

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 14-228522- -00000-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

SOLICIT
PATENTE DE IN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-169779- -00009-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 112

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

DERIVADOS DE BICICLO[3,2,1]OCTILAMIDA Y SUS USOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

NEUCHATEL SUIZA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 DE USAQUEN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



No. 14-228522- -00000-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

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
Suiza	Quai Jeanrenaud 3, CH-2000 Neuchâtel, Suiza	Neuchâtel
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 : 13.169.779

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente_____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 14-108305 Fecha 2014/10/10

Comprobante de Pago No 14-108293 Fecha 2014/10/10

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$155.000

☒ 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

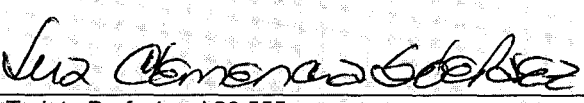
7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquéen

Firma



Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.169.779 .. 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. 6700 notificado por fijación en lista del 23 de junio de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 17 de julio de 2014 y la prioridad que allí se reivindica el 22 de diciembre de 2010.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.169.779

DERIVADOS DE BICICLO[3,2,1]OCTILAMIDA Y SUS USOS

Campo de la invención

La presente invención proporciona derivados de biciclo[3,2,1]octilamida, así como composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento usando dichos derivados.

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a derivados de biciclo[3,2,1]octilamida, que actúan como moduladores alostéricos del receptor 5 de glutamato metabotrópico (receptores de mGlu5 o mGluR5), así como composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que utilizan estos compuestos.

El glutamato es el mayor neurotransmisor de excitación en el sistema nervioso central de los mamíferos. Un medio de modulación de la neurotransmisión del glutamate es a través de receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs); siendo otro medio los receptores ionotrópicos. En la actualidad, se han clonado y clasificado ocho mGluRs en tres grupos sobre la base de la homología de secuencia, la vía de transducción de señales preferida y la farmacología. El grupo I de mGluRs incluye los receptores de mGluR1 y mGluR5, mientras que el grupo II comprende receptores de mGluR2 y mGluR3 y el grupo III comprende receptores de mGlu4, 6, 7 y 8.

Los receptores de mGlu tienen un papel esencial en las funciones cerebrales normales, así como en los trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuromusculares. Los receptores de mGlu5 están ubicados primariamente de forma pos-sináptica y se expresan mucho en las regiones límbicas del cerebro. Los receptores de mGlu5 también se expresan en el tálamo, la médula espinal y los sistemas nerviosos vagales, así como periféricamente en la piel sobre las terminaciones nerviosas y las fibras C.

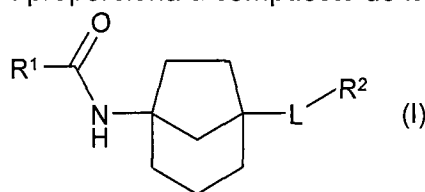
Se mostró que los ligandos con los receptores de mGlu5 son prometedores en los trastornos del sistema nervioso periférico y central. Ver, por ejemplo, G. Jaeschke *et al.*, "mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic potential", *Expert Opin. Ther. Patents*, **2008**, 18, 2: 123–142. Incluso cierta promesa de que los análogos del glutamato dirigidos al sitio de unión ortostérico pueden estar limitados por la baja penetración en el cerebro y una insuficiente selectividad con respecto a los diferentes subtipos de mGluRs. Los agonistas sintéticos pueden llevar a una estimulación continua del receptor dado que son

diseñados con frecuencia para ser metabólicamente estables. Esta estimulación continua no es necesariamente deseable, debido a los ítems de desensibilización potencial de los receptores. Además, respecto de la ocupación del receptor, los antagonistas de síntesis pueden llevar a un bloqueo prolongado de la función receptora, que puede no ser compatible con la cinética de la patología de un trastorno del sistema nervioso central.

Sin embargo, una acción más selectiva y controlada de “sintonización fina” sobre el receptor de mGlu5 es viable de través de una 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 un ligando modulador con un sitio en un receptor que es diferente del sustrato ortostérico primario o el sitio de unión del ligando. Este proceso de unión del ligando da como resultado cambios conformacionales, que pueden influir profundamente en la función de la proteína (por ejemplo, receptores acoplados con la proteína G tales como mGluRs, incluso mGluR5). Los ligandos nuevos de mGluR5 que modulan alostéricamente el receptor de mGlu5 pueden mejorar la ventana terapéutica de los agentes del sistema nervioso central y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La presente invención se refiere a estos y otros fines importantes.

Síntesis de la invención

La presente invención proporciona a compuesto de la fórmula (I):



en donde:

L es -NHCO- o -CONH- ; y

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que está opcionalmente mono-, di- o trisustituido, de modo independiente, con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclil- R^3 , -NHR^3 , -N(alquil)R^3 , -C(O)NHR^3 , -C(O)N(alquil)R^3 , -NHC(O)R^3 , -N(alquil)C(O)R^3 , -OH u -OR^3 ,

en donde:

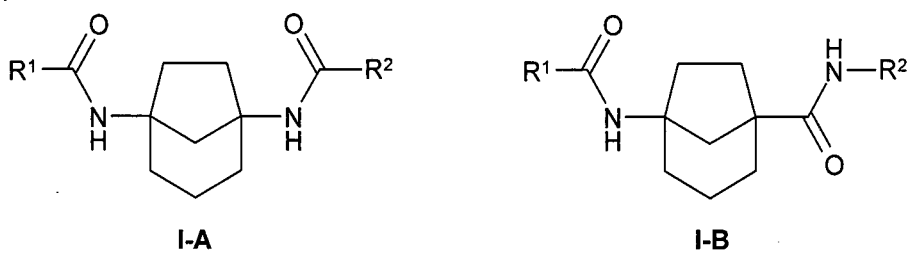
R^3 Es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_3), $-N$ (alquilo C_1-C_3)₂, alquil C_1-C_3 -heterociclilo, alquil C_1-C_3 -carbamato, $-C(O)NH$ (alquilo C_1-C_3), $-C(O)N$ (alquilo C_1-C_3)₂, $-NHC(O)-$ alquilo C_1-C_3 , $-N$ (alquilo C_1-C_3)- $C(O)-$ alquilo C_1-C_3 , OH u $-O-$ alquilo C_1-C_6 ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que lo necesita, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. En algunas formas de realización del método, se trata un síntoma de la enfermedad o trastorno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de biciclo[3,2,1]octilamida. La presente invención comprende un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B):



en donde:

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente, alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, que está opcionalmente mono-, di- o trisustituido, de modo independiente, con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilil- R^3 , $-NHR^3$, $-N$ (alquil) R^3 , $-C(O)NHR^3$, $-C(O)N$ (alquil) R^3 , $-NHC(O)R^3$, $-N$ (alquil) $C(O)R^3$, $-OH$ u $-OR^3$, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con halógeno, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, alquil C_1-C_3 -heterociclilo, alquil C_1-C_3 -carbamato, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$, $-NHC(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-C(O)-\text{alquilo } C_1-C_3$, OH u $-O-\text{alquilo } C_1-C_6$; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término “alquilo”, empleado solo o como parte de un grupo, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el resto de alquilo contiene 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 átomos de carbono. Cuando el término “alquilo” aparece aquí sin un rango de átomo de carbono, implica un rango de C_1-C_8 . Los ejemplos de restos de alquilo hidrocarbonado saturado incluyen, pero sin limitación, 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 en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como $-O-\text{alquilo}$, donde “alquilo” es como se definió previamente en la presente. Los ejemplos de restos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi y homólogos, isómeros, y similares. El alcoxi también se refiere a restos de $-O-\text{alquilo}$ donde el grupo alquilo está sustituido con hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida, y similares, incluyendo, sin limitación, $-O\text{alquil } C_1-C_4-OH$, $-O\text{alquil } C_1-C_4-OCH_3$, $-O\text{alquil } C_1-C_4-NHCH_3$, $-O\text{alquil } C_1-C_4-N(CH_3)_2$, $-O\text{alquil } C_1-C_4-CONHCH_3$, $-O\text{alquil } C_1-C_4-CON(CH_3)_2$, $-O\text{alquil } C_1-C_4-NHCOCH_3$ y $-O\text{alquil } C_1-C_4-N(CH_3)COCH_3$.

Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como un grupo alquilo ciclado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, donde “alquilo” es como se define en la presente. Los ejemplos de restos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, el término “cetocicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra

cosa, como un cicloalquilo que tiene un radical ceto unido, donde "cicloalquilo" es como se define en la presente. Los ejemplos incluyen ciclopentanona o ciclohexanona.

Los términos "halo" o "halógeno", empleado solo o en combinación con otros términos, se definen en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, que puede ser un anillo simple (monocíclico) o anillos múltiples (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos, policíclicos) fusionados o unidos de forma covalente. Cualquier posición del anillo apropiada del resto de arilo se puede unir covalentemente con la estructura química definida. Los ejemplos de restos de arilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. Un grupo arilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido tal como se describe en la presente.

El término "heteroarilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como un anillo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico (fusionados o unidos de forma covalente) que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo comprende hasta 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 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 no estar sustituido o puede estar sustituido tal como se describe en la presente.

El término "heterociclilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como un grupo univalente formado por eliminación 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 en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como grupos de la fórmula -C(O)-

alquilo, donde el alquilo es tal como se describió previamente en la presente; es decir, un alquilcarbonilo, tales como formilo, acetilo, y similares.

El término “aminoalquilo” empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como alquil-amino, donde el término “alquilo” es como se definió previamente en la presente y el término “amino” es -NH_2 , -NH- o -N< . Los ejemplos no limitativos incluyen $\text{-CH}_3\text{NH-}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$.

El término “alquilamino” empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente, a menos que se establezca otra cosa, como amino-alquilo, donde el término “alquilo” es como se definió previamente en la presente y el término “amino” es -NH_2 , -NH- o -N< . Los ejemplos no limitativos incluyen -NHCH_3 y $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$.

En algunas formas de realización de la invención, R^1 y R^2 son ambos arilo. En algunas formas de realización, R^1 y R^2 son ambos heteroarilo. En algunas formas de realización, R^1 es arilo y R^2 es heteroarilo. En algunas formas de realización, ya sea R^1 o R^2 es heteroarilo. En algunas formas de realización, ya sea R^1 o R^2 es arilo.

En algunas formas de realización de la invención, al menos un arilo es fenilo. En algunas formas de realización, al 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 formas de realización, ambos arilos son fenilo. En algunas formas de realización, ambos heteroarilos están seleccionados de un grupo que consiste en al menos un heteroarilo que es 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, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo o tiofenilo.

En algunas formas de realización, el heteroarilo es piridinilo y el piridinilo es mono-, di- o trisustituido tal como se definió previamente. En algunas de tales formas de realización, las mono-, di- o trisustituciones son, de modo independiente, heteroarilo,

heterociclilo, heterocicliil- R^3 , $-NHR^3$, $-N(\text{alquil})R^3$, en donde R^3 es como se definió previamente.

En algunas formas de realización de la invención, R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo. En algunas formas de realización, R^1 o R^2 es cicloalquilo. En algunas formas de realización, al menos un cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo o ciclopropilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo también está sustituido más allá de la trisustitución previamente definida, es decir, el cicloalquilo está sustituido más de tres veces tal como se describió previamente; por ejemplo, el cicloalquilo está tetrasustituido con flúor.

En algunas formas de realización de la invención, al menos un cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido tal como se describió previamente. En algunas de tales formas de realización, los 1, 2 ó 3 sustituyentes están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, fluoro, furanilo y tiofenilo.

En algunas formas de realización, los mono-, di- o trisustituyentes están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, fluoro, $-C(O)NHCH_3$, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención es un compuesto revelado en la sección experimental de abajo. En algunas formas de realización, el compuesto es uno de la Tabla 1 o la Tabla 2 de abajo.

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

Una composición de la presente invención se puede adaptar a cualquier modo de administración, tales como oral (incluso sublingual), por medio de implantes, parental (incluso inyecciones intravenosa, intraperitoneal, intraarticular y subcutánea), rectal, intranasal, tópica, ocular (por medio de gotas oftálmicas), vaginal y transdérmica.

Un compuesto de la presente invención se puede usar 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, 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 bencensulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido pamoico y ácido para-toluensulfónico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio o con bases orgánicas, incluyendo sales de amonio cuaternario. Otros ejemplos no limitativos de sales por adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen los enumerados 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].

También se puede usar un compuesto de la presente invención en forma de un éster, carbamato y otra forma profarmacológica convencional, que generalmente será un derivado funcional del compuesto que se convierte con facilidad en el resto activo *in vivo*. También están incluidos metabolitos de un compuesto de la presente invención definido como especies activas producidas después de la introducción del compuesto en un sistema biológico.

Cuando un compuesto de la presente invención se emplea tal como se describió con anterioridad, se puede combinar con uno o varios excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solventes, diluyentes, y similares. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente en tales formas como comprimidos, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, formulaciones de liberación en el tiempo y formulaciones de liberación sostenida), píldoras, tabletas, aerosoles, polvos dispersables, gránulos, soluciones, suspensiones (con, por ejemplo, un agente de suspensión, por ejemplo, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5% de agente de suspensión), jarabes (que contienen, por ejemplo, azúcar o un sustituto del azúcar tales como aspartamo, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50% de azúcar o sustituto del azúcar), elixires, y similares o parenteralmente en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles que contienen, por ejemplo, de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Estas preparaciones pueden contener, por

ejemplo, de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 90% de ingrediente activo en combinación con el portador, más habitualmente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60% en peso. La dosis efectiva de un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención y un profármaco o su metabolito) empleado puede variar según el compuesto particular, sal, profármaco o metabolito usado, el modo de administración, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente y la gravedad de la enfermedad, trastorno, condición y/o sistema en tratamiento. La selección de la administración apropiada y la forma de dosificación para un mamífero individual serán obvias para los expertos en el arte. Estas determinaciones son rutinarias para un facultativo, veterinario o médico con conocimientos ordinarios en el arte (ver, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Anthony Fauci *et al.* (eds.) 14th ed. New York: McGraw Hill (1998)). Además, el régimen posológico se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas a diario o la dosis se puede reducir proporcionalmente según lo indicado por las necesidades de la situación terapéutica.

Los portadores sólidos, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, portadores líquidos, por ejemplo, agua estéril, polietilenglicoles, glicerol, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite de maíz, de maní y de sésamo, se pueden emplear porque son apropiados por la naturaleza del ingrediente activo y la forma particular de administración deseada. Los adyuvantes empleados usualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas se pueden incluir ventajosamente. Los ejemplos no limitativos de adyuvantes incluyen agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes conservantes y antioxidantes, tales como vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Un compuesto activo también se puede administrar parenteral o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de compuesto activo como una base libre, compuesto neutro o sal farmacológicamente aceptable se puede preparar en agua mezclada apropiadamente con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas en aceite. Estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos en condiciones de almacenamiento y uso ordinarias.

Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable o infusión incluyen soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles o de infusión. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una inyectabilidad e infusión simples. Debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol y poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas apropiadas y aceite vegetal.

Por otra parte, los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o transdérmica usando vehículos apropiados para el suministro intranasal o transdérmico conocido por los expertos en el arte. La administración transdérmica incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y capas internas de los pasajes orgánicos que incluyen tejidos epiteliales y mucosales, usando sistemas portadores tales como lociones, cremas, espumas, pastas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales). Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas de tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas compuestas por polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico con ingrediente activo también pueden ser apropiadas. Se puede usar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo como una membrana semipermeable que cubre el reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin un portador o una matriz con el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura. Cuando se usa un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será continua más que una dosis diaria única o dividida.

También se puede administrar un compuesto de la presente invención en forma de un sistema de suministro de liposomas donde la bicapa lipídica liposomal se forma a partir de una variedad de fosfolípidos. Un compuesto de la presente invención también se puede suministrar con el uso de un portador como anticuerpos monoclonales a los que se acopla el compuesto. Otros portadores a los que también se puede acoplar un compuesto

de la presente invención son un polímero soluble o un polímero biodegradable de utilidad para lograr una liberación controlada de un ingrediente activo.

Los expertos en la técnica entienden que algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o varios centros asimétricos y, así, producen enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros que incluyen diastereómeros individuales y resueltos, estereoisómeros enantioméricamente puros, así como racematos y todas las demás variaciones de estereoisómeros y mezclas y sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen la actividad indicada. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura por medio de procedimientos habituales conocidos por los expertos en el arte e incluyen, pero sin limitación, separaciones por cromatografía quiral, formación de sales diastereoméricas, resolución cinética y síntesis asimétricas. También se entiende que esta invención comprende todos los posibles regioisómeros, isómeros endo-exo y sus mezclas, que poseen la actividad indicada. Estos isómeros se pueden obtener en forma pura por medio de procedimientos habituales conocidos por los expertos en el arte e incluyen, pero sin limitación, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de alto rendimiento. Los expertos en el arte entienden que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser quirales debido a la rotación impedida y producen atropisómeros que se pueden resolver y obtener en forma pura por medio de procedimientos habituales conocidos por los expertos en el arte. También se entiende por los expertos en el arte que algunos de los compuestos de la presente invención incluyen isómeros estructurales, incluyendo tautómeros.

También están incluidos en esta invención todos los polimorfos e hidratos de los compuestos de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es un uso o un método de uso de los compuestos de la invención. Se ha de entender que la invención incluye todo uso simultáneo, secuencial o separado de cualquier combinación de los compuestos de la invención con cualquier composición farmacéutica de utilidad en los métodos descritos en la presente.

En algunas formas de realización, el uso o método incluye la administración de una cantidad efectiva de una combinación de dos o más de los compuestos descritos en

la presente o sus sales. Se entiende específicamente que las frases "combinación de dos o más de los compuestos descritos en la presente o sus sales" o "al menos un compuesto tal como se describe en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables" o similar fraseo que describen compuestos específicos incluye la administración de tales compuestos en cualquier proporción y combinación de formas de sales, neutra o de bases libres; es decir, incluye la administración de tales compuestos cada uno en la forma básica, en la forma neutra o en la forma salina o una o varias en la forma de base y uno o varios en la forma neutra o uno o varios en la forma de base y uno o varios en la forma salina o uno o varios en la forma neutra y uno o varios en la forma salina, en cualquier proporción de los compuestos neutros y/o básicos y/o sales.

Tal como se usa en la presente, la frase "cantidad efectiva" cuando se aplica a un compuesto de la invención, pretende denotar una cantidad suficiente para causar un efecto biológico deseado. La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" cuando se aplica a un compuesto de la invención pretende denotar una cantidad del compuesto que es suficiente para mejorar, paliar, estabilizar, revertir, lentificar o demorar la progresión de un trastorno o estado patológico o de un síntoma del trastorno o enfermedad. En algunas formas de realización, el método de la presente invención proporciona la administración de combinaciones de compuestos. En tales instancias, la "cantidad efectiva" es la cantidad de la combinación suficiente para causar el efecto biológico deseado.

El término "tratamiento" o "tratar" tal como se usa en la presente significa curar, mejorar o revertir el progreso de una enfermedad o trastorno o mejora o reversión de uno o varios síntomas o efectos colaterales de tal enfermedad o trastorno. "Tratamiento" o "tratar", tal como se usa en la presente, también implica inhibir o bloquear, como retardar, detener, restringir, impedir u obstruir el progreso de un sistema, condición o estado de una enfermedad o trastorno. A los fines de esta invención, "tratamiento" o "tratar" también significa un enfoque a la obtención de resultados beneficiosos o clínicos deseados, donde "resultados beneficiosos o clínicos deseados" incluyen, sin limitación, alivio de un síntoma, reducción de la extensión de un trastorno o enfermedad, estado de la enfermedad o el trastorno estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o lentificación de un estado patológico o del trastorno, mejora o paliación de una enfermedad o trastorno y remisión de una enfermedad o trastorno, ya sea parcial o total, detectable o no detectable.

El término “prevenir” o “prevención” tal como se usa en la presente significa mantener lejos de que suceda o exista. El término “administración” tal como se usa en la presente se refiere ya sea a la administración directa de un compuesto de la presente invención o la administración de un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad efectiva del compuesto dentro de un mamífero.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que lo necesita, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la fórmula (I), incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno.

