los animales se les da una única sesión de entrenamiento durante un solo día. La sesión de entrenamiento consiste en 4 pruebas consecutivas en el laberinto de agua, cada una separada por 60 segundos. Para cada prueba, el animal es colocado en el

laberinto de agua en uno de dos puntos de partida equidistantes de la plataforma de escape y se les deja hallar la plataforma de escape. El animal se deja en la plataforma de escape durante 60 segundos antes de iniciar una nueva prueba. Si el animal no encuentra la plataforma en el lapso de 120 segundos, dicho animal se saca del agua y se coloca en la plataforma durante 60 segundos. Durante las 4 pruebas, los animales iniciaron dos veces el laberinto desde cada punto de partida en un orden determinado aleatoriamente por animal. Los animales apropiados para el ensayo con condiciones de aclimatación son, por ejemplo, las ratas macho Rj: Wistar (Hans) descritas previamente para el ensayo LES.

Las pruebas son video-registradas y la conducta de los animales es analizada usando un sistema de seguimiento por video). (SMART, Panlab, S.L., Cornellá (Barcelona), España). La medición principal tomada en cada prueba es la distancia recorrida para encontrar la plataforma. Las medidas secundarias tomadas son la velocidad de natación y la latencia de escape. El ensayo se llevó a cabo a ciegas, usando, por ejemplo, 12 ratas por grupo de ensayo. El ensayo, incluye ensayos múltiples en lo que se usan compuestos de referencia y los compuestos de la presente invención que se preparan y administran tal como se ha descrito previamente en el ensayo LES. Para cada ensayo, los datos fueron analizados, mediante comparación de los grupos tratados con vehículo de control usando ANOVA de una sola vía, seguido de los ensayos t tests de Dunnett. Para aumentar la comparabilidad con el ensayo de conflicto Vogel antes mencionado, en todos los ensayos, las ratas fueron sometidas a privación de agua durante aproximadamente 24 h antes del ensayo (Día 1); sin embargo, el ensayo se lleva a cabo en ratas no privadas de agua (Día 2).

Adicionalmente, con respecto a la cognición, memoria hipo–funcionamiento hipocampal pueden ser verificados por medición de la restauración de plasticidad sináptica en ratas hembra ovario–ectomizadas (OVX) tal como se describió en [M. Díaz and M. Good *Neurobiol. Learn. Mem.*, **2005**, 83, 1: 13–21]. Además, los cambios en la función de atención, debidos a esquizofrenia, pueden ser examinados mediante el Ensayo de Tiempo de Reacción Seriado de Cinco (5) Elecciones descrito en [J. L. Muir *et al. Psychopharmacology (Berl)*, **1995**, 118, 1: 82–92 y Robbins *et al. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1998**, 846, 222–37].

Los pacientes humanos pueden ser evaluados con relación a las enfermedades o trastornos cognitivos mediante cualquiera de los ensayos que están dentro de la pericia de los expertos en la materia.

La actividad analgésica puede ser evaluada mediante el modelo de dolor neuropático (el “modelo Chung”) que se describe en [Kim and Chung, *Pain*, 1992, 50, 355–363]. La ligadura apretada de nervios espinales en ratas está asociada con hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo, y por lo tanto constituye un modelo para el dolor periférico neuropático en seres humanos. Los antihiperalgésicos reducen estos signos crónicos de hipersensibilidad al dolor. Por lo tanto, en el modelo Chung, las ratas son anestesiadas (pentobarbital de sodio 50 mg/kg i.p.) y se efectúa una incisión en el nivel L4–S2 para exponer el nervio L5 después de limpiar el flanco con clorhexidina por rociado. Un hilo de algodón (standard, de calidad no quirúrgica), desinfectado con alcohol puro, se coloca alrededor del nervio L5 y se ata una simple ligadura apretadamente alrededor del nervio.

Luego la herida es suturada y rociada con CothiVet® (rocío de tintura hidrocolítica) (Neogen® Corp., Lexington, KY). Las ratas reciben una inyección s.c. de Clamoxyl (0.67 mL/kg) y se deja que se recuperen. Por lo menos 2 semanas después de la cirugía, cuando el estado de dolor crónico está completamente instalado, las ratas son sometidas consecutivamente a la estimulación táctil y térmica de ambas patas traseras.

