



No. 13-169779- -00000-0000

Fecha: 2013-07-17 16:48:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

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 _____ VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344

22. BOGOTÁ, D. C., _____

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-169779- -00000-0000 Fecha: 2013-07-17 16:48:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 146
---	--

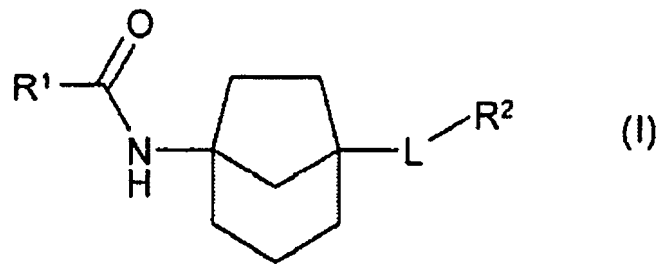
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/066690	Fecha 2011/12/22
Publicación Internacional No.		WO 2012/088365 A1	Fecha 2012/06/28
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
DERIVADOS DE BICICLO[3,2,1]OCTILAMIDA Y SUS USOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A01N 029/004, A61K 031/025			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
H. LUNDBECK A/S			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Valby	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Dinamarca	Dinamarca
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LI		Guiying	Estadounidense
2. ZHOU		Hao	Estadounidense
3. WEISS		Jesse	Estadounidense
4. DOLLER		Dario	Estadounidense
5. FORD		James	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	River Edge	River Edge	76 Rutgers Place, Apt. #1, River Edge, New Jersey 07661, Estados Unidos de América
2. Estados Unidos de América	New Jersey	Paramus	325 Edstan Way, Paramus, New Jersey 07652, Estados Unidos de América
3. Estados Unidos de América	New Jersey	Woodbirdge	169 South Park Drive, Woodbirdge, New Jersey 07095, Estados Unidos de América
4. Estados Unidos de América	New Jersey	Sparta	15 Quarterhorse Crossing, Sparta, New Jersey 07871, Estados Unidos de América
5. Estados Unidos de América	New Jersey	Glen Ridge	11 Madison Street, Glen Ridge, New Jersey 07028, Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN U.S.A.		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/426,379
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/12/22			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-0068436	Fecha: 2013/07/10
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma: <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>PP#2355T055</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquéen		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>109</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>16</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de H. LUNDBECK A/S 10. ☒ Dos (2) documentos que legalmente prueban la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

FIGURA CARACTERISTICA



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 June 2012 (28.06.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/088365 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 29/04 (2006.01) A61K 31/025 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/066690

(22) International Filing Date:
22 December 2011 (22.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/426,379 22 December 2010 (22.12.2010) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LI, Guiying [US/US]; 76 Rutgers Place, Apt. #1, River Edge, NJ 07661 (US). ZHOU, Hao [US/US]; 325 Edstan Way, Paramus, NJ 07652 (US). WEISS, Jesse [US/US]; 169 South Park Drive, Woodbridge, NJ 07095 (US). DOLLER, Dario [US/US]; 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871 (US). FORD, James [US/US]; 11 Madison Street, Glen Ridge, NJ 07028 (US).

(74) Agents: LIM, Kitae et al.; Lundbeck Research Usa, 215 College Road, Paramus, NJ 07652 (US).

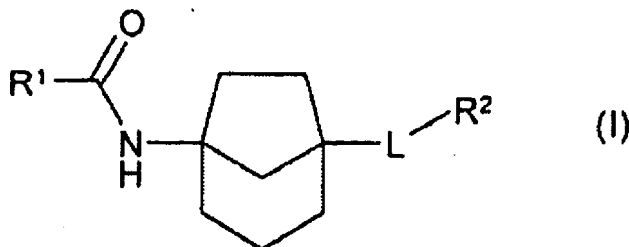
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: BICYCLO[3.2.1]OCTYL AMIDE DERIVATIVES AND USES OF SAME



(57) Abstract: The present invention provides bicyclo[3.2.1]octyl amide derivatives of formula (I): wherein L, R¹ and R² are as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; pharmaceutical compositions and methods using the same.

WO 2012/088365 A1

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
5 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
10 (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
15 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
20 el grupo III comprende receptores de mGlu4, 6, 7 y 8.