Un compuesto de la fórmula (I) puede modular alostéricamente el receptor de mGlu5. Un modulador alostérico que mejora o potencia la afinidad de un ligando ortostérico para el receptor de mGluR5 y/o mejora o potencia una eficacia de un agonista ortostérico es un mejorador (o potenciador) alostérico 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 de mGluR5 y/o reduce o disminuye una eficacia del agonista ortostérico es un antagonista (o inhibidor) alostérico o un modulador alostérico negativo (NAM). *Id.*

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

En algunas formas de realización del método o el uso de la invención, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno cognitivo o neurodegenerativo. En algunas de esas formas de realización, la enfermedad o trastorno cognitivo o neurodegenerativo está seleccionado de un grupo que consiste en un trastorno del humor, una ansiedad, una esquizofrenia (incluyendo trastornos esquizoafectivos), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis

múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld–Jakob, una neurodegeneración inducida por trauma, encefalopatía inducida por sida, encefalopatía relacionada con otra infección (es decir, una encefalopatía inducida no por sida), síndrome X frágil, un trastorno del espectro autista y una combinación de ellos.

Tal como se usa en la presente, la frase “trastorno del humor” se refiere a cualquiera de los diversos trastornos psicológicos caracterizados por anormalidades del estado emocional, tales como, sin limitación, trastornos bipolares, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos del humor debidos a una condición médica general, trastornos del humor no especificados de otra manera y trastornos del humor inducidos por sustancia; y como se caracterizan por *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM–IV)* (American Psychiatric Association: Arlington, VA, 1994).

Tal como se usa en la presente, la frase “trastorno del espectro autista” (ASD) se refiere a un trastorno que causa una alteración severa y pervasiva en el pensamiento, las sensaciones, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, que a menudo se diagnostica primero en la niñez temprana y varía de una forma severa, denominada trastorno autístico (autismo “clásico”), pasando por un trastorno del desarrollo pervasivo no especificado de otro modo (PDD–NOS), hasta una forma mucho más suave, el síndrome Asperger. La frase, tal como se usa en la presente, también incluye el síndrome de Rett y el trastorno desintegrativo en la niñez y, tal como se usa en la presente, es sinónima con la frase “trastornos del desarrollo pervasivo” (PDDs).

En algunas de estas formas de realización, el trastorno del humor es una depresión (es decir, un trastorno depresivo). En algunas de tales formas de realización, la depresión está seleccionada del grupo que consiste en depresión atípica, depresión bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena (es decir, depresión aguda sin causa obvia), depresión involucional (es decir, depresión que se produce en la vida media o en la ancianidad), depresión reactiva (es decir, depresión causada por un episodio de vida traumático obvio), depresión posparto, depresión primaria (es decir, depresión que no tiene una causa física o psicológica obvia como una enfermedad o trastorno médico), depresión psicótica y depresión secundaria (es decir, depresión que

parece estar causada por alguna condición subyacente como otra enfermedad o trastorno médico).

En algunas de tales formas de realización, la enfermedad o el trastorno de ansiedad está seleccionado del un grupo que comprende trastorno de ansiedad generalizado, ansiedad con pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad de rendimiento, trastorno de estrés postraumático, reacción por estrés agudo, un trastorno de ajuste, un trastorno hipocondríaco, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, una fobia específica, trastorno de ansiedad debido a una condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancia, ansiedad inducida por privación del alcohol y una combinación de ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es una enfermedad o trastorno de ataque. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno de ataque está seleccionado del grupo que consiste en una convulsión, epilepsia, estado epiléptico y una combinación de ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es una enfermedad o trastorno de dolor seleccionado del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor por migraña. En algunas formas de realización, el dolor neuropático o dolor o trastorno por 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 ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central del método o uso que comprende un compuesto de la invención es una enfermedad o trastorno de estado de hiperexcitación neuronal. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno de hiperexcitación neuronal es un estado de hiperexcitación neuronal en privación de medicamentos, un estado de hiperexcitación neuronal en intoxicación o una de sus combinaciones.

En algunas formas de realización del método o uso que comprende un compuesto de la invención, se trata al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno cognitivo neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es una depresión. En algunas de tales formas de realización, el al menos un síntoma de la depresión es sentimientos deprimidos, humor depresivos, pérdida de interés o placer en algunas o todas las actividades, cambios en el apetito, cambios de peso, cambios en los patrones del sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, reducida capacidad de pensar, concentración o decisión, sensación de desesperanza o inutilidad, agitación o retraso psicomotores, autorreproche, culpa inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos para cometer suicidio o una combinación de ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es una ansiedad. En algunas de tales formas de realización, el al menos un síntoma de ansiedad es aprehensión, miedo, temblor, dolores musculares, insomnio, molestias abdominales, mareos, irritabilidad, pensamientos persistentes, recurrentes, compulsiones, palpitaciones cardíacas, dolor de pecho, discomfort en el pecho, sudoración, sensaciones de hormigueo, sensación de asfixia, miedo de perder el control, flashbacks, pesadillas, pensamientos intrusivos, recolecciones intrusivas, comportamientos de evitación, embotamiento emocional, una incapacidad para dormir, sensaciones de ansiedad, respuesta de sobresaltos hiperactiva, hipervigilancia, arrebatos de ira, debilidad, rubor, sudoración profusa o una combinación de ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esquizofrenia. En algunas de tales formas de realización, el al menos un síntoma de esquizofrenia es un síntoma positivo seleccionado del grupo que consiste en alucinación, delusión, paranoia y una combinación de ellos. En algunas de tales formas de realización, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma negativo seleccionado del grupo que consiste en deprivación social, poca afectividad, anhedonia, menor motivación y una combinación de ellos. En algunas de tales formas de realización, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma

cognitivo seleccionado del grupo que consiste en déficit severo de la atención, déficit severo en la denominación de objetos, déficit severo en la memoria de trabajo, déficit severo en almacenamiento de memoria a largo plazo, déficit severo en el funcionamiento ejecutivo, una lentificación en el procesamiento de información, una lentificación de la actividad neural, depresión a largo plazo y una combinación de ellos.

En algunas formas de realización del método o uso que comprende un compuesto de la invención, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es la enfermedad de Parkinson. En algunas de tales formas de realización, el al menos un síntoma de la enfermedad de Parkinson es disquinesia inducida por levodopa, bajo equilibrio, forma de andar parkinsoniana, bradiquinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, dolor, demencia, confusión, un trastorno del sueño, constipación, un problema cutáneo, depresión, miedo, ansiedad, dificultad con la memoria, pensamiento retardado, disfunción sexual, problema urinario, fatiga, dolores, pérdida de energía o una combinación de ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es enfermedad de Alzheimer. En algunas de tales formas de realización, el al menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer es la alteración en la memoria, alteración de la atención, alteración en el juicio, alteración en la toma de decisiones, alteración en la orientación respecto de los ambientes físicos, alteración del lenguaje, alteración de las actividades dependientes de la velocidad, alteración del razonamiento abstracto, alteración de las habilidades visuoespaciales, alteración del funcionamiento ejecutivo, alteración de los trastornos del comportamiento, desinterés y pasividad, apatía, vestimenta inapropiada, poco autocuidado, agitación, accesos violentos, agresión, depresión, ansiedad, alucinación, delusión, cambio de la personalidad, cambio de humor, demencia o una combinación de ellos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esclerosis múltiple. En algunas de tales formas de realización, el al menos un síntoma de esclerosis múltiple es visión nublada por neuritis óptica, dolor ocular, pérdida de la visión en color, ceguera, diplopía, visión doble, nistagmo, movimientos oculares espasmódicos, dismetría ocular, movimientos oculares constantes insuficientes o en demasía, oftalmoplegia internuclear, nistagmo, diplopía,

movimiento y fosfenos del sonido, diplopía, defecto aferente de las pupilas, paresia motriz, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, cuadraparesis plegia, paraplegia, hemiplegia, tetraplegia, cuadriplegia, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clono, mioclono, mioquimia, síndrome de piernas inquietas, reflejos disfuncionales de pie caído (MRS, de Babinsky, Hoffman, Chaddock), parestesia, anestesia, neuralgia, dolor neuropático, dolor neurogénico, l'hermitte's, disfunción propioceptiva, neuralgia del trigémino, ataxia, tremor de intención, dismetria, ataxia vestibular, vértigo, ataxia del lenguaje, distonía, disdiadocoquinesia, micción frecuente, espasticidad vesical, vejiga flácida, disinergia de los esfínteres detrusores, disfunción eréctil, anorgasmia, eyaculación retrógrada, frigidez, constipación, urgencia fecal, depresión, disfunción cognitiva, demencia, cambios de humor, labilidad emocional, euforia, síndrome bipolar, ansiedad, afasia, disfasia, fatiga, síntoma de Uhthoff, reflujo gastroesofágico, un trastorno del sueño o una combinación de ellos.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de reflujo gastroesofágico, que la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que lo necesita. La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de reflujo gastroesofágico. La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento de reflujo gastroesofágico.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de dependencia del alcohol, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que lo necesita. La presente invención también proporciona un uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia del alcohol. La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

En algunas formas de realización, 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 formas de realización, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es como se describió previamente en la presente.

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

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

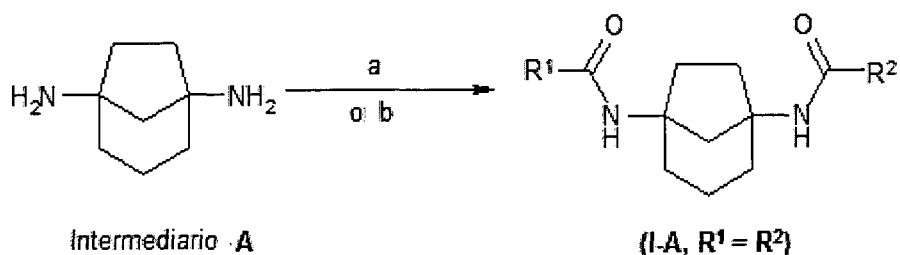
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, sin limitación, de acuerdo con uno de los métodos generales destacados más abajo. Por ejemplo, los esquemas 1-9 que siguen pretenden ser una ilustración de algunas formas de realización de la invención y ninguna limitación de la presente invención está implica por ellos.

Lo siguiente define acrónimos tal como se usa en la presente, a menos que se especifique otra cosa en una instancia particular.

BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, CAS N.º 98327-87-8; BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, CAS N.º 56602-33-6; DCM = diclorometano o cloruro de metileno; DIEA = DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina, CAS N.º 7087-68-5; DMA = *N,N*-dimetilacetamida, CAS N.º 127-19-5; DMC = cloruro de dimetilimidazolinio; DMF = *N,N*-dimetilformamida, CAS N.º 68-12-2; DPPA = difenilfosforilazida, CAS N.º 26386-88-9; EDCI = clorhidrato de *N*-Etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, CAS N.º 93128-40-6; HATU = tetrafluoroborato de 2-(7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, CAS N.º 873798-09-5; HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-Tetrametiluronio, CAS N.º 94790-37-1; NMP = *N*-metil-Pirrolidona, CAS N.º 872-50-4; PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, CAS N.º 128625-52-5; TA o ta = temperatura ambiente; TEA = trietanolamina, CAS N.º 102-71-6; THF = tetrahidrofurano, CAS N.º 109-99-9; y TMSOK = trimetilsilanolato de potasio, CAS N.º 10519-96-7.

Las amidas simétricas de la fórmula (I-A) ($R^1 = R^2$) se pueden preparar por medio del proceso destacado en el esquema 1 usando procedimientos de amidación habituales a partir del intermediario A, donde R^1 es igual a R^2 y R^1 y R^2 son como se definieron previamente en la presente.

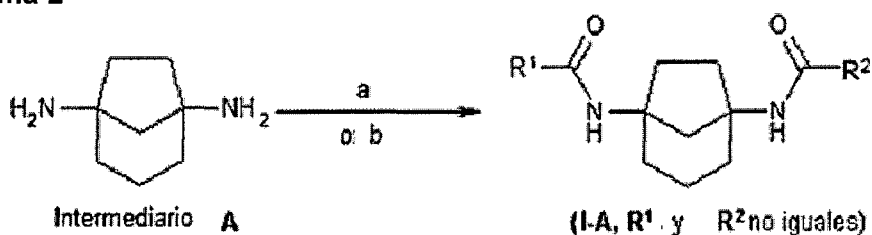
Esquema 1



- a) R¹CO₂H, PyBOP (o BOP o EDCI), DIEA o Et₃N, CH₂Cl₂ (o THF o DMF)
 b) R¹COCl, DIEA o Et₃N, CH₂Cl₂

Las amidas asimétricas de la fórmula (I-A) ($R^1 \neq R^2$) se pueden preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 2. La amidación del intermediario A con una mezcla de R¹COCl y R²COCl o una mezcla de R¹CO₂H y R²CO₂H usando procedimientos de amidación convencionales da como resultado amidas asimétricas de la fórmula (I-A), donde R¹ y R² son como se definieron previamente en la presente.

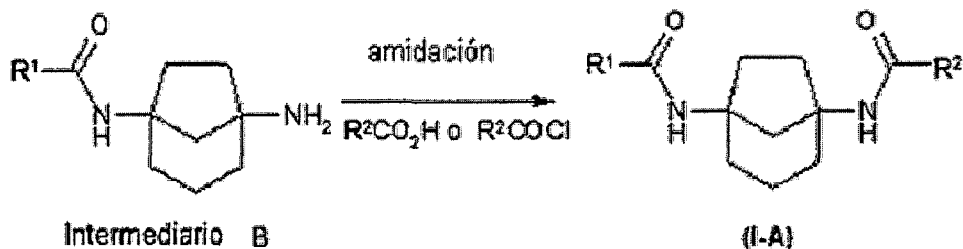
Esquema 2



- a) 1.0 eq. R¹CO₂H, 1.0 eq. R²CO₂H, DIEA, PyBOP (o BOP, DMC, EDCI), CH₂Cl₂
 b) 1.0 eq. R¹COCl, 1.0 eq. R²COCl, DIEA, CH₂Cl₂

Los compuestos de la fórmula (I-A) también se pueden preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 3. La amidación del intermediario B con R²COCl o R²CO₂H usando procedimientos de amidación convencionales da como resultado amidas asimétricas de la fórmula (I-A).

Esquema 3

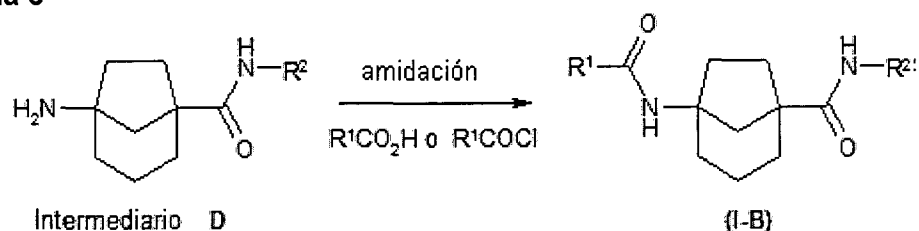


Los compuestos de la fórmula (I-B) se pueden preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 4 ó 5 usando procedimientos de amidación convencionales a partir del intermediario C o D, respectivamente.

Esquema 4

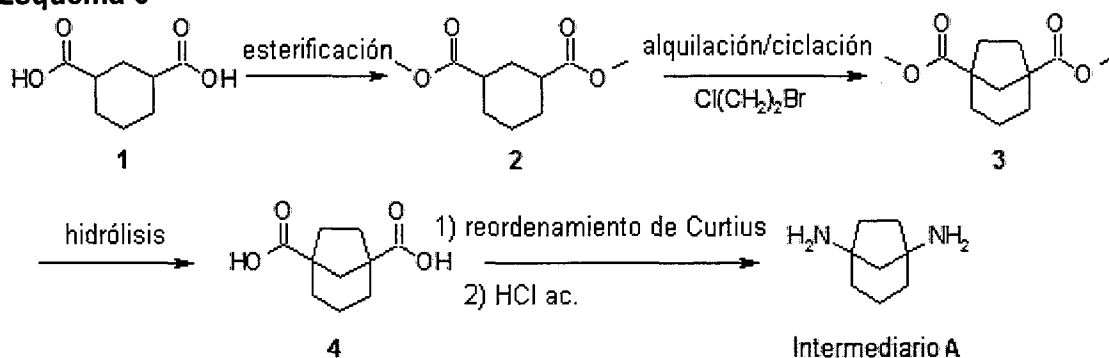


Esquema 5



El Intermediario A se puede preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 6. La esterificación de ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico **1** asequible en comercios tales como en metanol en presencia de clorotrimetilsilano da como resultado el éster **2**. La alquilación del compuesto **2** con 1-bromo-2-cloroetano en presencia de base produce el compuesto bicíclico **3**. La saponificación de **3** en condiciones estándar da el ácido carboxílico **4**, que se convierte en el intermediario de diamina A por medio de un reordenamiento estándar de Curtius, seguido del tratamiento con HCl acuoso (ac.).

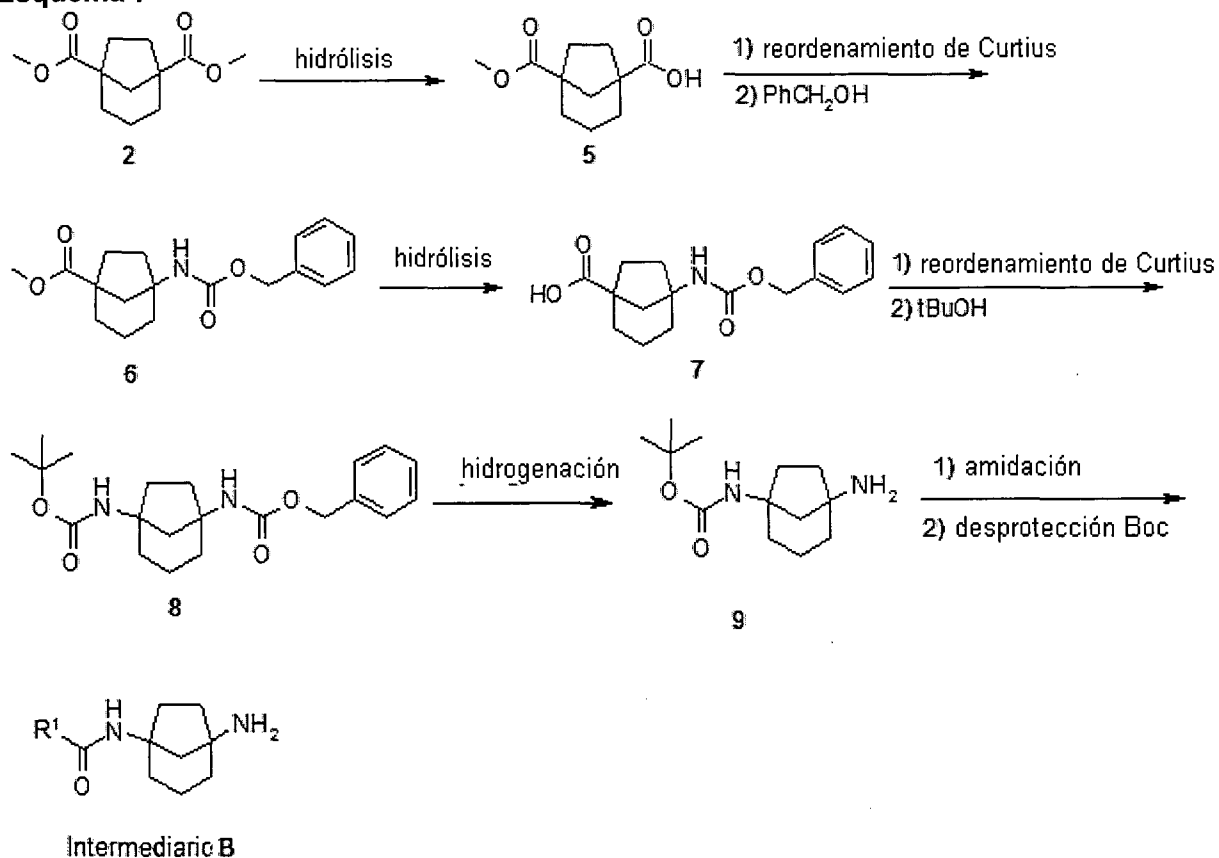
Esquema 6



El Intermediario B se puede preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 7. La monohidrólisis del di-éster **2** por tratamiento con una base como 0,5 eq de

Ba(OH)₂ en metanol da como resultado ácido carboxílico **5**, que se convirtió en carbamato de bencilo **6** por medio de reordenamiento estándar de Curtius, seguido del tratamiento con alcohol bencilico. La saponificación del compuesto **6** en condiciones estándar produce ácido carboxílico **7**, que se convirtió en el compuesto **8** por medio de reordenamiento estándar de Curtius, seguido del tratamiento con alcohol ter-butílico. La eliminación del grupo bencilo en condiciones estándar como hidrogenación da como resultado la amina **9**. La amidación habitual de la amina **9** con R¹CO₂H seguido de la eliminación del grupo protector de BOC (butoxicarbonilo) en condiciones estándar da como resultado el intermediario B.