Para estimulación táctil, el animal es colocado bajo una caja de plástico acrílico invertida (18 x 11.5 x 13 cm) sobre un piso enrejado. La punta de una sonda electrónica Von Frey (Modelo 1610, BIOSEB, Vitrolles Cedex, Francia), se aplica luego con incremento de fuerza, primero a la pata posterior no lesionada y luego a la pata trasera lesionada y la fuerza requerida para inducir el retiro de la pata es registrada automáticamente. Este procedimiento se lleva a cabo 3 veces y se calcula la fuerza media por pata.

Para la estimulación de calor, el aparato (No. 7371, Ugo Basile, Comerio VA, Italia) consiste en cajas plásticas acrílicas individuales (17 x 11 x 13 cm) colocadas sobre un piso de vidrio elevado. Se coloca una rata en la caja y se la deja libre para habituarse durante 10 minutos. Luego, una fuente radiante móvil infrarroja (96 ± 10 mW/ cm²) es focalizada primero debajo de la pata trasera no lesionada y luego de la lesionada y se registra automáticamente la latencia de retiro de pata. Para evitar daño en los tejidos, la fuente de calor es automáticamente apagada después de 45 segundos.

Antes de recibir tratamiento con compuesto, todos los animales son sometidos a estimulación táctil de las patas traseras y son asignados a grupos de tratamiento emparejados en base a la respuesta al dolor de la pata trasera

lesionada. El ensayo se lleva a cabo, por ejemplo, en 10 ratas privadas de agua por grupo. Los animales apropiados para el ensayo son, por ejemplo, las ratas macho Rj: Wistar (Hans) descritas previamente para el ensayo LES. El ensayo incluye ensayos múltiples, en los que se usan los compuestos de referencia y compuestos de la presente invención. Además de la pregabalina y MPEP descritos previamente para el ensayo LES, puede usarse duloxetina como compuesto de referencia, debido a que es anti-hiperalgésico con respecto al dolor neuropático asociado con diabetes y **fibromialgia**. Los compuestos se preparan y administran tal como se ha descrito previamente en el ensayo LES. El ensayo puede llevarse a cabo usando la misma tanda de ratas tratadas repetidamente, con un mínimo descanso de 1 semana entre tratamientos. Asimismo, para aumentar la comparabilidad con el ensayo de conflicto Vogel antes mencionado, en todos los ensayos, las ratas son sometidas a privación de agua durante aproximadamente 48 horas antes de cada ensayo. Para cada ensayo de modelo Chung, los datos serán analizados comparando los grupos tratados con controles apropiados usando los t tests de Student no emparejados.

Adicionalmente, la actividad analgésica/ anti-inflamatoria puede ser evaluada *in vivo* usando el Ensayo de Pata con Formalina en el ratón, descrito por [Wheeler-Aceto et al, *Psychopharmacology*, **1991**, *104*, 35–44). Para el ensayo, los ratones reciben una inyección intraplantar de 5% de formalina (25 µl) en la pata posterior izquierda. Este tratamiento induce lamedura de pata en animales de control. El tiempo que transcurre mientras se lame, se cuenta durante 5 minutos, comenzando inmediatamente después de la inyección de formalina (fase precoz) y durante 15 minutos comenzando a los 15 minutos después de la inyección de formalina (fase tardía)

En ensayo se llevó a cabo a ciegas usando, por ejemplo 10 ratones por grupo. Los animales apropiados para ensayo son, por ejemplo, ratones macho Rj: NMRI (Elevage Janvier), con un peso de 20 – 30 g (rango max. por experimento = 5 g) al comienzo del ensayo. Los animales fueron aclimatados tal como se describió para los animales que se usaron en el ensayo LES. El ensayo incluye ensayos múltiples donde se usan los compuestos de referencia (por ejemplo, morfina), compuestos comparativos (por ejemplo, gabapentina y duloxetina), y compuestos de la presente invención. Los compuestos de la invención pueden ser evaluados en dosis múltiples tal como se ha descrito previamente en el ensayo LES, y administrarse s.c. 60 minutos antes de la formalina en comparación con un grupo de vehículo de control mientras que la morfina (64 mg/kg p.o.), gabapentina

(300 mg/kg p.o.) y duloxetina (10 mg/kg p.o.) se administran p.o. 60 minutos antes de la formalina. Los datos se analizan comparando grupos tratados con grupos de vehículo de control usando ensayos no emparejados Mann–Whitney U.

La esclerosis múltiple puede ser evaluada mediante un modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune (EAE) descrito en [H. Y. Liu *et al.* *J. Neurosci. Res.*, **2002**, 70, 2: 238–48].