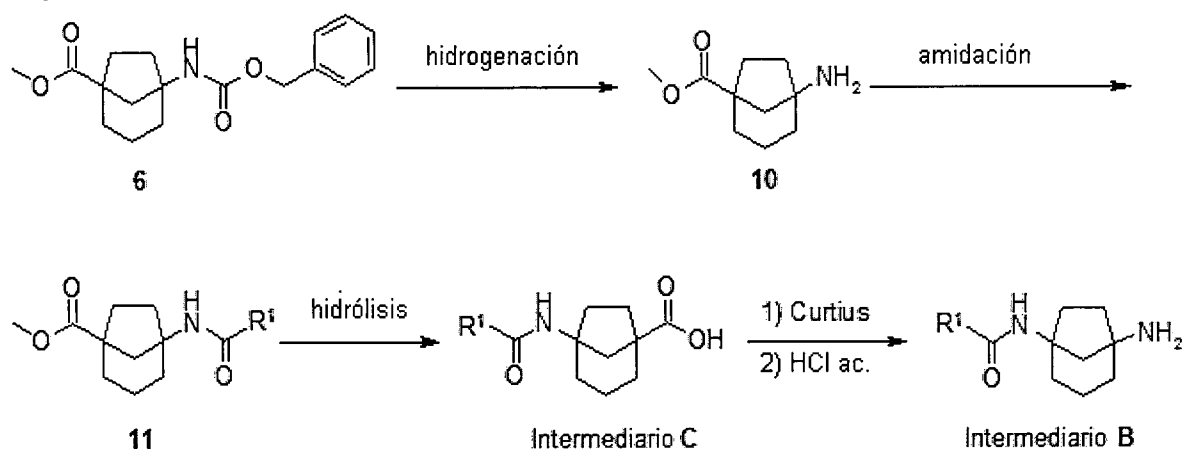
Esquema 7



El Intermediario B y C se puede preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 8. La eliminación del grupo protector de bencilo del compuesto **6** en condiciones estándar como hidrogenación da como resultado la amina **10**. La amidación convencional de **10** con R¹CO₂H o R¹COCl da como resultado la amida **11**. La saponificación del compuesto **11** en condiciones estándar produce el intermediario C, que, después del

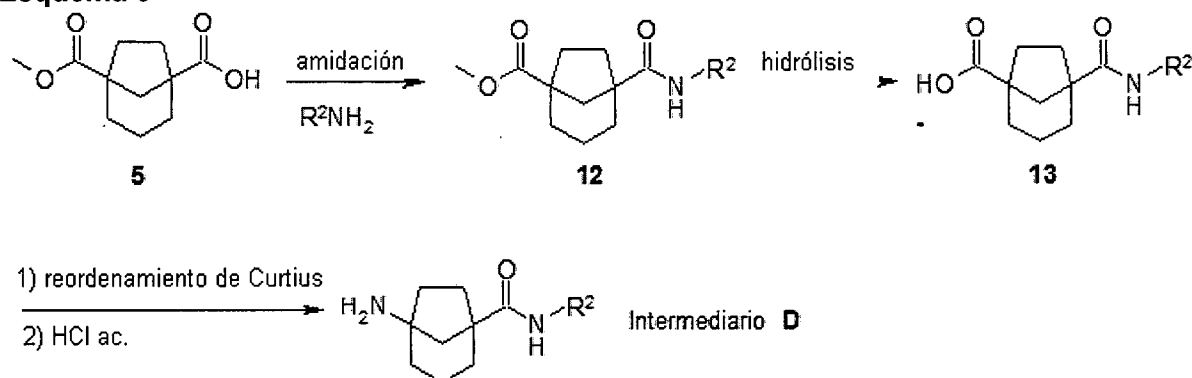
reordenamiento de Curtius seguido del tratamiento con HCl acuoso, da como resultado el intermediario B.

Esquema 8



El Intermediario D se puede preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 9. La amidación del compuesto 5 y R²NH₂ usando condiciones convencionales da como resultado el compuesto 12. La saponificación del éster 12 en condiciones estándar da como resultado del ácido carboxílico 13, quem después del reordenamiento de Curtius estándar seguido del tratamiento de HCl acuoso, da como resultado el intermediario D.

Esquema 9



SECCIÓN EXPERIMENTAL

1. Métodos generales

A menos que se establezca específicamente otra cosa, los procedimientos experimentales se llevaron a cabo en las siguientes condiciones. Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (de aproximadamente 18 °C a

aproximadamente 25 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno. La evaporación del solvente se llevó a cabo usando un evaporador rotativo a presión reducida o en un sistema de evaporación de solventes de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., Gardiner, NY, Estados Unidos). El curso de la reacción fue seguido de cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC-MS) y los tiempos de reacción se dan sólo con fines ilustrativos. La cromatografía de gel de sílice se llevó a cabo en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE, Estados Unidos) con cartucho de gel de sílice preempaquetado o preformado en Merck gel de sílice 60 (malla 230-400). La estructura y pureza de todos los productos finales se aseguró por al menos uno de los siguientes métodos analíticos: resonancia magnética nuclear (RMN) y LC-MS. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance™ 300 (Bruker BioSpin Corp., Billerica, MA, Estados Unidos) o un espectrómetro Varian UNITY INOVA® 400 (Varian, Inc., Palo Alto, CA, Estados Unidos) o Bruker AVANCE III 500MHz UltraShield-Plus™ Digital RMN usando el solvente indicado. El desplazamiento químico (δ) se da en partes por millón (ppm) respecto de tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertz (Hz) y las abreviaturas convencionales usadas para la forma de la señal son: s = singulete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; br = amplio; etc. A menos que se establezca otra cosa, los espectros de masa se obtuvieron usando ionización por electronebulización (ESMS) a través de un sistema Micromass® Platform II o un sistema Quattro micro™ (ambos de Waters Corp., Milford, MA, Estados Unidos) o un sistema 1200RRLC/6140 SQ (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, Estados Unidos) y se informa (M+H)⁺.

Preparación de los intermediarios de la invención

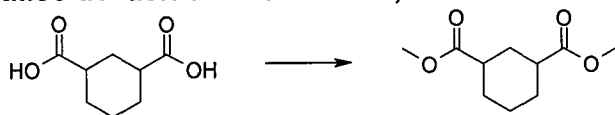
A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida y reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) y sus subsidiarios y se usaron sin ulterior purificación.

Intermediario 1: diclorhidrato de biciclo[3,2,1]octan-1,5-diamina



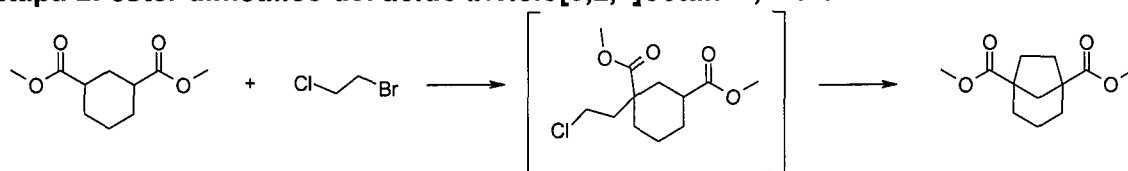
El Intermediario **1** se preparó por medio del proceso del Esquema 6, *supra*, de la siguiente manera:

Etapla 1: éster dimetílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico



El ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico (45,0 g, 261,4 mmol) se disolvió en metanol (250 mL). El clorotrimetilsilano (10,00 mL, 78,79 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción fue controlada por LC-MS con la masa de producto $[M+H]^+$ 201. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con diclorometano (200 mL). La capa orgánica se lavó luego con NaHCO_3 saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite altamente viscoso, claro e incoloro. El aceite se redisolvió en THF anhidro y se concentró para obtener 49,5 g (95%) de éster dimetílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapla 2: éster dimetílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico



Una solución de *N,N*-diisopropilamina (4,5 mL, 32 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano (19 mL). La reacción se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 5 minutos, luego se volvió a enfriar hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (15 mL, 120 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos, luego una solución de éster dimetílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico (5,0 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, una solución de 1-bromo-2-cloroetano (2,9 mL, 35 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió gota a gota. La reacción se dejó retornar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con una pequeña cantidad de agua y se extrajo con

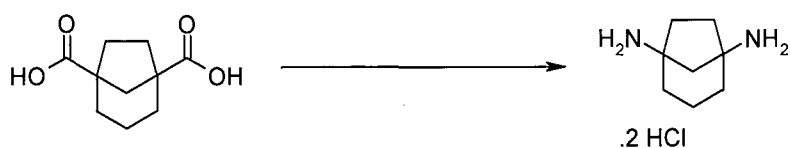
diclorometano (4 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía para dar el intermediario éster 1-(2-cloro-etil)-dimetílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico (1,22 g). Una solución de *N,N*-diisopropilamina (0,91 mL, 6,50 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano (4,06 mL). La reacción se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 5 minutos y luego se volvió a enfriar hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2,24 mL, 18,6 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos, luego una solución de éster 1-(2-cloro-etil)-dimetílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico (1,22 g, 4,64 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La reacción se dejó retornar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con una pequeña cantidad de agua y se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar producto crudo (3,05 g) que contenía DMPU. El producto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 3: ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico



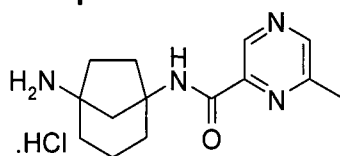
Una solución de éster dimetílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico (3,01 g crudos de la etapa 2) en tetrahidrofurano (100 mL) se trató con 1 M de hidróxido de litio en agua (75 mL) y se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se recolectó y se lavó otra vez con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para obtener 725 mg de sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 4: diclorhidrato de biciclo[3,2,1]octan-1,5-diamina



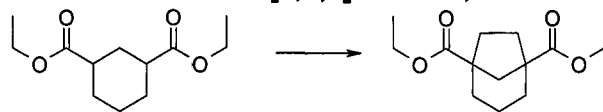
Una mezcla de ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico (725 mg, 3,66 mmol) en tolueno (60 mL) se trató con trietilamina (1,53 mL, 11,0 mmol) seguido de azida difenilfosfónica (1,97 mL, 9,14 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se enfrió en un baño de hielo y se trató con 6 M de cloruro de hidrógeno en agua (60 mL). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante la noche. La mayor parte del agua se eliminó al vacío y el residuo resultante se agitó con acetonitrilo en un baño de hielo hasta que se depositó un precipitado incoloro. El precipitado se recolectó por filtración y se secó al vacío para dar producto como sólido incoloro (250 mg, 32%), que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Intermediario 2: sal de HCl de (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



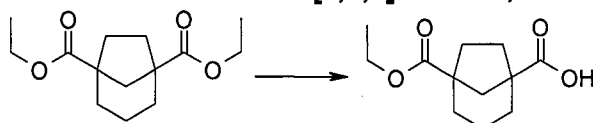
El Intermediario 2 se preparó por medio de los procesos de los Esquemas 7 y 8, *supra*, de la siguiente manera:

Etapas 1: éster dietílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico



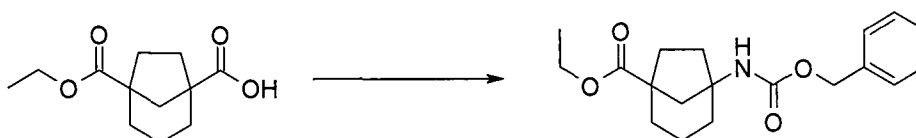
Usando el procedimiento experimental similar descrito en la síntesis del intermediario 1 (etapa 2), el éster dietílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico se preparó a partir de éster dietílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico en una escala de reacción de 0,18 mol. ESI-MS m/z : 277 ($M + H$)⁺

Etapas 2: éster monoetilico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico



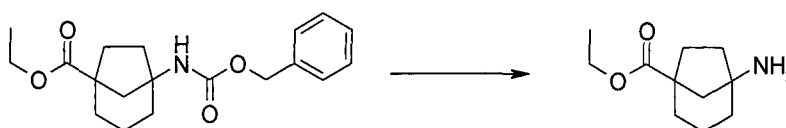
La hidrólisis parcial del éster dietílico ciclado 4 (1,3 g) se realizó usando hidróxido de bario (0,5 equiv) en etanol (13 mL) y agua (3 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se recolectó y se lavó otra vez con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 500 mg (47%) del producto deseado. ESI-MS m/z : 227 ($M + H$)⁺

Etapas 3: éster etílico del ácido 5-Benciloxycarbonilamino-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



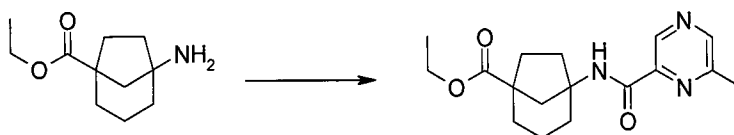
Usando el procedimiento experimental similar descrito en la síntesis del intermediario 1 (etapa 4), se preparó el éster etílico del ácido 5-benciloxycarbonilamino-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico a partir de éster monoetílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico por medio de reordenamiento de Curtius con DPPA y TEA en tolueno y se neutralizó con BnOH en escalas de reacción de 1,1–10,3 mmol. ESI-MS m/z : 332 ($M + H$)⁺

Etapas 4: éster etílico del ácido 5-Amino-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



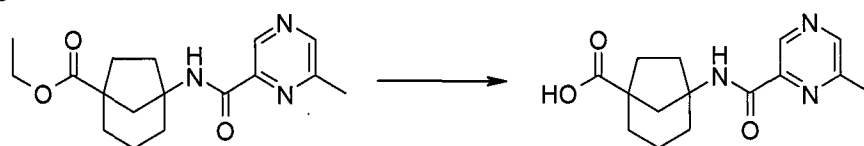
Éster etílico del ácido 5-Benciloxycarbonilamino-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (2,0 g, 6,05 mmol) se disolvió en etanol (50,0 mL). Pd/C (10%) (0,32 g, 0,30 mmol) se añadió. La mezcla se hidrogenó bajo 50 psi de H₂ a temperatura ambiente durante 6 hrs. El catalizador se eliminó por filtración a través de una capa de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g (84%) del producto deseado. ESI-MS m/z : 198 ($M + H$)⁺.

Etapas 5: éster etílico del ácido 5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



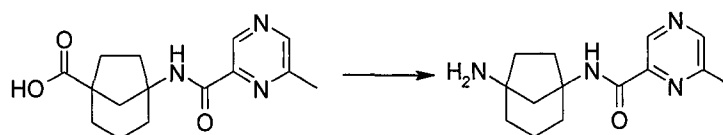
El éster etílico del ácido 5-Amino-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (0,5 g, 2,53 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10,0 mL, 156 mmol). Se añadieron ácido 6-metilpirazin-2-carboxílico (0,35 g, 2,53 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,12 g, 2,53 mmol) y trietilamina (0,71 mL, 5,07 mmol) en cloruro de metileno (10,0 mL, 156 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en el sistema CombiFlash® (hexano/acetato de etilo: 100/0 a 30/70 en 8 min, luego hexano/acetato de etilo: 30/70) para obtener 0,60 g (75%) del producto deseado. ESI-MS m/z: 318 (M + H)⁺

Etapas 6: ácido 5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



Éster etílico del ácido 5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (0,60 g, 1,89 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 mL, 123 mmol). Hidróxido de litio monohidrato (0,40 g, 9,45 mmol) en agua (6,0 mL, 333 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dividió en acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se recolectó, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 340 mg (62%) del producto deseado as sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ESI-MS m/z: 290 (M + H)⁺

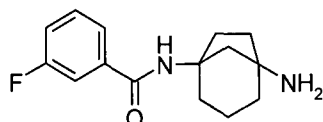
Etapas 7: sal HCl de (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



El ácido 5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (0,340 g, 1,18 mmol) se suspendió en tolueno (10,0 mL, 93,9 mmol). Trietilamina (0,20

mL, 1,41 mmol) se añadió, seguido de la adición de azida difenilfosfónica (0,25 mL, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se vertió en HCl acuoso 6 M helado y se agitó durante la noche. La capa acuosa se recolectó, se enfrió hasta 0 °C, se alcalinizó con K₂CO₃ sólido hasta pH 11 y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂, 4 M HCl/dioxano (1,0 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 345 mg (99%) de sal HCl de 6-metil-pirazin-2-carboxílico (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida en forma de un sólido blanco. Se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ESI-MS m/z: 261 (M + H)⁺.

Intermediario 3: *N*-(5-Aminobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-3-fluorobenzamida

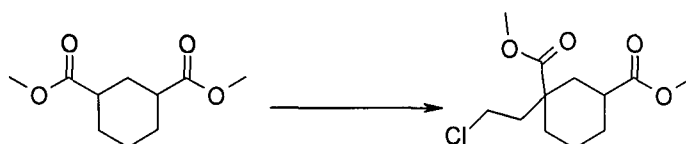


Etapla 1: ciclohexan-1,3-dicarboxilato de dimetilo



A una solución de ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico (25 g, 0,145 mol) en metanol (250 mL) se añadió H₂SO₄ concentrado (10 mL) y la solución de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con Na₂CO₃ saturado (2 x 300 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar 27,4 g (94%) de ciclohexan-1,3-dicarboxilato de dimetilo en forma de un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z: 201 (M+H)⁺.