Los expertos en la materia reconocerán que pueden efectuarse varios cambios y modificaciones en los aspectos o realizaciones de esta invención y que dichos cambios y/o modificaciones pueden efectuarse sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención. Por lo tanto, se tiene la intención de que las reivindicaciones anexas cubran todas dichas variaciones equivalentes, que entran dentro del espíritu y alcance de esta invención.

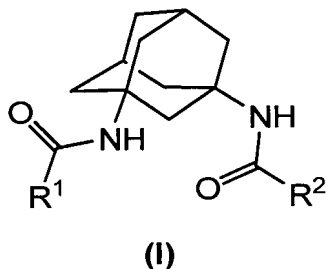
Cada referencia citada en la presente solicitud, incluyendo las referencias de la literatura, libros, patentes y solicitudes de patente, se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

La presente solicitud es una Solicitud de Patente norteamericana No provisional que reivindica los beneficios de las solicitudes de patente norteamericanas provisionales Nos. 61/083563 y 61/160804 presentadas el 25 de julio de 2008 y el 17 de marzo de 2009, respectivamente, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

- 1) Un compuesto de fórmula (I):



donde:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que está opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituida con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoralquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , $-NHR^3$, $-N(\text{alquilo})R^3$, $-C(O)NHR^3$, $-C(O)N(\text{alquilo})R^3$, $-NHC(O)R^3$, $-N(\text{alquilo})C(O)R^3$, $-OH$ o $-OR^3$, donde:

R^3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_3 , OH , $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, alquilheterociclilo C_1-3 , alquilcarbamato C_1-C_3 , $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHC(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-C(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, OH , o $-O-\text{alquilo } C_1-C_6$;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es:

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3\text{-metoxi-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-etoxi-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-metoxi-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3,4,5\text{-trimetoxibenzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(2\text{-yodo-benzamida})$;

$N, N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis-benzamida}$;

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(3-nitrobenzamida); y

N,N'-(1,3-adamantilen)bis-(3-piridincarboxamida); o

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2) El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son ambos arilo.
- 3) El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son ambos heteroarilo.
- 4) El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es arilo y R^2 es heteroarilo.
- 5) El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo.
- 6) El compuesto de la reivindicación 1, donde cualquiera de R^1 o R^2 es heteroarilo
- 7) El compuesto de la reivindicación 1, donde cualquiera de R^1 o R^2 es arilo.
- 8) El compuesto de la reivindicación 1, donde cualquiera de R^1 o R^2 es cicloalquilo.
- 9) El compuesto de la reivindicación 1, donde por lo menos un arilo es fenilo.
- 10) El compuesto de la reivindicación 1, donde por lo menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrol[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, o tiofenilo.

- 11) El compuesto de la reivindicación 1, donde cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o ciclopropilo.
- 12) El compuesto de la reivindicación 1, donde por lo menos un cicloalquilo, arilo o heteroarilo está sustituido tal como se ha definido previamente.
- 13) El compuesto de la reivindicación 12, donde los mono-, di-, o tri-sustituyentes están independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamin-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamin-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, fluor, $-C(O)NHCH_3$, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluormetilo.
- 14) El compuesto de la reivindicación 12, donde el heteroarilo es piridinilo, y el piridinilo está mono-, di-, o tri-sustituido tal como se ha definido previamente.
- 15) El compuesto de la reivindicación 14, donde las mono-, di-, o tri-sustituciones son independientemente heteroarilo, heterociclilo, heterocicli- R^3 , $-NHR^3$, $-N(\text{alquilo})R^3$, donde R^3 es tal como se ha definido previamente.
- 16) El compuesto de la reivindicación 8, donde el cicloalquilo está tetra-sustituido con flúor.
- 17) El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:
 - $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(6\text{-metil-piridin-2-carboxamida})$;
 - $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(2\text{-piridincarboxamida})$;
 - $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3\text{-cloro-benzamida})$;
 - $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(4\text{-piridincarboxamida})$;
 - $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})\text{bis}(3\text{-ciano-benzamida})$;
 - $[3-(3\text{-cloro-benzoilamino})\text{-adamantan-1-il}]\text{-amida de ácido piridin-2-carboxílico}$;

[3-(3-ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(1-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico;

(3-benzoilamin-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(4-dimetilamin-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[3-(4-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[4-(2-dimetilamin-etoxi)-benzoilamin]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(4-metil-piridin-2-carboxamida);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(quinolin-2-carboxamida);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(quinoxalin-2-carboxamida);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(tiofen-2-carboxamida);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(3-fluorbenzamida);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(3-metilbenzamida);

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida);

{3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido tiazol-2-carboxílico;