Etapla 2: 1-(3-cloropropil)ciclohexan-1,3-dicarboxilato de dimetilo



A una solución preenfriada (-78 °C) de diisopropilamida de litio (36 mL, 78 mmol) en THF (250 mL) se añadió DMPU (30,5 g, 238 mmol) gota a gota (no permitiendo que la temperatura excediera -65 °C), seguido de una adición de una solución de ciclohexan-

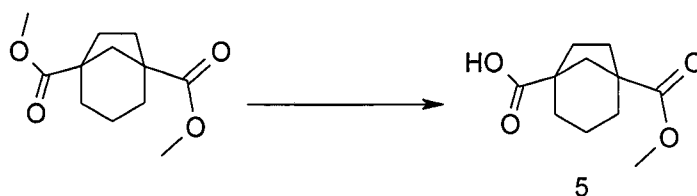
1,3-dicarboxilato de dimetilo (11,9 g, 59,5 mmol) en THF (50 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora, 1-bromo-2-cloroetano (11,1 g, 77,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de neutralizar con NH_4Cl saturado (100 mL), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 20/1) para obtener 11,7 g (75%) de 1-(3-cloropropil)ciclohexan-1,3-dicarboxilato de dimetilo en forma de un aceite amarillo. ESI-MS m/z : 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapla 3: biciclo[3,3,1]nonan-1,5-dicarboxilato de dimetilo



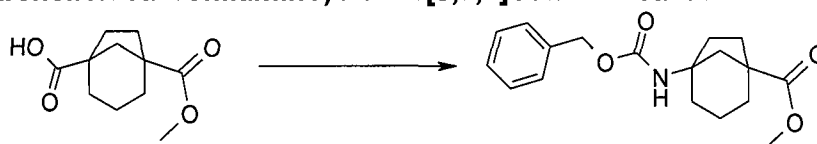
A una solución preenfriada ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de diisopropilamida de litio (27 mL, 54 mmol) en THF (80 mL) se añadió DMPU (30,2 g, 236 mol) gota a gota, seguido de una adición de 1-(3-cloropropil)ciclohexan-1,3-dicarboxilato de metilo (11,7 g, 44,7 mmol) en THF (50 mL) en un lapso de 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de de 1,5 h. Después de neutralizar con cloruro de amonio saturado (100 mL), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 20/1) para obtener 8,32 g (82%) de biciclo[3,3,1]nonan-1,5-dicarboxilato de dimetilo en forma de un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapla 4: ácido 5-(metoxicarbonil)biciclo[3,3,1]nonan-1-carboxílico



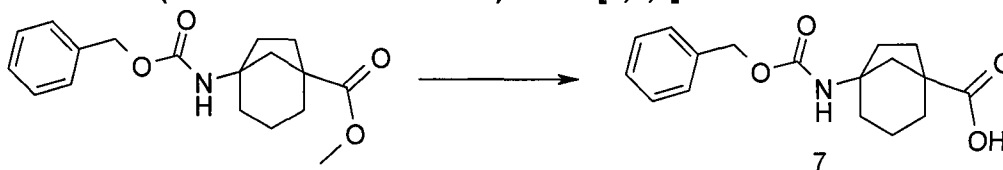
Una solución de biciclo[3,3,1]nonan-1,5-dicarboxilato de dimetilo (8,32 g, 36,8 mmol) y $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (5,80 g, 18,4 mmol) en etanol (40 mL) y H_2O (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se añadió diluido con agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para recuperar el material de partida en forma de un aceite anaranjado. La fase acuosa se ajustó hasta pH 1~2 con HCl acuoso 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 1,8 g (67%) de ácido 5-(metoxicarbonil)biciclo[3,3,1]nonan-1-carboxílico en forma de un sólido blanco. ESI-MS m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 5: 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo



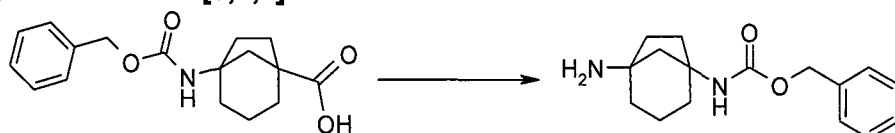
Una mezcla de ácido 5-(metoxicarbonil)biciclo[3,3,1]nonan-1-carboxílico (5,23 g, 24,7 mmol), azida difenilfosfónica (8,0 mL, 36,9 mmol) y trietilamina (10 mL, 136 mmol) en tolueno (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó a reflujo durante tres horas. Alcohol bencílico (4,0 mL, 38,7 mmol) se añadió y la mezcla se continuó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 20/1) para obtener 10 g de 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo-[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (con BnOH) en forma de un aceite marrón. ESI-MS m/z : 318 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 6: ácido 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



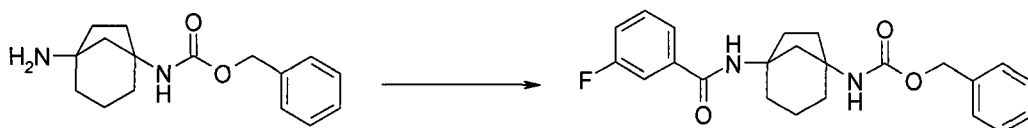
A una solución de 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo-[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (25 g, producto crudo) en metanol (200 mL) se añadió NaOH (5N, 50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL) para eliminar las impurezas orgánicas. La fase acuosa se ajustó hasta pH 1~2 con HCl acuoso 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 8,5 g (49%, etapas 5 y 6) de ácido 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo. ESI-MS m/z: 304 (M+H)⁺.

Etapas 7: 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo



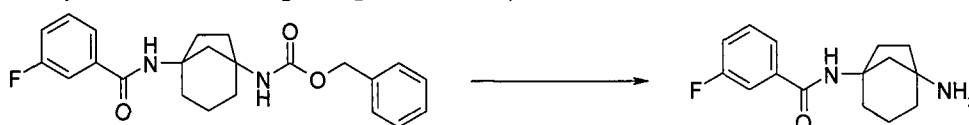
Una mezcla de ácido 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (8,5 g, 28,0 mmol), azida difenilfosfónica (9,3 g, 33,8 mmol) y trietilamina (5 mL, 68 mmol) en tolueno (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se calentó a reflujo durante tres horas. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió una solución de TMSOK (10,7 g, 83,6 mmol) en THF (85 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y luego se neutralizó con ácido cítrico al 5% (20 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con HCl acuoso (2 N, 200 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase acuosa se ajustó hasta pH 9~10 con Na₂CO₃ y se extrajo con diclorometano/metanol (10/1, 3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 5,13 g (42%) de 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo en forma de un sólido amarillo. ESI-MS m/z: 275 (M⁺+1).

Etapas 8: (5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)carbamato de bencilo



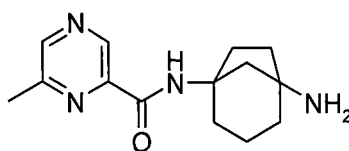
A una solución de 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo (402 mg, 1,47 mmol) y ácido 3-fluorobenzoico (309 mg, 2,21 mmol) en DMF (20 mL) se añadió HATU (1,12 g, 2,95 mmol) y DIPEA (1 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 2/1) para dar 513 mg (88%) de (5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il) carbamato de bencilo en forma de un sólido blanco. ESI-MS m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 9: *N*-(5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-3-fluorobenzamida



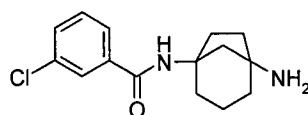
A una solución de *N*-(5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-3-fluorobenzamida (513 mg, 1,30 mmol) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C (10%, 100 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener *N*-(5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-3-fluorobenzamida (329 mg, 97%) en forma de un sólido blanco. ESI-MS m/z : 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermediario 4: (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



El Intermediario 4 (6,2 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,11–2,01 (m, 3H), 1,89–1,88 (m, 1H), 1,71–1,40 (m, 8H). ESI-MS m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

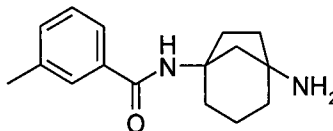
Intermediario 5: *N*-(5-aminobiciclo[3,2,1]oct-1-il)-3-clorobenzamida



El Intermediario 5 (2,3 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37–

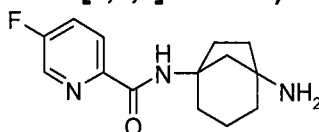
7,34 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,21–1,98 (m, 4H), 1,79–1,52 (m, 10H). ESI–MS m/z : 279 (M+H)⁺.

Intermediario 6: *N*–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)–3–metilbenzamida



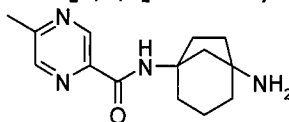
El Intermediario 6 (2,2 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,54–7,50 (m, 2H), 7,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,12–1,96 (m, 4H), 1,69–1,41 (m, 10H). ESI–MS m/z : 259 (M+H)⁺.

Intermediario 7: *N*–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)–5–fluoropiridin–2–carboxamida



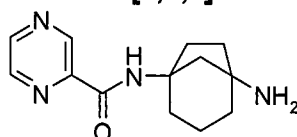
El Intermediario 7 (50 mg) se preparó análogamente al intermediario 3. ESI–MS m/z : 264 (M+H)⁺.

Intermediario 8: *N*–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)–5–metilpirazin–2–carboxamida



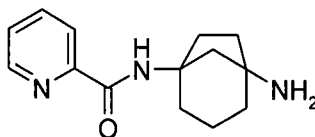
El Intermediario 8 (500 mg) se preparó análogamente al intermediario 3. ESI–MS m/z : 261 (M+H)⁺.

Intermediario 9: *N*–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)pirazin–2–carboxamida



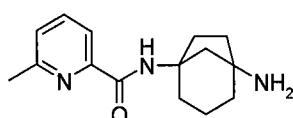
El Intermediario 9 (800 mg) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,39 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,27–1,97 (m, 4H), 1,82–1,70 (m, 6H), 1,60–1,54 (m, 4H). ESI–MS m/z : 247 (M+H)⁺.

Intermediario 10: *N*–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)piridin–2–carboxamida



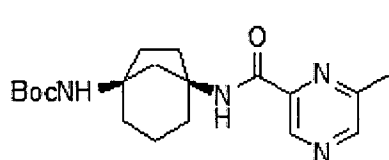
El Intermediario 10 (2,8 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,53–8,52 (m, 1H), 8,18–8,15 (m, 2H), 7,86–7,82 (m, 1H), 7,42–7,40 (m, 1H), 2,28–1,97 (m, 4H), 1,80–1,55 (m, 10H). ESI-MS m/z : 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 11: (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico

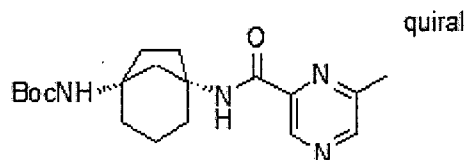


El Intermediario 11 (3,2 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H), 7,69 (t, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,28–1,96 (m, 4H), 1,80–1,55 (m, 10H); ESI-MS m/z : 260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

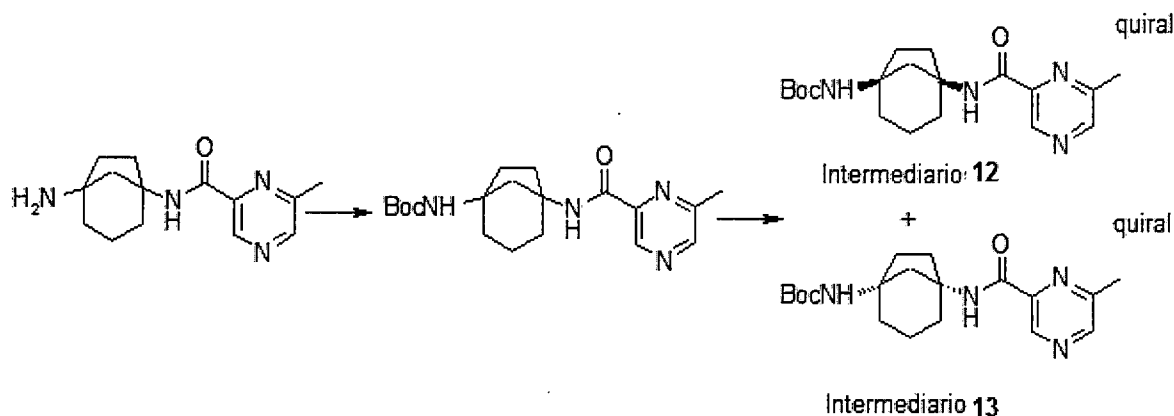
Intermediarios 12 y 13: éster ter-butílico del ácido {(1S,5R)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster ter-butílico del ácido {(1R,5S)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico



Intermediario 12



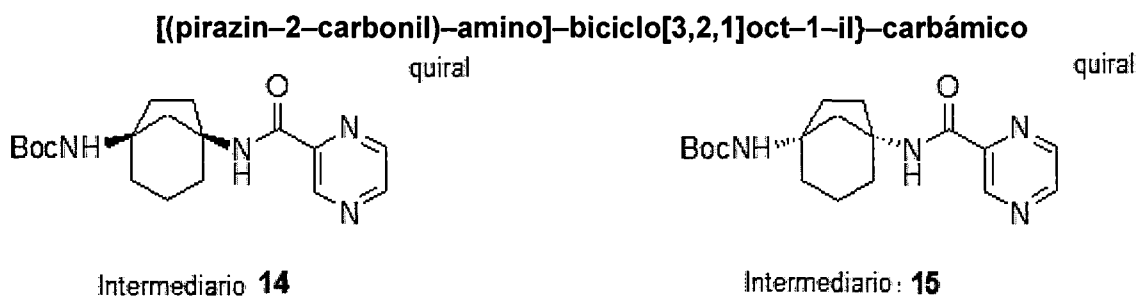
Intermediario 13



A una solución de (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (intermediario 4, 1,15 g, 4,42 mmol) en DCM (20,0 mL) se añadió trietilamina (1,23 mL, 8,83 mmol), seguido de di-*ter*-butildicarbonato (1,01 g, 4,64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en el sistema CombiFlash[®]

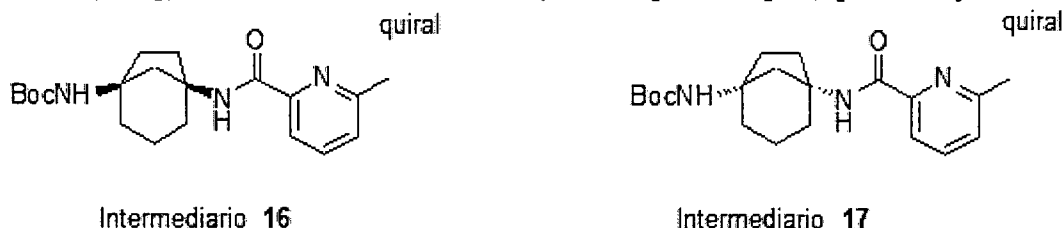
(hexano/acetato de etilo: 100/0 a 40/60 en 8 min, luego hexano/acetato de etilo: 40/60) para obtener 1,0 g (63%) de éster ter-butilico del ácido {5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico (ESI-MS m/z : 361 ($M+H$)⁺), que luego se resolvió en un sistema de separación de cromatografía preparativa de fluido supercrítico (SFC) (Columna: 30 x 150 mm OJ-H (Chiral Technologies Inc). Solvente: alcohol isopropílico/CO₂: 5/95. Detector: UV a 250 nm. Tasa de flujo: 100 mL/min). El pico frontal se asignó arbitrariamente como éster ter-butilico del ácido {(1S,5R)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico (intermediario **12**, 0,32 g, ESI-MS m/z : 361 ($M+H$)⁺) y el pico posterior se asignó arbitrariamente como éster ter-butilico del ácido {(1R, 5S)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico (intermediario **13**, 0,33 g, ESI-MS m/z : 361 ($M+H$)⁺).

Intermediarios 14 y 15: éster ter-butilico del ácido {(1S,5R)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster ter-butilico del ácido {(1R,5S)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico



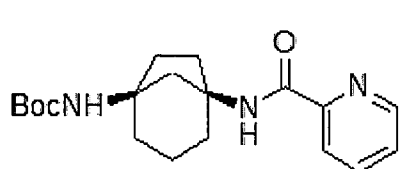
De un modo análogo a los intermediarios **12** y **13**, se prepararon los intermediarios **14** (ESI-MS m/z : 347 ($M+H$)⁺) y **15** (ESI-MS m/z : 347 ($M+H$)⁺) a partir de 0,95 g del intermediario **9**. La estereoquímica absoluta de **14** y **15** se asignaron arbitrariamente.

Intermediarios 16 y 17: éster ter-butilico del ácido {(1S,5R)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino] biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster ter-butilico del ácido {(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino] biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico

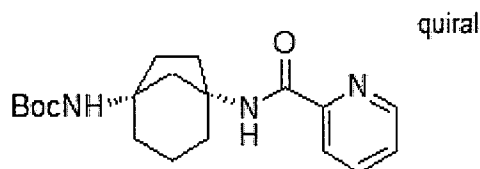


De un modo análogo a los intermediarios **12** y **13**, los intermediarios **16** (2,2 g, ESI-MS m/z : 360 ($M+H$)⁺) y **17** (2,2 g, ESI-MS m/z : 360 ($M+H$)⁺) se prepararon a partir de 5,2 g del intermediario **11**. La estereoquímica absoluta de **16** y **17** se asignaron arbitrariamente.

Intermediarios 18 y 19: éster ter-butilico del ácido {(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster ter-butilico del ácido {(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico



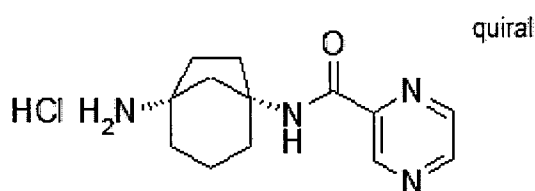
Intermediario **18**



Intermediario **19**

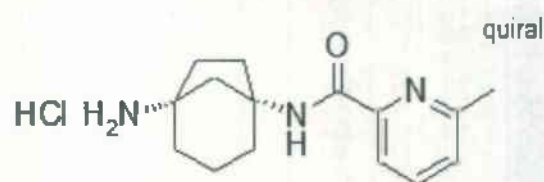
De un modo análogo a los intermediarios **12** y **13**, los intermediarios **18** (1,2 g, ESI-MS m/z : 346 ($M+H$)⁺) y **19** (1,25 g, ESI-MS m/z : 346 ($M+H$)⁺) se prepararon a partir de 2,0 g del intermediario **10**. La estereoquímica absoluta de **16** y **17** se asignaron arbitrariamente.

Intermediario 20: sal de HCl de ((1S,5R)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico



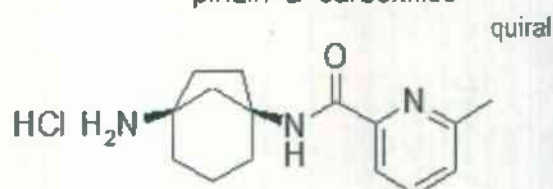
A una solución de éster ter-butilico del ácido {(1R,5S)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico (intermediario **15**, 0,9 g, 2,6 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) se añadió 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6,5 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 0,7 g de sal de HCl de ((1S,5R)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ESI-MS m/z : 247 ($M+H$)⁺.

Intermediario 21: ((1S,5R)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico



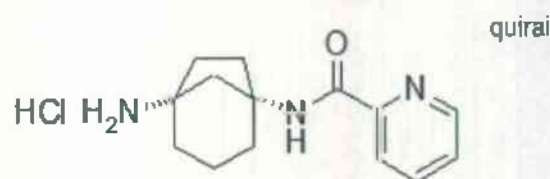
De una manera análoga al intermediario 20, el intermediario 21 (2,0 g, ESI-MS m/z : 260 ($M+H$)⁺) se preparó a partir de intermediario 17 (2,5 g).

Intermediario 22: ((1R,5S)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico



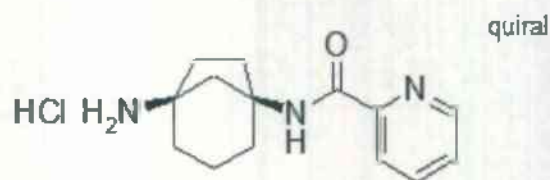
De una manera análoga al intermediario 20, el intermediario 22 (1,36 g, ESI-MS m/z : 260 ($M+H$)⁺) se preparó a partir de intermediario 16 (2,2 g).

Intermediario 23: ((1S,5R)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico



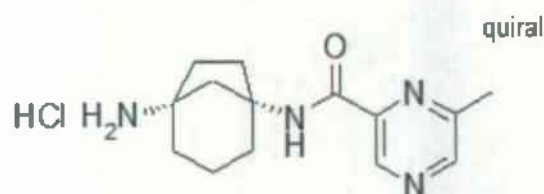
De una manera análoga al intermediario 20, el intermediario 23 (1,1 g, ESI-MS m/z : 246 ($M+H$)⁺) se preparó a partir de intermediario 19 (1,25 g).

Intermediario 24: ((1R,5S)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico



De una manera análoga al intermediario 20, el intermediario 24 (1,05 g, ESI-MS m/z : 246 ($M+H$)⁺) se preparó a partir de intermediario 18 (1,2 g).

Intermediario 25: sal de HCl de ((1S,5R)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



De una manera análoga al intermediario **20**, el intermediario **25** (1,2 g, ESI-MS m/z : 261 ($M+H$)⁺) se preparó a partir de intermediario **13** (1,5 g).

Intermediario 26: ácido 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-



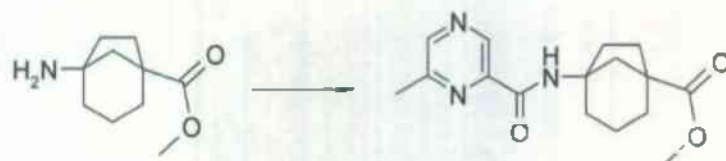
El Intermediario **26** se preparó por medio de los procesos del Esquema **8**, *supra*, de la siguiente manera:

Etapas 1: 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(benciloxicarbonilamino)biciclo-[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (10 g) en metanol (150 mL) se añadió 10% Pd/C (1 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se concentró. El residuo se trató con HCl acuoso (2 N, 200 mL) a 0 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) para eliminar las impurezas orgánicas. La fase acuosa se ajustó hasta pH 9~10 con Na₂CO₃ saturado y se extrajo con diclorometano/metanol (10/1, 3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 2,98 g de 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo. ESI-MS m/z : 184 ($M+H$)⁺.

Etapas 2: 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1] octan-1-carboxilato de metilo



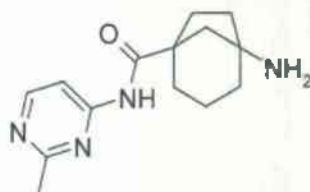
A una solución de 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (0,98 g, 5,36 mmol) y ácido 6-metilpirazin-2-carboxílico (0,89 g, 6,45 mmol) en DCM (30 mL) y TEA (2 mL) se añadió PyBOP (3,35 g, 6,44 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 1/1) para obtener 1,28 g (79%) de 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino. ESI-MS m/z : 304 ($M+H$)⁺.

Etapa 3: ácido 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



Una solución de 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (1,28 g, 4,21 mmol) y LiOH (0,15 g, 6,25 mmol) en metanol (30 mL) y H_2O (3 mL) se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (50 mL) y éter dietílico (50 mL) para eliminar las impurezas orgánicas. La fase acuosa se ajustó hasta pH 1~2 con HCl acuoso 2 N y luego se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener 1,11 g (91%) de ácido 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico en forma de un sólido blanco. ESI-MS m/z : 290 ($M+H$)⁺.

Intermediario 27: 5-amino-N-(2-metilpirimidin-4-Il)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



El Intermediario 27 se preparó por medio de los procesos del Esquema 9, *supra*, de la siguiente manera:

Etapa 1: ácido 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



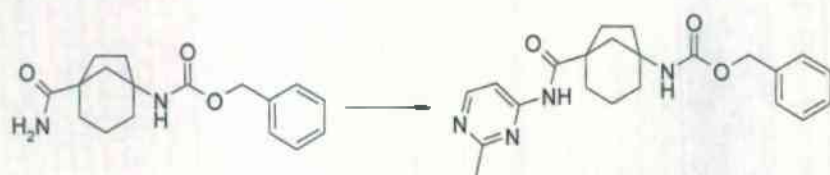
A una solución de 5-(benzioxycarbonilamino)biciclo-[3,2,1]octan-1-carboxilato (10 g, 31,5 mmol) en MeOH (150 mL) se añadió NaOH (2 N, 50 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y la solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (20 mL) para eliminar las impurezas orgánicas y luego se ajustó a pH 3 con HCl acuoso 2 N. La solución acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 9 g (95%) de ácido 5-(benzioxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro, que se solidificó después de reposar a temperatura ambiente durante la noche. ESI-MS m/z : 304 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etap 2: 5-carbamoilbiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo



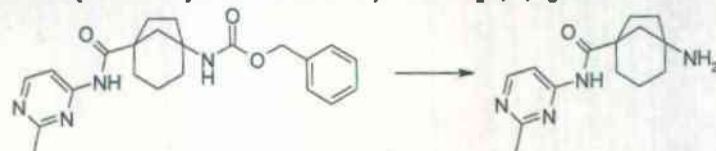
A una solución de ácido 5-(benzioxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (1,0 g, 3,3 mmol) en DCM (30 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5 mL), seguido de dos o tres gotas de DMF. Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (30 mL) y la solución se burbujeó con NH_3 (gas). Se rompió un sólido blanco y la mezcla de reacción se continuó agitando durante media hora. Después de neutralizar con salmuera (20 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener 1 g (100%) de 5-carbamoylbiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z : 303 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etap 3: 5-(2-metilprimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1] octan-1-ilcarbamato de bencilo



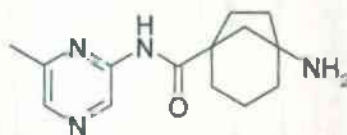
A una mezcla de 5-carbamoylbicyclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo (1 g, 3,3 mmol) y Cs_2CO_3 (1,6 g, 4,9 mmol) y BINAP (200 mg, 0,3 mmol) en tolueno (60 mL), se añadió 4-cloro-2-metilpirimidina (430 mg, 3,3 mmol), seguido de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (300 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C bajo N_2 durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 4/1) para dar 1 g (77%) de 5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoyl)bicyclo[3,2,1] octan-1-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapas 4: 5-amino-N-(2-metilpirimidin-4-il)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



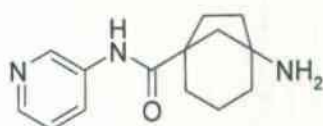
Una solución de 5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoyl)bicyclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo (1 g, 2,5 mmol) en HBr/HOAc (solución al 33%, 8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en HCl acuoso (6 N, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL) para eliminar las impurezas orgánicas. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH acuoso (6 N, 4 mL) y luego se extrajo con DCM (4 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener 350 mg (66%) de 5-amino-N-(2-metilpirimidin-4-il)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida en forma de un sólido blanco ESI-MS m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermediario 28: 5-amino-N-(6-metilpirazin-2-il)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



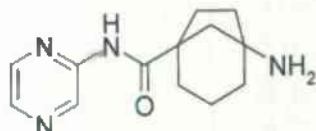
De una manera análoga al intermediario 27, se prepararon 520 mg del intermediario 28. ESI-MS m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermediario 29: 5-amino-N-piridin-3-ilbicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



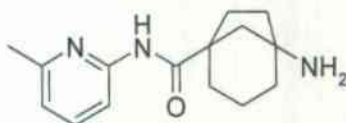
De una manera análoga al intermediario 27, se prepararon 175 mg del intermediario 29. ESI-MS m/z : 246 ($M+H$)⁺.

Intermediario 30: 5-amino-N-pirazin-2-ilbiciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



De una manera análoga al intermediario 27, se prepararon 110 mg del intermediario 30. ESI-MS m/z : 247 ($M+H$)⁺.

Intermediario 31: 5-amino-N-(6-metilpiridin-2-il)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida

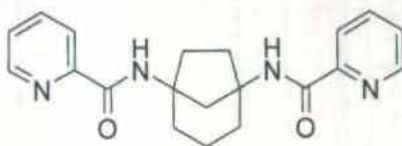


De una manera análoga al intermediario 27, se prepararon 530 mg del intermediario 31. ESI-MS m/z : 260 ($M+H$)⁺.

3. Preparación de los compuestos de la invención

A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida y los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO, Estados Unidos) y sus subsidiarios y se usaron sin ulterior purificación.

Ejemplo 1: N,N'-(biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)dipicolinamida

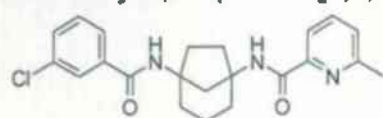


El Ejemplo 1 de la Tabla 1 se preparó a partir de intermediario 1 por medio del proceso del Esquema 1, *supra*, de la siguiente manera:

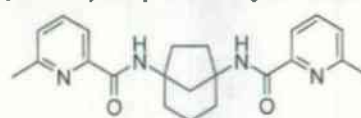
Una mezcla de diclorhidrato de biciclo[3,2,1]octan-1,5-diamina (20 mg, 0,094 mmol) y ácido picolínico (34,6 mg, 0,28 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se trató con trietilamina (0,13 mL, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante algunos minutos. Se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-

etilcarbodiimida (72,0 mg, 0,38 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,3 mg, 0,02 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con una pequeña cantidad de diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó con cromatografía para dar 5,4 mg (16%) del producto deseado. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Ejemplo 2 y 3: *N*-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpicolinamida y *N,N'*-(biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6-metilpicolinamida)



Ejemplo 2



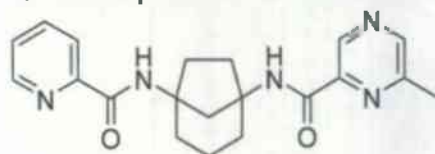
Ejemplo 3

Ejemplo 2 y 3 de **Tabla 1** se prepararon a partir del intermediario 1 por medio del proceso del Esquema 2, *supra*, de la siguiente manera:

Una mezcla de diclorhidrato de biciclo[3,2,1]octan-1,5-diamina (100 mg, 0,469 mmol), ácido 6-metilpicolínico (64,3 mg, 0,47 mmol) y ácido 3-cloro-benzoico (73,4 mg, 0,47 mmol) en cloruro de metileno (10 mL, 200 mmol) se trató con trietilamina (0,66 mL, 4,69 mmol). La mezcla se agitó durante algunos minutos. Diclorhidrato de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (360 mg, 1,88 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (11,5 mg, 0,0938 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con una pequeña cantidad de diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó en un sistema de purificación por cromatografía líquida en fase inversa/espectrometría de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25–95% en 3,6 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un gradiente superficial de 30–58% de acetonitrilo se usó entre 0,75–3,6 min para separar las impurezas de elución cercana. Tasa de flujo: 100 mL/min. Aditivo en fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C₈, 30 x 50 mm, 5 µm de tamaño de partícula) para obtener 3,0 mg (2%) de [5-(3-cloro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida de 6-metil-piridin-2-carboxílico (Ejemplo 2) y 7,0 mg (4%) de *N,N'*-(biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6-metilpicolinamida) (Ejemplo 3). Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Ejemplo 4: {5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido

6-metil-pirazin-2-carboxílico

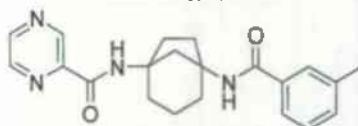


El Ejemplo 4 de **Tabla 1** se preparó a partir de intermediario 2 por medio del proceso del Esquema 3, *supra*, de la siguiente manera:

Una mezcla de (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico •ClH (15 mg, 0,05 mmol), ácido picolínico (6,2 mg, 0,05 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (22,4 mg, 0,05 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa / espectroscopia de masa (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 19–95% en 3,5 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Un gradiente superficial de entre 25–48% de acetonitrilo se usó entre 0,65–3,2 min para separar las impurezas de elución cercana. Tasa de flujo: 100 mL/min. Aditivo en fase móvil: 48 mM de formiato de amonio. Columna: Inertsil® C₈, 30 x 50 mm, 5 µm de tamaño de partícula (GL Sciences)) para obtener 8 mg (40%) del producto deseado. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

De una manera análoga al Ejemplo 4, los Ejemplos 5–8 de la **Tabla 1** se prepararon a partir de ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico, ácido 3-fluoro-benzoico, ácido 4-fluoro-benzoico y ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico en escalas de reacción de 0,05–2 mmoles. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Ejemplo 98: N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida



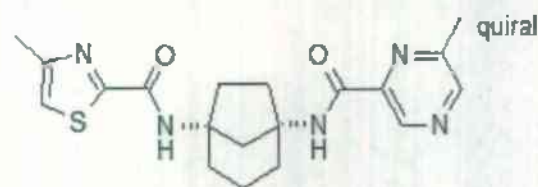
El Ejemplo 98 de **Tabla 1** se preparó a partir de intermediario 9 por medio del proceso del Esquema 3, *supra*, de la siguiente manera:

A una solución del intermediario **9** (25 mg, 0,11 mmol) y ácido 3-metilbenzoico (23 mg, 0,15 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIPEA (78 mg, 0,66 mmol) y HATU (54 mg, 0,15 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, agua (20 mL) se añadió y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa / espectroscopia de masa (RP-HPLC/MS) (Mobile fase: A) 10 mM de NH_4HCO_3 en agua; B) acetonitrilo. Gradiente: 32–37% B en 17 min, 37–95% B en 0,2 min, luego se mantuvo a 95% B durante 4 min, volvió a 10% B en 0,2 min, se detuvo a los 24 min. Tasa de flujo: 30 mL/min. Columna: Shimadzu pre-ods 20 x 250 mm, 15 μm , dos conectados en serie) para obtener 10 mg (27%) de *N*-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida en forma de un sólido blanco. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

De una manera análoga al Ejemplo 98, los Ejemplos 9–19, 20–34, 35–48, 49–51, 52–64, 65–79, 80–93, 94–103 y 104–115 de **Tabla 1** se prepararon en escalas de reacción de 0,1–2 mmol de ácidos carboxílicos asequibles en comercios y los intermediarios de amina 5, 3, 4, 6, 7, 8, 4, 11, 9 y 10 con un rendimiento del 20–80%, respectivamente. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

De una manera análoga al Ejemplo 4, los Ejemplos 116–121, 122–131, 141–150 y 151–155 de **Tabla 1** se prepararon en escalas de reacción de 0,1–1 mmol a partir de ácidos carboxílicos asequibles en comercios y los intermediarios de amina quirales 22, 21, 23 y 25 con un rendimiento del 40–70%, respectivamente. La estereoquímica absoluta de estos compuestos se asignó arbitrariamente. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Ejemplo 133. {(1*S*,5*R*)-5-[(4-metil-tiazol-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico

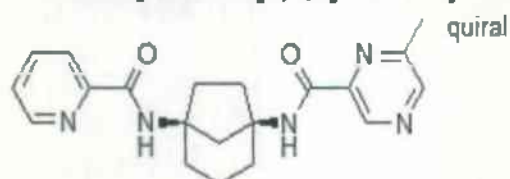


A una solución de éster ter-butilico del ácido {(1*R*,5*S*)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-carbámico (intermediario **13**, 0,050 g, 0,14 mmol)

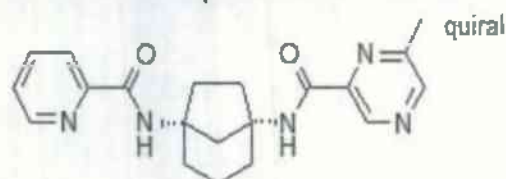
en 1 mL de cloruro de metileno, 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 mL) se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (1,0 mL), se añadieron ácido 4-metil-1,3-tiazol-2-carboxílico (19,8 mg, 0,14 mmol), trietilamina (7,73 μ L, 0,56 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (61,4 mg, 0,14 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en el sistema CombiFlash® (hexano/acetato de etilo: 100/0 a 10/90 en 10 min, luego hexano/acetato de etilo: 10/90) para obtener 31 mg (58%) de {(1S,5R)-5-[(4-metil-tiazol-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico. Los datos se enumeran en la **Tabla 3**.

De una manera análoga al Ejemplo 133, los Ejemplos 132, 134 y 135 de la **Tabla 1** se prepararon en escalas de reacción de ~ 0,15 mmol a partir del intermediario **13** y ácidos carboxílicos asequibles en comercios con un rendimiento del ~60%; los Ejemplos 136-140 de la **Tabla 1** se prepararon en escalas de reacción de ~0,15 mmol a partir del intermediario **12** y ácidos carboxílicos asequibles en comercios con un rendimiento de ~60%. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Ejemplos 158 y 159: {(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico y {(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



158



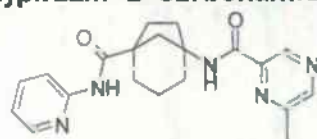
159

El Ejemplo 8 (0,37 g, 1,0 mmol) se resolvió en un sistema de HPLC quiral (columna: 30 x 150 mm OJ (Chiral Technologies Inc). Solvente: EtOH/hexano: 10/90. Detector: UV a 290 nm. Tasa de flujo: 14 mL/min). El pico frontal se asignó arbitrariamente como {(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 158, 56 mg) y el pico posterior se

asignó arbitrariamente como {(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (ejemplo 159, 81 mg).

De modo similar, los Ejemplos 156 (31 mg) y 157 (33 mg) de la **Tabla 1** se obtuvieron por resolución del Ejemplo 8, los Ejemplos 160 (90 mg) y 161 (90 mg) de la **Tabla 1** se obtuvieron por resolución del Ejemplo 6 y los Ejemplos 162 (50 mg) y 163 (66 mg) de la **Tabla 1** se obtuvieron por resolución del Ejemplo 99, respectivamente. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Ejemplo 164: 6-metil-N-{5-[(piridin-2-ilamino)carbonil]biciclo[3,2,1]oct-1-il}pirazin-2-carboxamida



El Ejemplo 164 de la **Tabla 2** se preparó a partir de intermediario 26 por medio del proceso del Esquema 4, *supra*, de la siguiente manera:

A una solución de ácido 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (intermediario 26, 100 mg, 0,35 mmol) y piridin-2-amina (39 mg, 0,41 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (158 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (0,5 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadió agua (20 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 2/1) para obtener 35 mg (27%) de 6-metil-N-{5-[(piridin-2-ilamino)carbonil]biciclo[3,2,1]oct-1-il}pirazin-2-carboxamida en forma de un sólido blanco. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

De una manera análoga al Ejemplo 164, 165-168 de la **Tabla 2** se prepararon a partir del intermediario 26 y heteroarilaminas asequibles en comercios en escalas de reacción de ~0,3-0,6 mmol. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Usando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 98, los Ejemplos 169-177, 178-182, 183-185, 186 y 187 de **Tabla 2** se sintetizaron a partir de ácidos asequibles en comercios carboxílicos y los Intermediarios de amina 31, 27, 28, 29 y 30, respectivamente. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

Tabla 1. Compuestos de la fórmula (I-A)

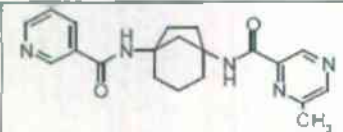
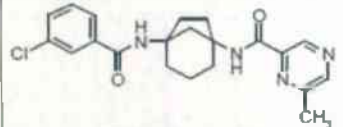
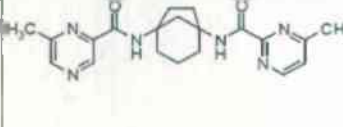
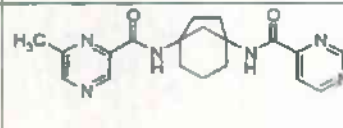
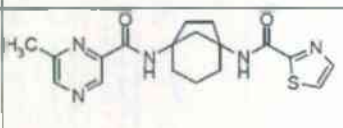
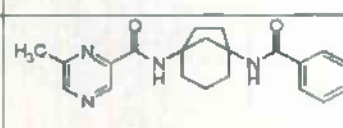
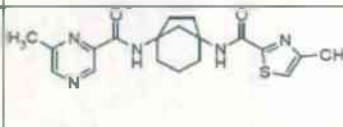
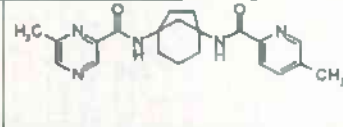
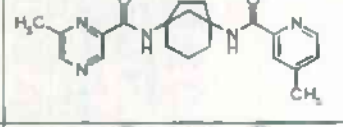
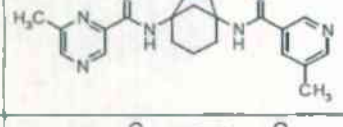
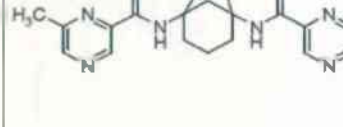
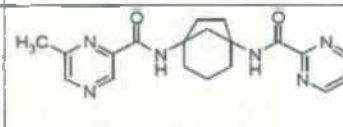
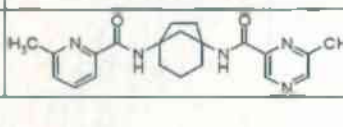
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre químico
1		N,N-biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)dipicolinamida
2		[5-(3-cloro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
3		N,N-biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6- metilpicolinamida)
4		{5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
5		N,N-(biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6-metilpirazin-2-carboxamida)
6		[5-(3-fluoro- benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
7		[5-(4-fluorobenzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
8		{5-[(6-metilpirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
9		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metilpirimidin-2-carboxamida
10		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
11		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
12		2-carboxamida de N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol
13		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida

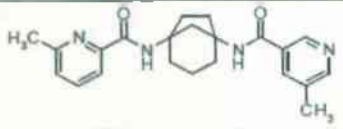
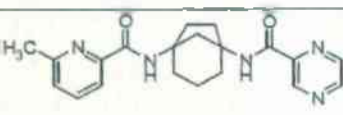
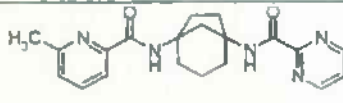
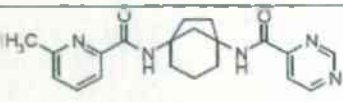
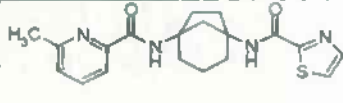
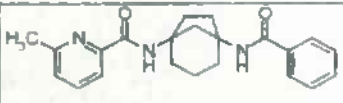
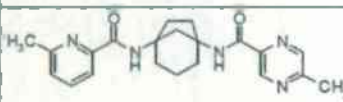
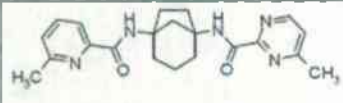
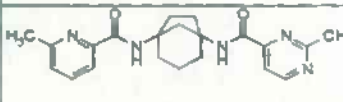
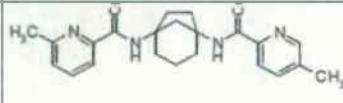
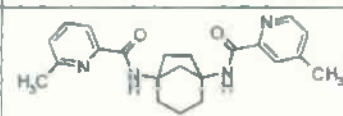
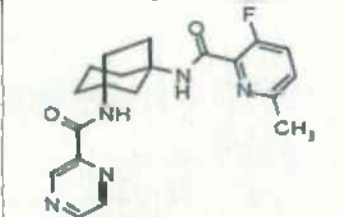
		metilpirimidin-4-carboxamida
14		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metiltiazol-2-carboxamida
15		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metiltiazol-5-carboxamida
16		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-fluoropicolinamida
17		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-metilpicolinamida
18		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metilpicolinamida
19		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-metilnicotinamida
20		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
21		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-picolinamida
22		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)isonicotinamida
23		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-metilpicolinamida
24		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpicolinamida
25		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida
26		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)nicotinamida
27		N-[(3-fluorobenzoyl)amino]biciclo[3,2,1]oct-1-il)pirimidin-2-carboxamida
28		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metiltiazol-2-carboxamida

		metilpirimidin-2-carboxamida
29		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-yl)-4-metiltiazol-2-carboxamida
30		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-yl)-2-metiltiazol-5-carboxamida
31		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-yl)-4-metilpicolinamida
32		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-yl)-5-metilnicotinamida
33		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
34		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol
35		N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)nicotinamida
36		N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)isonicotinamida
37		6-metil-N-(5-(3-metilbenzamido) bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
38		4-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)nicotinamida
39		5-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)nicotinamida
40		N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
41		N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
42		N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
43		2-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)

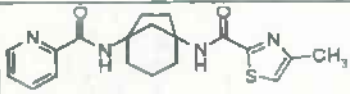
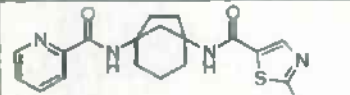
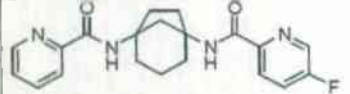
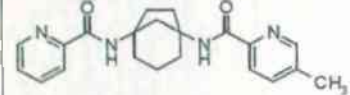
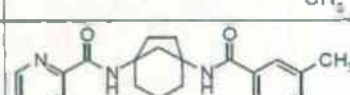
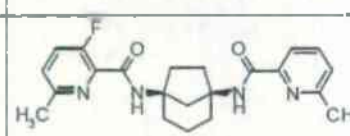
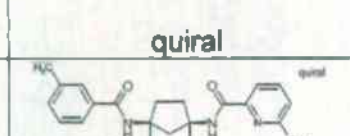
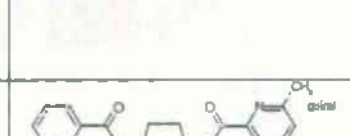
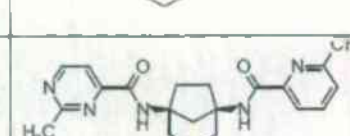
		il)tiazol-2-carboxamida
44		4-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
45		2-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-5-carboxamida
46		5-fluoro-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
47		5-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
48		4-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
49		N-(5-(5-fluoropicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida
50		5-fluoro-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
51		N-(5-(5-fluoropicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
52		5-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
53		5-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
54		N-(5-(3-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida
55		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida
56		N-(5-([(5-metilpirazin-2-il)carbonil]amino)biciclo[3,2,1]oct-1-il)pirimidin-4-carboxamida

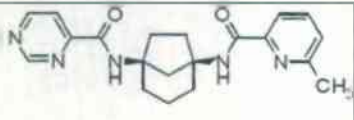
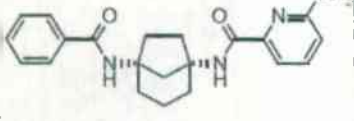
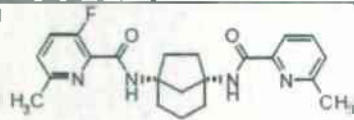
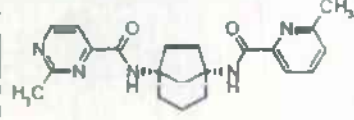
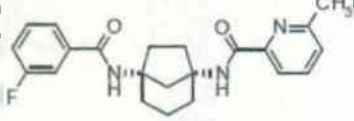
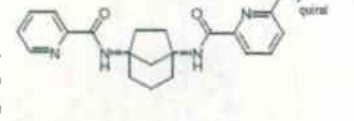
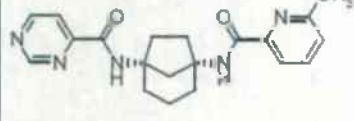
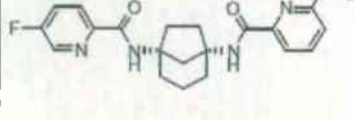
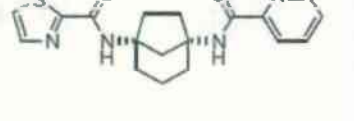
57		N-(5-(5-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)thiazol-2-carboxamida
58		N-(5-benzamidobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-metilpirazin-2-carboxamida
59		4-metil-N-(5-(5-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
60		2-metil-N-(5-(5-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
61		5-metil-N-(5-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)carbonil)amino)biciclo[3,2,1]oct-1-il)pirazin-2-carboxamida
62		N-(5-((5-fluoropiridin-2-il)carbonil)amino)biciclo[3,2,1]oct-1-il)-5-etilpirazin-2-carboxamida
63		5-metil-N-(5-(5-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
64		5-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
65		N-(5-(3-fluoro-6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
66		N-(5-(2-fluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
67		N-(5-(3,5-difluorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida

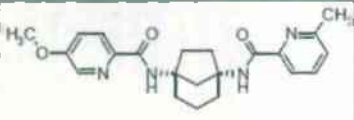
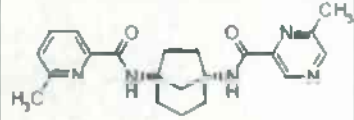
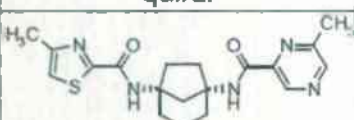
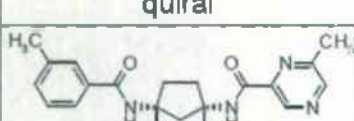
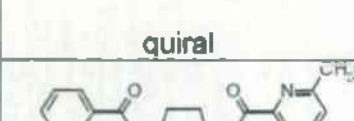
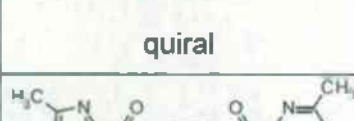
68		6-metil-N-(5-(nicotinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
69		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
70		4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
71		N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
72		N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
73		N-(5-benzamidobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
74		4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
75		6-metil-N-(5-(5-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
76		6-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
77		6-metil-N-(5-(5-metilnicotinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
78		6-metil-N-(5-(pirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
79		N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
80		6-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida

		il)pirazin-2-carboxamida
81		6-metil-N-(5-(5-metilnicotinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
82		6-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
83		N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
84		N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
85		N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
86		N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
87		N-(5-benzamidobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpicolinamida
88		5-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
89		4-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
90		2-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
91		2-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-5-carboxamida
92		6-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
93		6-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
94		N-(5-(3-fluoro-6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida

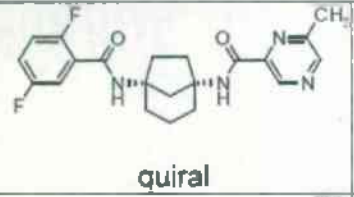
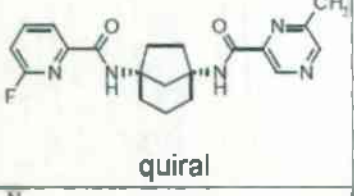
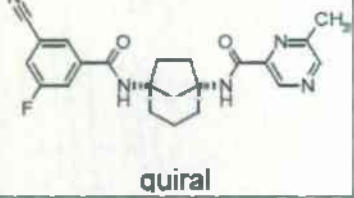
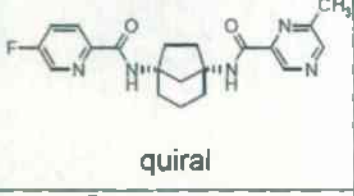
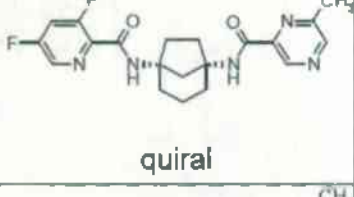
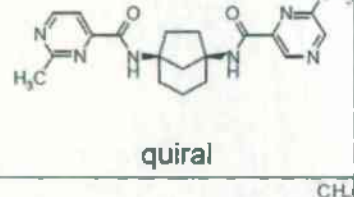
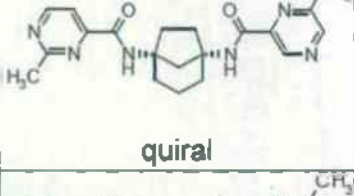
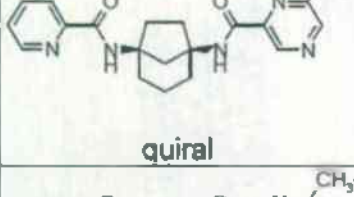
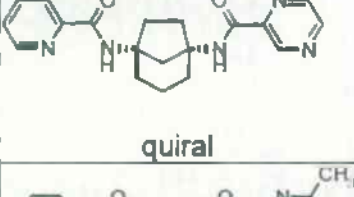
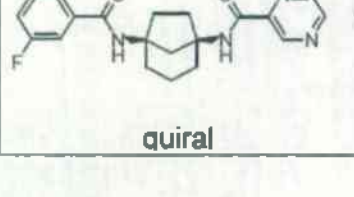
95		[5-(3-trifluorometil- benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico
96		[5-(3-ciano-benzoilamino) biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido pirazin-2- carboxílico
97		{5-[(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct- 1il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico
98		N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin- 2-carboxamida
99		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin- 2-carboxamida
100		2-metil-N-(5-(pirazin-2- carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4 carboxamida
101		4-metil-N-(5-(pirazin-2carboxamido)biciclo[3,2,1]octan- 1-il)tiazol-2-carboxamida
102		N-(5-(5-fluoropicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)pirazin-2-carboxamida
103		N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)pirazin-2-carboxamida
104		2-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)pirimidin-4-carboxamida
105		6-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)picolinamida
106		5-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)pirazin-2-carboxamida
107		4-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)pirimidin-2-carboxamida

108		4-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
109		2-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-5-carboxamida
110		5-fluoro-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
111		5-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
112		4-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
113		N-(5-(5-metilnicotinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
114		N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
115		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
116	 quiral	{{(1S,5R)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 3-Fluoro-6-metil-piridin-2-carboxílico
117	 quiral	[(1R,5S)-5-(3-fluoro benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
118	 quiral	[(1R,5S)-5-(3-metil-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
119	 quiral	{{(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
120	 quiral	{{(1S,5R)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico

121	 quiral	{{(1S,5R)-5-[(6-metilpiridin-2-carbonil)-amino]- biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido pirimidin-4- carboxílico
122	 quiral	((1S,5R)-5-benzoilamino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
123	 quiral	{{(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]- biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 3-Fluoro-6-metil- piridin-2-carboxílico
124	 quiral	{{(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]- biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4- carboxílico
125	 quiral	[(1S,5R)-5-(3-fluoro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1- il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
126	 quiral	{{(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct- 1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
127	 quiral	{{(1R,5S)-5-[(6-metilpiridin-2-carbonil)-amino]- biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido pirimidin-4- carboxílico
128	 quiral	5-fluoro-N-((1R,5S)-5-(6- metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
129	 quiral	{{(1S,5R)-5-[(tiazol-2 carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
130	 quiral	6-metil-N-((1R,5S)-5-(4- metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida

131		5-metoxi-N-((1R,5S)-5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
	quiral	
132		{{(1S,5R)-5-[(6-metilpiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
133		{{(1S,5R)-5-[(4-metiltiazol-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
134		[(1S,5R)-5-(3-metilbenzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
135		{{(1S,5R)-5-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
136		[(1S,5R)-5-(2,5-difluoro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
137		{{(1S,5R)-5-[(6-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
138		[(1S,5R)-5-(3-ciano-5-fluoro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
139		{{(1S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	
140		{{(1S,5R)-5-[(3,5-difluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
	quiral	

141		[(1S,5R)-5-(3-metilbenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico
	quiral	
142		[(1S,5R)-5-(3-fluoro benzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico
	quiral	
143		{(1S,5R)-5-[(4-metil-tiazol-2-carbonil)-amino]- biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido piridin-2- carboxílico
	quiral	
144		{(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct- 1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
	quiral	
145		{(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct- 1-il}-amida del ácido 5-Fluoro-piridin-2-carboxílico
	quiral	
146		{(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct- 1-il}-amida del ácido 6-Fluoro-piridin-2-carboxílico
	quiral	
147		{(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct- 1-il}-amida del ácido 3-Fluoro-6-metil-piridin-2- carboxílico
	quiral	
148		[(1S,5R)-5-(3-trifluorometilbenzoilamino)- biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido piridin-2- carboxílico
	quiral	
149		[(1S,5R)-5-(3-cianobenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]- amida del ácido piridin-2-carboxílico
	quiral	
150		[(1S,5R)-5-(3-ciano-5-fluoro benzoilamino)- biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido piridin-2- carboxílico
	quiral	

151	 quiral	[(1S,5R)-5-(2,5-difluoro-benzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido 6-Metil-pirazin-2-carboxílico
152	 quiral	{(1S,5R)-5-[(6-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
153	 quiral	[(1S,5R)-5-(3-ciano-5-fluoro-benzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
154	 quiral	{(1S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
155	 quiral	{(1S,5R)-5-[(3,5-difluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
156	 quiral	{(1S,5R)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida de ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
157	 quiral	{(1R,5S)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico
158	 quiral	{(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
159	 quiral	{(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
160	 quiral	[(1R,5S)-5-(3-fluorobenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico

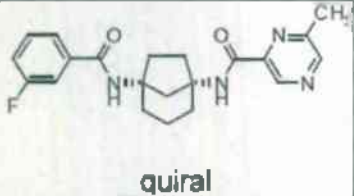
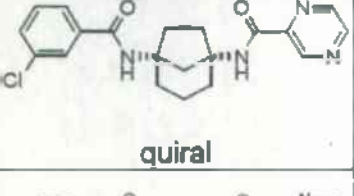
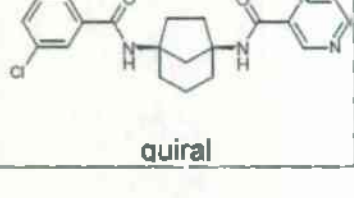
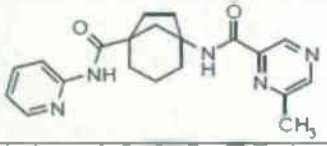
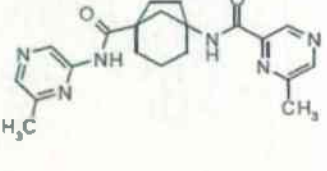
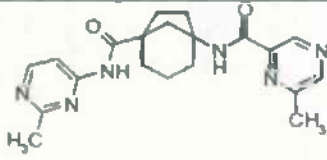
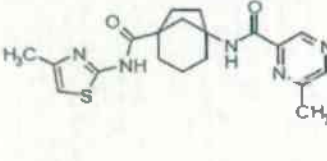
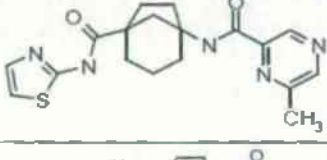
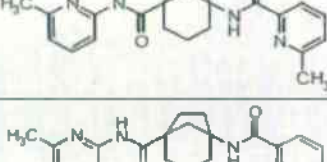
161		[(1S,5R)-5-(3-fluorobenzoilamino)-bicyclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
162		[(1S,5R)-5-(3-clorobenzoilamino)-bicyclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico
163		[(1R,5S)-5-(3-clorobenzoilamino)-bicyclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico

Tabla 2. Compuestos de la fórmula (I-B)

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre químico
164		6-metil-N-(5-(piridin-2-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
165		6-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
166		6-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
167		CH3carboxamida 6-metil-N-(5-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2
168		6-metil-N-(5-(tiazol-2-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
169		6-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamide
170		ON NCH3carboxamida 2-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2

		ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4
171		O NCH ₃ carboxamida 4-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2
172		N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1 -172NHil)tiazol-2-carboxamida
173		5-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2 carboxamida
174		174NNHONil)pirazin-2-carboxamida N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1 -
175		175NHOil)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-metilbenzamido)-N-(6-metilpiridin-2
176		176NHOil)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-clorobenzamido)-N-(6-metilpiridin-2
177		N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1 -1 il)picolinamide
178		6-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamide
179		NON NCH ₃ carboxamida 2-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4
180		NO NCH ₃ carboxamida 4-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2
181		181NNHil)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-metilbenzamido)-N-(2-metilpirimidin-4
182		182NHNOil)bicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-clorobenzamido)-N-(2-metilpirimidin-4

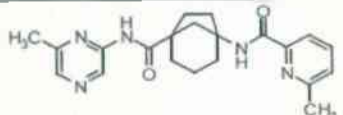
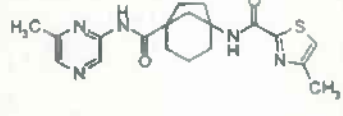
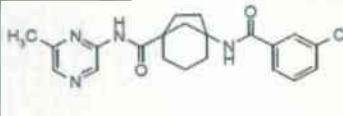
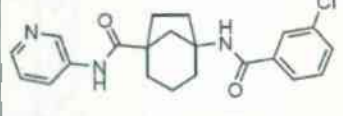
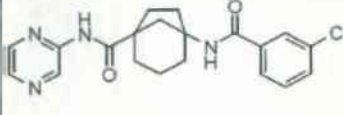
183		6-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamide
184		O NNCH3carboxamida 4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2
185		185NHOil)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-clorobenzamido)-N-(6-metilpirazin-2
186		186NNil)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-clorobenzamido)-N-(piridin-3
187		187NHil)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-clorobenzamido)-N-(pirazin-2

Tabla 3: Datos analíticos de los compuestos de la fórmula I

Ejemplo N.º	¹ H RMN (400 o 500 MHz, CDCl ₃), δ (PPM)	ESI-MS m/z (M+H) ⁺
1	8,23 (s, 2H), 8,15–8,19 (m, 2H), 7,81–7,86 (m, 2H), 7,38–7,43 (m, 4H), 2,75–2,80 (m, 1H), 2,05–2,30 (m, 7H), 1,77–1,92 (m, 4H)	351
2	8,29 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69–7,74 (m, 2H), 7,57–7,61 (m, 1H), 7,44–7,48 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24–7,28 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,72–2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,02–2,30 (m, 7H), 1,77–1,90 (m, 4H)	398
3	8,31 (s, 2H), 7,97 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,75–2,80 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 2,17–2,27 (m, 5H), 2,09–2,15 (m, 2H), 1,77–1,91 (m, 4H)	379
4	9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51–8,54 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15–8,19 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82–7,87 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 1H), 2,77–2,82 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,01–2,35 (m, 7H), 1,76–1,95 (m, 4H)	366