{3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico ;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluormetil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridazin-3-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cianometil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(5-ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido [1,8]naftiridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-oxazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido benzotiazol-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico;

{3-[(2,3-dihidro-tieno[3,4-*b*][1,4]dioxin-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirazin-2-carboxílico;

{3-[(1-etil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-pirimidin-2-il-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-clorometil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

[3-(ciclobutancarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(3,3-difluor-ciclobutancarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-ciclopropancarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-2*H*-indazol-3-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico;

2-metilamida 6-({3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2,6-dicarboxílico);

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-benzoxazol-6-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metoxipiridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 1-Metil-1H-indol-5-carboxílico;

Ester ter-butilico de ácido 6-{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il-carbamoil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico;

(3-benzoilamin-adamantan-1-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metilpiridin-2-carboxílico;

{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico;

{3-[(tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico;

{3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(3-metil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico;

[3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[3-(4-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[3-(ciclobutancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(2,2-difluor-ciclopropancarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[3-(ciclohexancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[3-(ciclopentancarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido pirimidin-4-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 5-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 1-Metil-1H-pirazol-3-carboxílico;

135
136

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-6-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-Hidroxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-Hidroxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 4-Hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(3-dimetilamin-propil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-dimetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-Acetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-Metoxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-Metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-dimetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-[(3-dimetilamin-propil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-acetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-dimetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(3-dimetilamin-propil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-acetilamin-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-Metoxi-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(3-dimetilamin-propilamino)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-[(2-dimetilamin-etil)-metil-amino]-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Imidazol-1-il-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Imidazol-1-il-piridin-2-carboxílico;

{3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Imidazol-1-il-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-(4-fluor-fenil)-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-fenil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluorometil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-trifluorometil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-metil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluorometil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluorometil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-fluor-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-fluor-piridin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 5-trifluormetil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(5-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirimidin-4-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido pirimidin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 4-Trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 2-Trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Trifluormetil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 5-Trifluormetil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

(3-[[4-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[3-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

(3-[[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-carbonil]-amino]-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2,6-Dimetil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Fluor-piridin-2-carboxílico;

{3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2-carboxílico;

[3-(3-dimetilamin-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-aminopiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2,6-dimetil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido benzoxazol-5-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico;

{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(4-fluorpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(4-metoxipiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(3-fluorpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(5-metilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(4-hidroxipiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

6-({3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2,6-dicarboxílico 2-amida de ácido);

{3-[(6-hidroximetilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Piridin-2,6-dicarboxílico 2-amida de ácido;

{3-[(6-fluorpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(4-bromopiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

Ester metílico de ácido 6-{3-[(6-Metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-ilcarbamoil}-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-acetilpiridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-(1-hidroxi-etil)-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

{3-[(6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-piridin-2-carboxílico;

N,N'-(1,3-adamantilen)bis(6-metil-pirazin-2-carboxamida);

[3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-etoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(2,5-difluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-cloro-4-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(2-fluor-3-trifluormetil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-cloro-2-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(4-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-etoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-fluor-5-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(4-fluor-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-fluor-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(5-cloro-2-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-difluormetoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(3-cloro-5-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(4-fluor-3-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(2-fluor-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(3-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(2-fluor-5 trifluormetil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-cloro-piridin-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(4-fluor-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Benzoxazol-5-carboxílico;

{3-[(4-bromo-piridin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

[3-(4-fluor-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-bromo-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(2-bromo-piridin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico;

{3-[(2-metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico;

{3-[(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido Pirazin-2-carboxílico;

{3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Trifluormetil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(2-metil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(4-metil-pirimidin-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 2-Metil-pirimidin-4-carboxílico;

{3-[(pirimidin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Metil-pirimidin-2-carboxílico;

{3-[(pirimidin-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 4-Trifluormetil-pirimidin-2-carboxílico; o

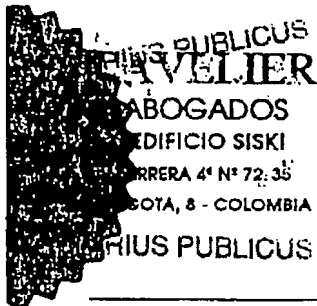
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 18) Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

p.de: H. LUNDBECK A/S

~~147~~
148

AHA\AHA\ID-237651\WPCL3003



REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
6049

por el presente ratificamos la solicitud de patente
No. 98.024.289

presentada por EMILIO FERRERO
como agente oficioso ante la Superintendencia de
Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia

el 4 de mayo de 1998
y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the patent application
No. 98.024.289

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO
before the Superintendency of Industry and
Commerce
in Bogotá, Colombia

on May 4, 1998
and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

A la vuelta →

Over →

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

244
150

unfair competition, protection to, the consumer, oppositions, observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me(us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. LUNDBECK A/S

Signature *John Meidahl Petersen*
Patent Department

Firma

NOTE TO GRANTORS: Consular legalization is necessary with consular certificate as to legal present existence of the companies, the actual exercise of their company purposes and that the representative (s) who grant this document is (are) empowered to do so. To this effect please present to the Consul the appropriate documentation.