5	9,18 (s, 2H), 8,60 (s, 2H), 8,00 (s, 2H), 2,77–2,83 (m, 1H), 2,60 (s, 6H), 2,16–2,30 (m, 5H), 2,06–2,12 (m, 2H), 1,77–1,93 (m, 4H)	381
6	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36–7,49 (m, 3H), 7,15–7,22 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,73–2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,01–2,30 (m, 7H), 1,75–1,92 (m, 4H)	383
7	9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71–7,76 (m, 2H), 7,06–7,13 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 2,73–2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,11–2,29 (m, 5H), 2,01–2,09 (m, 2H), 1,75–1,92 (m, 4H)	383
8	9,18 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,77–2,83 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,05–2,29 (m, 7H), 1,75–1,92 (m, 4H)	381
9	8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26–7,25 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,21–1,80 (m, 11H)	399
10	8,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62–7,60 (m, 1H), 7,44–7,41 (m, 2H), 7,35–7,31 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,23–1,79 (m, 11H)	385
11	9,21 (s, 1H), 8,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47–7,45 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,75 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,27–1,81 (m, 11H)	385
12	7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,44–7,32 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,19–2,17 (m, 11H)	390
13	8,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60–7,58 (m, 1H), 7,45–7,27 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,77–2,73 (m, 4H), 2,24–1,81 (m, 11H)	399
14	7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35–7,32 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,24–1,78 (m, 11H)	404

15	7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58–7,33 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,71–2,66 (m, 4H), 2,19–1,74 (m, 11H)	404
16	8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,35–8,17 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54–7,50 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36–7,33 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,26–1,75 (m, 11H)	402
17	8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63–7,58 (m, 2H), 7,45–7,43 (m, 1H), 7,36–7,33 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19–1,77 (m, 11H)	398
18	8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,60–7,58 (m, 1H), 7,47–7,20 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 2,73–2,69 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28–1,80 (m, 11H)	398
19	8,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44–7,30 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21–1,80 (m, 11H)	398
20	9,38 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47–7,37 (m, 3H), 7,20–7,18 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,76–2,73 (m, 1H), 2,25–2,13 (m, 5H), 2,06–2,01 (m, 2H), 1,89–1,81 (m, 4H)	369
21	8,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47–7,37 (m, 4H), 7,18 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,76–2,74 (m, 1H), 2,30–1,80 (m, 11H)	368
22	8,75 (s, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,47–7,38 (m, 3H), 7,21–7,19 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,75–2,73 (m, 1H), 2,25–1,83 (m, 11H)	368
23	8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49–7,45 (m, 2H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34–2,25 (m, 1H), 2,21–1,78 (m, 10H)	382
24	8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48–7,39 (m, 3H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,19 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,76–2,74 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,32–2,18 (m, 5H), 2,09–2,06	382

	(m, 2H), 1,86–1,82 (m, 4H)	
25	8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40–7,29 (m, 3H), 7,12–7,09 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,70–2,66 (m, 4H), 2,17–1,72 (m, 11H)	383
26	8,94 (s, 1H), 8,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,08–8,06 (m, 1H), 7,47–7,37 (m, 4H), 7,20–7,18 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,74–2,71 (m, 1H), 2,24–2,13 (m, 5H), 2,05–2,00 (m, 2H), 1,87–1,79 (m, 4H)	368
27	8,87 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,50–7,38 (m, 4H), 7,21–7,18 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,74–2,71 (m, 1H), 2,27–2,15 (m, 5H), 2,09–2,04 (m, 2H), 1,92–1,67 (m, 4H)	369
28	8,67 (d, J = 5,0Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50–7,47 (m, 2H), 7,39–7,35 (m, 1H), 7,27–7,25 (m, 1H), 7,18–7,14 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,71 (d, J = 10,0Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,25–1,79 (m, 11H)	383
29	7,47–7,37 (m, 2H), 7,41–7,36 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,71 (d, J = 10,0Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25–1,80 (m, 11H)	388
30	7,91 (s, 1H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,38 (d, J = 5,0Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 2,71–2,67 (m, 4H), 2,20–1,79 (m, 11H)	388
31	8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,47–7,44 (m, 2H), 7,40–7,36 (m, 1H), 7,22–7,17 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 2,73–2,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28–1,78 (m, 11H)	382
32	8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47–7,39 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23–1,81 (m, 11H)	382
33	9,21 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,5Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,47–7,37 (m, 3H), 7,20–7,17 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,75 (d, J = 10,0Hz, 1H), 2,27–1,79 (m, 11H)	369

34	7,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,47–7,44 (m, 2H), 7,39–7,38 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,26–1,78 (m, 11H)	374
35	8,94 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30–7,26 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,73–2,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26–1,67 (m, 11H)	364
36	8,74 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,60–7,49 (m, 4H), 7,31–7,30 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,74–2,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28– 1,78 (m, 11H)	364
37	9,16 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51–7,49 (m, 1H), 7,29–7,27 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 2,75–2,73 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24–1,78 (m, 11H)	379
38	8,67 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51–7,49 (m, 1H), 7,31–7,25 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 2,71–2,69 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23–1,80 (m, 11H)	379
39	8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,26–1,84 (m, 11H)	378
40	8,86 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32–7,30 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27–1,83 (m, 11H)	365
41	9,21 (s, 1H), 8,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,32–7,26 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28–1,80 (m, 11H)	365
42	7,82 (s, 1H), 7,54–7,49 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,30–7,27 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,70–2,68 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25–1,79 (m, 11H)	370
43	8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32–7,26 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 2,77–2,73 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,24–1,80 (m, 11H)	379

44	7,54 (s, 1H), 7,50–7,48 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32–7,26 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,71–2,69 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26–1,77 (m, 11H)	384
45	7,91 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30–7,26 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,72–2,67 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,23–1,78 (m, 11H)	384
46	8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,21–8,18 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54–7,48 (m, 3H), 7,30–7,26 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 2,73–2,70 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26–1,81 (m, 11H)	382
47	8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30–7,26 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,72–2,70 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,30–1,79 (m, 11H)	378
48	8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32–7,22 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,72–2,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27–1,80 (m, 11H)	378
49	8,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,22–8,20 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,56–7,52 (m, 1H), 2,80– 2,78 (m, 4H), 2,28–1,60 (m, 11H)	384
50	8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22–8,20 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55–7,51 (m, 1H), 7,27–7,26 (m, 1H), 2,79–2,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,26–2,05 (m, 7H), 1,88–1,84 (m, 4H)	383
51	9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,21–8,18 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54–7,50 (m, 1H), 2,79–2,76 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,28–1,80 (m, 11H)	384
52	9,25 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,27–1,84 (m, 11H)	381
53	9,25 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55–7,50 (m, 2H), 7,32– 7,30 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 2,74 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28–1,83 (m, 11H)	379

54	9,25 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48–7,40 (m, 3H), 7,27–7,19 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,28–1,83 (m, 11H)	383
55	9,25 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66–7,36 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 2,76–2,74 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,25–1,82 (m, 11H)	399
56	9,25–9,22 (m, 2H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11–8,09 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 2,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,28–1,86 (m, 11H)	367
57	9,25 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,90–7,84 (m, 2H), 7,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27–1,81 (m, 11H)	372
58	9,25 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74–7,72 (m, 2H), 7,50–7,42 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	365
59	9,25 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,76–2,74 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,27–1,82 (m, 11H)	381
60	9,25 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91–7,88 (m, 2H), 2,80–2,78 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,28–1,85 (m, 11H)	381
61	9,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	386
62	9,25 (s, 1H), 8,37–8,19 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55–7,51 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,27–1,84 (m, 11H)	384
63	9,25 (s, 1H), 8,35–8,34 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64–7,62 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,29–1,83 (m, 11H)	380
64	9,25 (s, 1H), 8,38–8,35 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23–7,22 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H),	380

	2,29–1,81 (m, 11H)	
65		398
66	9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06–8,00 (m, 2H), 7,47–7,43 (m, 1H), 7,26–7,24 (m, 1H), 7,12–7,08 (m, 1H), 6,87–6,85 (m, 1H), 2,74– 2,72 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,24–1,79 (m, 11H)	383
67	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,26–7,23 (m, 2H), 6,93 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,76–2,74 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,26– 2,14 (m, 5H), 2,07–2,01 (m, 2H), 1,87–1,80 (m, 4H)	401
68	9,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01–7,99 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,32–7,30 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,72–2,71 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,20–1,74 (m, 11H)	366
69	9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,69–2,67 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,21–1,75 (m, 11H)	399
70	9,19 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,28–1,62 (m, 11H)	381
71	9,23 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,29–1,86 (m, 11H)	367
72	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,27–1,83 (m, 11H)	372
73	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50–7,41 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,25– 1,83 (m, 11H)	365
74	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	386

75	9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30–1,83 (m, 11H)	380
76	9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,25–1,83 (m, 11H)	380
77	9,17 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27–1,84 (m, 11H)	380
78	9,40 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 2,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,29–1,86 (m, 11H)	367
79	9,18 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 2,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,29–1,82 (m, 11H)	367
80	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03–7,98 (m, 2H), 7,75–7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,81–2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,25–1,85 (m, 11H)	380
81	8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	379
82	8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56–7,50 (m, 2H), 7,32–7,27 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,21–1,81 (m, 11H)	378
83	9,40 (s, 1H), 8,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98–7,97 (m, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,82 (m, 11H)	366
84	8,87–8,86 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,78–2,76 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,28–1,82 (m, 11H)	366

85	9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17–8,10 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,82 (m, 11H)	366
86	8,30 (s 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28–1,82 (m, 11H)	371
87	8,31 (s 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74–7,71 (m, 3H), 7,50–7,42 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28– 1,82 (m, 11H)	364
88	9,26 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,36–8,32 (m, 2H), 7,99–7,92 (m, 2H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,27–1,84 (m, 11H)	380
89	8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27–7,25 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,27–1,82 (m, 11H)	380
90	8,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,81–2,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,30–1,84 (m, 11H)	380
91	8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 2,74–2,72 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	385
92	8,34 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	379
93	8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00–7,97 (m, 2H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27–7,22 (m, 2H), 2,78–2,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	379
94		384

95	9,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89–7,97 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,78–2,35 (m, 11H)	419
96	9,38 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89–7,99 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	376
97	9,40 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,90–7,99 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	370
98	9,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,51–8,50 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50–7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31–7,30 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 2,75–2,73 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25–1,82 (m, 11H)	365
99	9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52–8,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61–7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48–7,46 (m, 1H), 7,39–7,36 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,27–1,82 (m, 11H)	385
100	9,39 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,28–1,84 (m, 11H)	367
101	9,39 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27–1,84 (m, 11H)	372
102	9,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54–7,51 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,27–1,84 (m, 11H)	370
103	9,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22–1,84 (m, 11H)	366

104	8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54–8,53 (m, 1H), 8,23–8,17 (m, 3H), 7,89–7,84 (m, 2H), 7,44–7,41 (m, 1H), 2,80–2,78 (m, 4H), 2,23– 1,82 (m, 11H)	366
105	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87–7,83 (m, 1H), 7,73–7,70 (m, 1H), 7,43–7,41 (m, 1H), 7,27–7,26 (m, 1H), 2,79–2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,27–1,82 (m, 11H)	365
106	9,25 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92–7,84 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 12,0 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,79–2,77 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,25–1,57 (m, 11H)	366
107	8,69 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23–8,17 (m, 3H), 7,86–7,83 (m, 1H), 7,43–7,41 (m, 1H), 7,27–7,25 (m, 1H), 2,77– 2,74 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,26–1,82 (m, 11H)	366
108	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22–8,17 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,43– 7,39 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27– 1,84 (m, 11H)	371
109	8,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,21–8,16 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,86–7,83 (m, 1H), 7,43–7,41 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,74–2,72 (m, 4H), 2,29– 1,78 (m, 11H)	371
110	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,27–8,18 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53–7,42 (m, 2H), 2,78– 2,76 (m, 1H), 2,27–1,84 (m, 11H)	369
111	8,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85–7,82 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,42–7,39 (m, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27–1,80 (m, 11H)	365
112	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42–7,39 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27–1,84 (m, 11H)	365

113	8,73 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,23–8,16 (m, 2H), 7,89–7,84 (m, 2H), 7,44–7,42 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,77–2,75 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32–1,81 (m, 11H)	365
114	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,44–7,27 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 2,75–2,73 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40–1,80 (m, 11H)	364
115	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47–7,27 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,76–2,73 (m, 1H), 2,30–1,80 (m, 11H)	384
116	8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24–7,43 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,30 (m, 11H)	397
117	8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36–7,50 (m, 3H), 7,25–7,29 (m, 1H), 7,19 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,74–2,76 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	382
118	8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48–7,60 (m, 2H), 7,22–7,32 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,72–2,78 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	378
119	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87–7,83 (m, 1H), 7,73–7,70 (m, 1H), 7,43–7,41 (m, 1H), 7,27–7,26 (m, 1H), 2,79–2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	365
120	8,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22–7,30 (m, 1H), 2,75–2,83 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	380
121	9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09–8,12 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22–7,30 (m, 1H), 2,75–2,82 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	366

122	8,40 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74–7,79 (m, 3H), 7,41–7,54 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,76–2,32 (m, 1H)	364
123	8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24–7,43 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,30 (m, 11H)	397
124	8,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22–7,30 (m, 1H), 2,75–2,83 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	380
125	8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36–7,50 (m, 3H), 7,25–7,29 (m, 1H), 7,19 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,72–2,78 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	382
126	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87–7,83 (m, 1H), 7,73–7,70 (m, 1H), 7,43–7,41 (m, 1H), 7,27–7,26 (m, 1H), 2,77–2,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	365
127	9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09–8,12 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22–7,30 (m, 1H), 2,75–2,82 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	366
128	8,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17–8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48–7,55 (m, 1H), 7,25–7,30 (m, 1H), 2,73–2,80 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,30 (m, 11H)	383
129	8,35 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24–7,32 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	371
130	8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89–8,02 (m, 2H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15–7,33 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,75–2,28 (m, 11H)	379

131	8,32 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz), 7,23–7,29 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,78–2,30 (m, 11H)	395
132	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98–8,03 (m, 2H), 7,72– 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,82–2,32 (m, 11H)	380
133	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,80–2,32 (m, 11H)	386
134	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50–7,60 (m, 1H), 7,28–7,40 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	379
135	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,82–8,09 (m, 4H), 7,06–7,12 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	384
136	9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,20–7,30 (m, 2H), 6,89–6,97 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,31 (m, 11H)	401
137	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98–8,03 (m, 2H), 7,72– 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,82–2,32 (m, 11H)	380
138	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,80–2,32 (m, 11H)	386
139	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50–7,60 (m, 1H), 7,28–7,40 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	379
140	9,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,82–8,09 (m, 4H), 7,06–7,12 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	384
141	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,27–7,50 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	364
142	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36–7,50 (m, 4H), 7,16–7,22 (m, 1H), 6,20 (s,	368

	1H), 2,75 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	
143	8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35–7,48 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	371
144	8,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52–8,58 (m, 1H), 8,18–8,32 (m, 3H), 7,83–7,92 (m, 2H), 7,40–7,50 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	366
145	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,20–8,45 (m, 4H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44–7,60 (m, 2H), 2,76–2,81 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	369
146	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80–8,20 (m, 5H), 7,42–7,50 (m, 1H), 7,06–7,12 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	369
147	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20–7,47 (m, 3H), 2,75–2,82 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	383
148	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,40–7,98 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,78–2,40 (m, 11H)	418
149	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40–8,05 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 2,75–2,80 (m, 1H), 1,78–2,40 (m, 11H)	375
150	8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42–7,78 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,78–2,40 (m, 11H)	393
151	9,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75–7,80 (m, 1H), 7,07–7,20 (m, 2H), 6,81–6,90 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	401
152	9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,95–8,11 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,08–7,12 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	384

153	9,20 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70–7,75 (m, 1H), 7,48–7,54 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,78–2,40 (m, 11H)	408
154	9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,18–8,21 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50–7,54 (m, 1H), 2,76–2,79 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	384
155	9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,25–8,30 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,26–7,35 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	402
156	9,18 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,77–2,83 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H).	381
157	9,18 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,77–2,83 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H).	381
158	9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51–8,54 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15–8,19 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82–7,87 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 1H), 2,77–2,82 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H).	366
159	9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51–8,54 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15–8,19 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82–7,87 (m, 1H), 7,39–7,44 (m, 1H), 2,77–2,82 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H).	366
160	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36–7,49 (m, 3H), 7,15–7,22 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,73–2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H).	383
161	9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36–7,49 (m, 3H), 7,15–7,22 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,73–2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H).	383
162	9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47–8,51 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58–7,63 (m, 1H), 7,42–7,50 (m, 1H), 7,32–7,40 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	385

163	9,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47–8,51 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58–7,63 (m, 1H), 7,42–7,50 (m, 1H), 7,32–7,40 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	385
164	9,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72–7,69 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,58–2,56 (m, 1H), 2,30–2,05 (m, 5H), 1,91–1,73 (m, 6H)	366
165	9,34 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,60–2,54 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30–2,20 (m, 3H), 2,11–2,07 (m, 2H), 1,96–1,73 (m, 6H)	381
166	9,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93–7,90 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 2,53–2,50 (m, 7H), 2,18–1,65 (m, 11H)	381
167	9,17 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,60–2,57 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,28–2,21 (m, 3H), 2,11– 2,01 (m, 2H), 1,93–1,75 (m, 5H), 1,73–1,70 (m, 1H)	386
168	9,26 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,61–2,57 (m, 4H), 2,31–2,20 (m, 3H), 2,11–2,04 (m, 2H), 1,92–1,71 (m, 6H)	372
169	8,33 (s, 1H), 8,00–7,79 (m, 3H), 7,74–7,71 (m, 1H), 7,60–7,57 (m, 1H), 7,28–7,27 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,24–2,00 (m, 5H), 1,91–1,84 (m, 6H)	379
170	8,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,92–7,88 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,58–2,55 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24–2,05 (m, 6H), 1,91–1,84 (m, 5H)	380
171	8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58–7,56 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,56–2,54 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27–2,05 (m, 5H), 1,92–1,84 (m, 6H)	385
172	8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88–7,86 (m, 2H), 7,57–7,64 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,58–2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24–2,05 (m, 5H), 1,91–1,84 (m, 6H)	371

	9,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03–7,88 (m, 3H), 7,60–7,56	
173	(m, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,58–2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24–2,05 (m, 5H), 1,91–1,77(m, 6H)	380
	9,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03–7,86 (m,	
174	3H), 7,60–7,56 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24–2,05 (m, 5H), 1,91–1,77(m, 6H)	366
	8,04–8,03 (m, 2H), 7,61–7,50 (m, 3H), 7,32–7,27 (m, 2H), 6,90 (d, J	
175	= 7,5 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,14–1,88 (m, 5H), 1,86–1,72 (m, 6H)	378
	8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71–7,70 (m, 1H), 7,60–7,57	
176	(m, 2H), 7,46–7,45 (m, 1H), 7,37–7,34 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,51–2,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24–2,00 (m, 5H), 1,89–1,82(m, 6H)	398
	8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17–8,16 (m, 1H), 8,03–8,01	
177	(m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84–7,82 (m, 1H), 7,58–7,55 (m, 1H), 7,42– 7,40 (m, 1H), 6,88–6,87 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,24– 2,00 (m, 5H), 1,89–1,76 (m, 6H)	365
	8,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05–7,74 (m, 3H), 7,73 (t, J =	
178	8,0 Hz, 1H), 7,29–7,27(m, 1H), 2,64–2,57 (m, 7H), 2,27–1,72 (m, 11H)	380
	8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99	
179	(d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,61 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,58 (s, 1H), 2,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,08–2,06(m, 2H), 1,93–1,81 (m, 7H)	381
	8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,37	
180	(s, 1H), 7,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,62–2,48(m, 7H), 2,25–1,73 (m, 11H)	386
	8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00–7,95 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 2H),	
181	7,32–7,30 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,24–2,05 (m, 5H), 1,91–1,71 (m, 6H)	379

	8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98–7,95 (m, 2H), 7,71–7,63 (m, 2H),	
182	7,48–7,36 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,24– 2,05 (m, 5H), 1,91–1,71 (m, 6H)	399
	9,31 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88	
183	(s, 1H), 7,74–7,71 (m, 1H), 7,28–7,27 (m, 1H), 2,64–2,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,27–1,75 (m, 11H)	380
	9,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (s, 1H),	
184	2,61–2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,25–1,88 (m, 11H)	386
	9,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,5	
185	Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,57–2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,29–1,75 (m, 11H)	399
	9,49 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0	
186	Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49–7,46 (m, 1H), 7,33–7,32 (m, 1H), 2,26–1,65 (m, 12H)	384
	9,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H),	
187	7,51–7,49 (m, 1H), 7,33–7,30 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,57–2,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31–1,71 (m, 11H)	385

4. Evaluación farmacológica de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención se ensayaron *in vitro* e *in vivo* y se pueden ensayar *in vitro* e *in vivo*, en los ensayos descritos a continuación.

Ensayos *in vitro*

Ensayos de unión de radioligandos

Se realizaron ensayos de unión tal como se describe en [J. A. O'Brien et al. Mol Pharmacol., 2003, 64, 731–740] con ligeras modificaciones, incluyendo que se usó un radioligando que se une con el sitio de unión de metil-5-(2-piridiniletinil)piridina (MPEP) en lugar de [³H]-MPEP. En resumen, después de descongelar, los homogenatos de membrana se resuspendieron en 50 mM de Tris-HCl y buffer de unión al 0,9% de NaCl a pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/cavidad para la unión por filtración a radioligando. Las incubaciones incluían 5 nM de radioligando, membranas y buffer o concentraciones variables de compuesto. Las muestras se

incubaron durante 60 min a temperatura ambiente con agitación. La unión no específica se definió con 10 μM de MPEP frío cuando se usó el radioligando. Después de incubar, las muestras se filtraron sobre un filtro de GF/C (preembibido en 0,25% de polietilenimina (PEI)) y luego se lavaron 4 veces usando un cosechador celular Tomtec® Harvester 96® Mach III (Tomtec, Hamden, CT) con 0,5 mL de 50 mM de Tris-HCl helado (pH 7,4). Los valores de IC_{50} se derivaron de la curva de inhibición y los valores K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff de $\text{K}_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{L}]/\text{K}_d)$ descrita en [Y. Cheng y W.H. Prusoff Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099–3108] donde $[\text{L}]$ es la concentración de radioligando y K_d es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Los valores K_i de los compuestos de la invención eran $< 10 \mu\text{M}$. Los valores K_i de los compuestos representativos se enumeraron en la Tabla 4.

Ensayo de movilización de calcio para ensayar la actividad alostérica negativa o positiva

El cADN para el receptor 5 de glutamato metabotrópico de rata (rmGluR5) y el cADN para el receptor 5 de glutamato metabotrópico humano (hmGluR5) fueron donaciones generosas de S. Nakanishi (Kyoto University, Kyoto, Japón). El rmGluR5 o hmGluR5 se expresó establemente en una línea celular HEK 293 y se cultivaron en medio Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) con suplementos (10% de suero bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades/mL de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomycin y 0,75 mM G1418) a 37 °C, 5% de CO_2 . 24 horas antes del ensayo, se sembraron células en placas de microtitulación de paredes negras de 384 cavidades recubiertas con poli-D-lisina. Justo antes del ensayo, el medio se aspiró y las células se cargaron en seco (25 $\mu\text{L}/\text{cavidad}$) con 3 μM de Fluo-4/ 0,01% de ácido plurónicos en buffer de ensayo (solución fisiológica equilibrada de Hank (HBSS)): 150 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1 mM de CaCl_2 , 1 mM de MgCl_2 , más 20 mM de ácido N-2-Hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES), pH 7,4, 0,1% de albúmina de suero bovino (BSA) y 2,5 mM de probenidol durante 1 hora en 5% de CO_2 a 37 °C. Después de descartar un exceso de tinción, las células se lavaron en buffer de ensayo y se cubrieron con un volumen final igual a 30 $\mu\text{L}/\text{cavidad}$. La fluorescencia base se controla en una lectora de placas por imágenes fluorométricas (FLIPR) (Molecular Devices,

Sunnivale, CA) con una longitud de onda de excitación de 488 nm y un rango de emisión de 500 a 560 nm. La energía de excitación láser se ajustó de modo tal que las lecturas de fluorescencia basal fueran de aproximadamente 10000 respecto de las unidades fluorescentes. Las células se estimularon con una concentración de EC_{20} o EC_{80} de glutamato en presencia de un compuesto por ensayar, ambos diluidos en buffer de ensayo y las unidades fluorescentes relativas se midieron a intervalos definidos (exposición = 0,6 seg) durante un período de 3 min a temperatura ambiente. Las lecturas basales derivadas de controles negativos se sustrajeron de todas las muestras. Se calculó el cambio máximo para cada cavidad. Se analizaron las curvas de concentración–respuesta derivadas del cambio máximo en la fluorescencia por regresión no lineal (ecuación de Hill). Se puede identificar un modulador negativo de estas curvas de concentración–respuesta si un compuesto produce una inhibición dependiente de la concentración de la respuesta de glutamato EC_{80} . Los ejemplos representativos se ensayaron en el ensayo anterior usando un máximo de inhibición de hmGluR5 y FLIPR en un rango de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 100%, mientras que FLIPR IC_{50} variaba de aproximadamente 0,32 nM a aproximadamente 1 μ M. Los valores de IC_{50} de compuestos representativos se enumeraron en la **Tabla 4**.

Un modulador positivo (PAM) se puede identificar a partir de estas curvas de concentración–respuesta si un compuesto produce un aumento dependiente de la concentración en la respuesta de glutamato EC_{20} .

Se puede identificar un modulador alostérico silencioso (SAM) sobre la base del ensayo de radioligando como del ensayo de movilización de calcio. Si un compuesto se une activamente con un sitio alostérico del receptor sobre la base del ensayo de radioligando, pero no tiene una eficacia intrínseca mensurable en el ensayo de movilización de calcio, el compuesto es SAM.

Tabla 4: Actividad in vitro de compuestos representativos

Ejemplo N.º	hmGluR5 Ki (nM)	hmGluR5 FLIPR IC_{50} (nM)	% de inhibición de hmGlu5 FLIPR
2	27	3,7	89
6	78	9	92

15	340	26	88
36	280	35	87
126	39	0,32	86
160	35	3,9	89
161	1200	134	90
171	65	4,7	94
176	500	33	91
178	370	38	90

Ensayos in vivo

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden ensayar respecto del efecto ansiolítico in vivo en un ensayo de enterramiento de mármol murino (mMB) similar al descrito en [K. Njung'e, K. y S.L. Handley, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **1991**, 38, 63– 67].

El efecto ansiolítico in vivo también se puede ensayar por medio de un ensayo de conflicto modificado de Geller–Seifter en [N.A. Moore *et al. Behavioural Pharmacology*, **1994**, 5, 196–202].

El “Vogel Conflict Test” tal como describen Vogel *et al.* [*Psychofarmacologia*, **1971**, 21, 1–7] también se puede usar para detectar la actividad ansiolítica de un compuesto de la fórmula (I) porque los ansiolíticos elevan el castigo de beber.

Los compuestos de la invención también se pueden evaluar in vivo en cuanto a los efectos ansiolíticos usando un método de reflejo por susto mejorado con luz (LES) tal como se describe en [Walquer y Davis. *Biol. Psychiatry*, **1997**, 42, 461–471].

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

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden evaluar in vivo en cuanto a los efectos antidepresivos. Se puede medir una evaluación de las acciones de tipo depresivos usando un ensayo de nado forzado similar al descrito en [J.F. Crian, *et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **2005**, 29, 547–569].

El efecto antidepresivo también se puede evaluar usando la rata de línea sensible de Flinders (FSL) en el ensayo de interacción social y FST tal como se describe en [D.H. Overstreet y G. Griebel *Pharmacol Biochem Behav.*, **2005**, 82, 1: 223–227].

También se pueden evaluar los efectos ansiolíticos y antidepresivos usando un paradigma para la respuesta del eje de HPA reducido (David *et al.*, 2007, reunión de SFN en San Diego). Este modelo basado en el suministro crónico de corticosterona en el agua potable causa comportamientos de tipo ansiedad y depresión en ratones.

La enfermedad de Parkinson (PD) se puede evaluar midiendo la neurotoxicidad de MPTP en ratas tal como se describe en [E. H. Lee *et al. Chin. J. Physiol.*, **1992**, 35, 4: 317–36]. Además, el agotamiento de DA estriatal inducido experimentalmente en animales es un modelo válido de parkinsonismo, tal como se describe en [W. Schultz *Prog. Neurobiol.*, **1982**, 18, 2–3: 121–66]. La capacidad de ciertas sustancias de dañar las neuronas catecolaminérgicas se usó extensivamente para producir deficiencia de DA en animales, tal como se describe en [L. E. Annett *et al. Exp. Neurol.*, **1994**, 125, 2: 228–46]. La PD también se puede evaluar midiendo la neurotoxicidad inducida por la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) tal como se describe en [N. Breisse *et al. J. Neurosci.*, **2002**, 22, 13: 5669–5678; D. Rilander *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 330, 1: 227–235; y L. Chen *et al.*, "Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist in 6-hydroxydopamine partially lesioned rats reverses abnormal firing of dopaminergic neurons", *Brain Res.*, **2009**, 1286, 192–200].

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

Preclínicamente, los animales también se pueden evaluar en cuanto al bloqueo/atenuación de síntomas asociados con esquizofrenia. Los síntomas positivos en modelos animales de esquizofrenia se pueden evaluar midiendo los cambios en el nivel general de actividad de dopamina (DA) con cambios paralelos concomitantes en la actividad locomotriz tal como se describe en [R. Depoortere *et al. Neuropsychopharmacology*, **2003**, 28, 11: 1889–902], D-anfetamina (AMPH) y fenciclidina (PCP) por inducción de modelo de psicosis o hiperactividad locomotriz tal

como se describe 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**, describieron ensayos para evaluar la actividad locomotriz, catalepsia, trepado y estereotipia, que se refieren a la sintomatología positiva y perfil de efectos colaterales caracterizando los compuestos con eficacia antipsicótica típica y atípica. La atenuación en el trepado, estereotipia y catalepsia (AIC) inducidos por apomorfina se puede evaluar tal como se describe en [Y. K. Fung *et al. Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1986**, 24, 1: 139–41 e Y. K. Fung *et al. Steroids*, **1987**, 49, 4–5: 287–94]. Además, los síntomas negativos de esquizofrenia se pueden evaluar midiendo la interacción social bajo la influencia de los antagonistas de NMDA como PCP, tal como se describe en F. Sams–Dodd, **1998**, *supra*.

Los síntomas cognitivos de memoria, incluyendo aquellos de la enfermedad de Alzheimer, se pueden evaluar por medio de tales modelos como el paradigma condicionante 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 del brazo radial descrito en [J. P. Aggleton *et al. Behav. Brain Res.*, **1996**, 19, 2: 133–46], mientras que la memoria y el aprendizaje de referencia espacial se pueden evaluar en el ensayo del laberinto de agua de Morris tal como se describe en [Morris. *Learn. Motiv.*, **1981**, 12, 239–260; B. Bontempi *et al. Eur. J. Neurosci.* **1996**, 8, 11: 2348–60].

Además, respecto de la cognición, la memoria y el hipofuncionamiento del hipocampo se pueden evaluar midiendo la restauración de la plasticidad sináptica en ratas hembras ovariectomizadas (OVX) tal como se describe en [M. Day y M. Good *Neurobiol. Learn. Mem.*, **2005**, 83, 1: 13–21]. Por otra parte, los cambios en la función de la atención debidos a la esquizofrenia se pueden examinar por medio del ensayo del tiempo de reacción serial de cinco elecciones (5) (5CSRT) 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 se pueden evaluar en cuanto a enfermedades o trastornos cognitivos por medio de cualquiera de los ensayos dentro del arte de los expertos.

La actividad analgésica se puede evaluar por medio del modelo de dolor neuropático (el “modelo de Chung”) tal como se describe en [Kim y Chung, *Pain*, **1992**, 50, 355–363]. La actividad analgésica/antiinflamatoria se puede evaluar *in vivo* usando el

ensayo de la pata en formalina en el ratón tal como se describe en [Wheeler-Aceto et al, *Psychopharmacology*, **1991**, 104, 35-44).

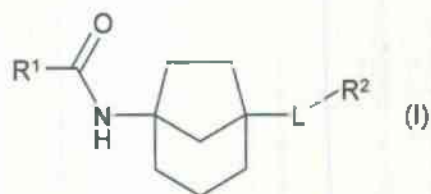
La esclerosis múltiple se puede evaluar por medio del modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) descrito en [H. Y. Liu et al. *J. Neurosci. Res.*, **2002**, 70, 2: 238-48].

Los expertos en el arte reconocerán que diversos cambios y/o modificaciones se pueden realizar en los aspectos o formas de realización de esta invención y que tales cambios y/o modificaciones se pueden hacer sin apartarse del espíritu de esta invención. En consecuencia, se pretende que las reivindicaciones anexas cubran todas las variaciones equivalentes cuando entran dentro del espíritu y el alcance de esta invención.

Cada referencia citada en la presente solicitud, incluyendo las referencias bibliográficas, libros, patentes y solicitudes de patentes, se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



en donde:

L es -NHCO- o -CONH-; y

R¹ y R² son ambos heteroarilo, donde ambos son sustituidos independientemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por alquilo y halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

cada uno, de modo independiente, seleccionados del grupo compuesto por pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo donde por lo menos un R¹ y R² está sin sustituir, y un R¹ y R² es opcionalmente mono-, di- o trisustituido, de modo independiente, con metil o fluoro.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son sustituidos independientemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de metil y fluoro.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo conformado por piridinilo, piridazinilo y triazinilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en donde R¹ y R² son ambos piridinilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es -NHCO-.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es -CONH-.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de la lista comprendida por:
 - a. N,N-biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6- metilpicolinamida);
 - b. N,N-(biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6-metilpirazin-2-carboxamida);

- c. {5-[(6-metilpirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- d. N-(5-(5-fluoropicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- e. 5-fluoro-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- f. N-(5-(5-fluoropicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida;
- g. 5-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- h. 4-metil-N-(5-(5-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida;
- i. 2-metil-N-(5-(5-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
- j. 5-metil-N-(5-[(4-metil-1,3-tiazol-2-yl)carbonil]amino)biciclo[3,2,1] oct - 1-il)pirazin-2-carboxamida;
- k. N-(5-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]amino)biciclo[3,2,1]oct-1-il)-5-etilpirazin-2-carboxamida;
- l. 5-metil-N-(5-(5-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- m. 5-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- n. N-(5-(3-fluoro-6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida;
- o. 4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida;
- p. 4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida;
- q. 6-metil-N-(5-(5-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- r. 6-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- s. 6-metil-N-(5-(5-metilnicotinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- t. 6-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- u. 6-metil-N-(5-(5-metilnicotinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- v. 5-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;

- w. 4-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida;
- x. 2-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
- y. 2-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-5-carboxamida;
- z. 6-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- aa. 6-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- bb. {(1S,5R)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- cc. {(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 3-Fluoro-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- dd. {(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- ee. 5-fluoro-N-((1R,5S)-5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- ff. 6-metil-N-((1R,5S)-5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- gg. {(1S,5R)-5-[(4-metiltiazol-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- hh. {(1S,5R)-5-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- ii. {(1S,5R)-5-[(6-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- jj. {(1S,5R)-5-(3-ciano-5-fluoro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- kk. {(1S,5R)-5-[(3,5-difluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- ll. {(1S,5R)-5-[(6-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- mm. {(1S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;

- ii)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- nn. {(1S,5R)-5-[(3,5-difluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-
amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico;
- oo. {(1S,5R)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-
amida de ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
- pp. {(1R,5S)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3.2.1]oct-1-il}-
amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;

y racematos y enantiómeros de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionado de la lista que comprende:

- N,N-biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6-metilpicolinamida);
- 5-fluoro-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- 6-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- 6-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- {(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-
amida del ácido 3-Fluoro-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 5-fluoro-N-((1R,5S)-5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- 6-metil-N-((1R,5S)-5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;

y racematos y enantiómeros de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionado de la lista que comprende:

- N,N-biciclo[3,2,1]octan-1,5-diil)bis(6-metilpicolinamida);
- 5-fluoro-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- 6-metil-N-(5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- 6-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- {(1R,5S)-5-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-
amida del ácido 3-Fluoro-6-metil-piridin-2-carboxílico;
- 5-fluoro-N-((1R,5S)-5-(6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- 6-metil-N-((1R,5S)-5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionados de la lista que comprende:

- a. 6-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- b. 6-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- c. 6-metil-N-(5-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- d. 6-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- e. 2-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
- f. 4-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida;
- g. 5-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida;
- h. 6-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- i. 2-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
- j. 4-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida;
- k. 5-(3-metilbenzamido)-N-(2-metilpirimidin-4-il)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida;
- l. 6-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida;
- m. 4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida;

y racematos y enantiómeros de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

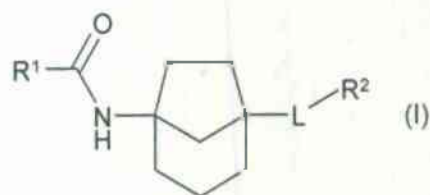
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno de ansiedad seleccionado de un grupo que comprende trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, ansiedad, trastorno de estrés post-traumático, reacción aguda de estrés, un trastorno de adaptación, un trastorno hipocondríaco, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, una fobia específica, trastorno de ansiedad debido a la condición médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, ansiedad inducida por la retirada del alcohol, y una combinación de los mismos.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad del sistema nervioso central o trastorno es un trastorno depresivo seleccionado de entre el grupo que consiste en depresión atípica, depresión bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, la depresión endógena (es decir, la depresión aguda sin causa obvia), depresión involutiva (es decir, la depresión que se produce en la mediana edad o ancianos), la depresión reactiva (es decir, la depresión causada por un episodio traumático vida obvio), la depresión postparto, depresión primaria (es decir, la depresión que no tiene una causa física o psicológica obvia tales como una enfermedad o trastorno), depresión psicótica, y la depresión secundaria (es decir, la depresión que parece ser causada por alguna otra enfermedad subyacente, otra enfermedad o trastorno médico).

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados de biciclo[3,2,1]octilamida de la fórmula (I):



en donde L, R¹ y R² son tal como se definen en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y composiciones farmacéuticas y sus métodos de uso.

CPT\CPT\ID-273201\WPCL3003

240 20

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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION 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

06049

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 Nº 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 Consulado de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn, ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

John Meidahl P.D.

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101
80100-02364/98

12.06.98 RA
208.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 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.

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

John Meidahl Petersen,

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

H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
ENRIKE STRASANT

ERHVERVS- OG SELSKABSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET



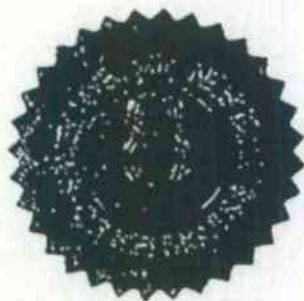
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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

Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist



THE TESTIMONY OF

P. A. SØDEQUIST

is hereby attested.

14 MAJ 1998

MINISTERIET FOR UDENRIGS- SAGER.

E.A.

Engelb. Blomhøj
ENGELB. BLUMHØJ

KAMPMANNSGADE 1

1780 KØBENHAVN V

TELEFON 33 30 77 00

EKSPEDITIONSTID 10.00 - 13.00

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA:

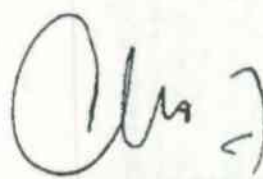
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



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

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

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

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

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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE REALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JAIME A. GARAVITO B.
INADCUYDA E INTERMITE OFICIAL
Dec 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9217 (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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 108305

Bogotá D.C., Octubre 10 de 2014 - 12:40:15

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	702199256	10/10/2014	6.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

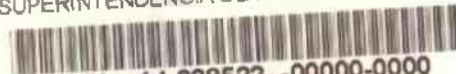
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
			\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado a Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-228522-00000-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-189779-00009-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 112

020103003-841-1370.

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

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

Octubre 10 de 2014 - 12:40:17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 108293

Bogotá D.C., Octubre 10 de 2014 - 12:40:15

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	702199256	10/10/2014	6.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-228522-00000-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-169779-00009-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 112

020:03003-841-139-0.

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Correo: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6813240

Octubre 10 de 2014 - 12:40:17

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

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

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

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-169779-00009-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-228522-00000-0000

Fecha: 2014-10-15 16:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112