LEGALIZATION

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

151 150

positions of
nullity
al writ
the
nd
of

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

John Meidahl Petersen,

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

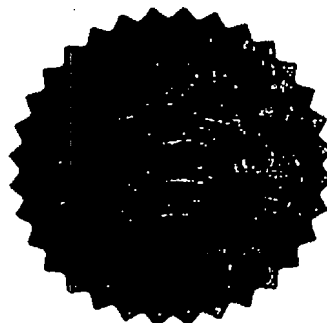
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhagen, a 11 de Junio de 1998.


Ilse Greby
notario público



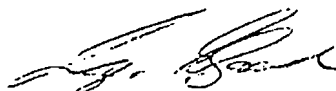
Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.


JENS MØLLER



152

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
PIA SØDEQUIST
CORRECTLY CERTIFIED.
CONFIRMED 18 MAI 1998
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.
E. A.

INGER ELGAARD

153

CONSULADO DE COLOMBIA

No 34-98

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

C E R T I F I C A :

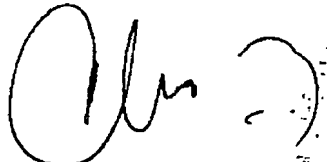
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL - 1 PM 12:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051247

C. A. Morales
COPATIBLA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

153
154

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 130798 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

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

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

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, ratifica la Solicitud de Patente N° 98.024.289 presentada por el doctor EMILIO FERRERO y mediante el cual otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

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

Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

*La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que*

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

N° 34-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051247. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

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

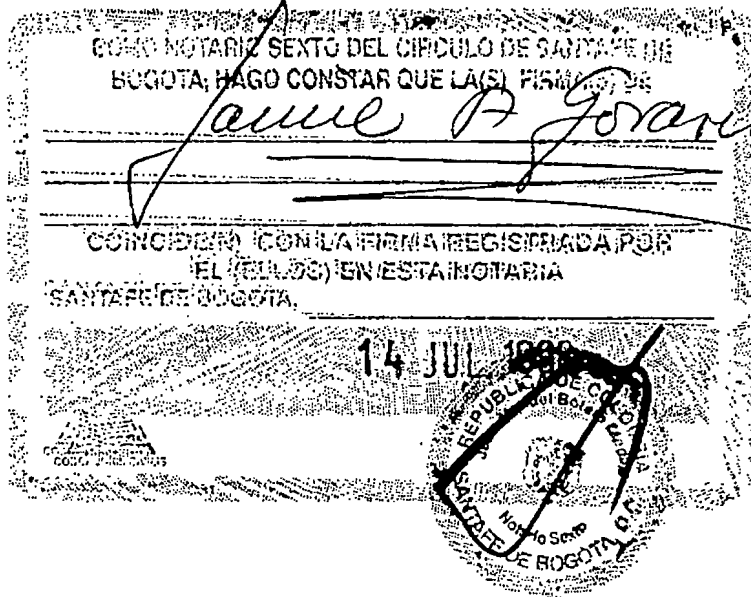
Santafé de Bogotá, D.C., julio 13 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 20

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
051247
CUAFIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
58 JUL 14 PM 2:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



EXCELENCIA
SEÑOR
GOBIERNO DE BOGOTÁ

1988

SEÑOR
GOBIERNO DE BOGOTÁ
SEÑOR

SEÑOR

SEÑOR

157

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

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

Luz Clemencia Quintero de Ruz



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

158

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0022257
		Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 07:06:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871905	05/03/2013	19.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159479- -00007-0000

Fecha: 2013-03-12 17:09:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 158 159

0010:03003-841-126-7

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

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

Marzo 6 de 2013 - 07:06:38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

159

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0024674
		Bogotá D.C., Marzo 12 de 2013 - 12:13:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	19237	27/02/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19238	27/02/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	20099	27/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	20100	27/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22255	06/03/2013		190.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	240.000.00
			\$240.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159479- -00007-0000

Fecha: 2013-03-12 17:09:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 158 159

0010 : 03003- 841-26-7.