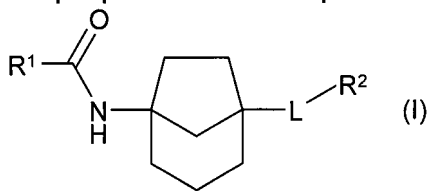
Los receptores de mGlu tienen un papel esencial en las funciones cerebrales normales, así como en los trastornos neurológicos, psiquiátricos y neuromusculares. Los receptores de mGlu5 están ubicados primariamente de forma pos-sináptica y se expresan mucho en las regiones límbicos del cerebro.
25 Los 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):



5 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 $C_1\text{-}C_6$ o cicloalquilo $C_1\text{-}C_6$, que está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN , -NH_2 , $\text{-NH(alquilo } C_1\text{-}C_3)$, $\text{-N(alquilo } C_1\text{-}C_3)_2$, alquil $C_1\text{-}C_3$ -heterociclilo, alquil $C_1\text{-}C_3$ -carbamato, $\text{-C(O)NH(alquilo } C_1\text{-}C_3)$, $\text{-C(O)N(alquilo } C_1\text{-}C_3)_2$, $\text{-NHC(O)-alquilo } C_1\text{-}C_3$, $\text{-N(alquilo } C_1\text{-}C_3)\text{-C(O)-alquilo } C_1\text{-}C_3$, OH u $\text{-O-alquilo } C_1\text{-}C_6$; 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

5

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):



R¹ y R² 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-R³, -NHR³, -N(alquil)R³, -C(O)NHR³, -C(O)N(alquil)R³, -NHC(O)R³, -N(alquil)C(O)R³, -OH u -OR³, en donde:

20

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.

- 5 Cuando el término "alquilo" aparece aquí sin un rango de átomo de carbono, implica un rango de C₁–C₈. Los ejemplos de restos de alquilo hidrocarbonado saturado incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*propilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares.

- 10 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–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
- 15 alcoxi también se refiere a restos de –O–alquilo donde el grupo alquilo está sustituido con hidroxilo, ciano, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilamida, dialquilamida, y similares, incluyendo, sin limitación, –Oalquil C₁–C₄–OH, –Oalquil C₁–C₄–OCH₃, –Oalquil C₁–C₄–NHCH₃, –Oalquil C₁–C₄–N(CH₃)₂, –Oalquil C₁–C₄–CONHCH₃, –Oalquil C₁–C₄–CON(CH₃)₂, –Oalquil C₁–C₄–NHCOCH₃ y –Oalquil
- 20 C₁–C₄–N(CH₃)COCH₃.

- 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
- 25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 $-CH_3NH-$ y CH_3CH_2NH- .

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 $-NHCH_2CH_3$.

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, benzooxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo o tiofenilo.

En algunas 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, heterociclil- 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.

- 5 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)NHCH₃, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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
25 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 absorptivos 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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
15 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.

20 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.*
25 *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

22
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.

- 5 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,
- 10 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
- 15 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
- 20 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,
- 25 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),
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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

5 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,

10 diplopía, defecto aferente de las pupilas, paresia motriz, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, cuádraparesis plegia, paraplegia, hemiplegia, tetraplegia, cuádruplegia, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clono, mioclono, mioquimia, síndrome de piernas inquietas, reflejos disfuncionales de pie caído (MRS, de Babinsky, Hoffman, Chaddock),

15 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

20 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

25 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 compuestos de la presente invención.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

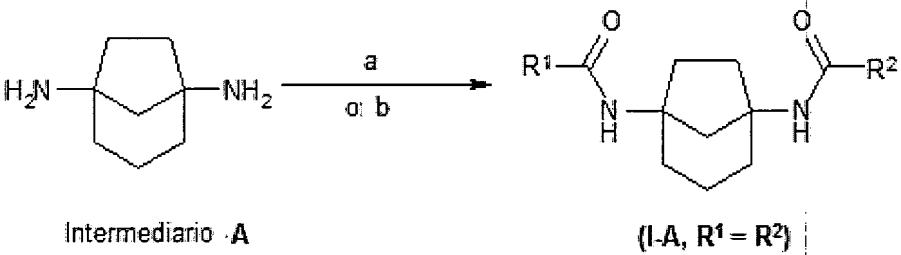
- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, sin limitación, de acuerdo con uno de los métodos generales destacados más abajo.
- 25 Por ejemplo, los esquemas 1-9 que siguen pretenden ser una ilustración de algunas formas de realización de la invención y ninguna limitación de la presente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

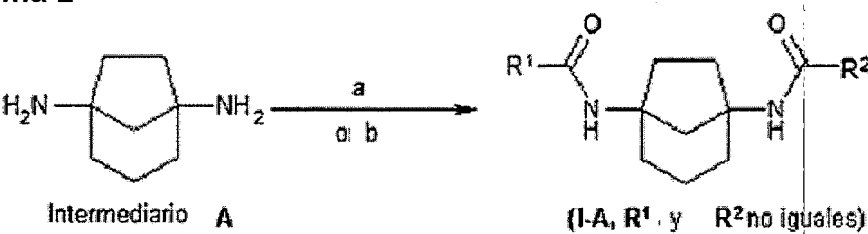
Esquema 1



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) (R¹ ≠ R²) 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.

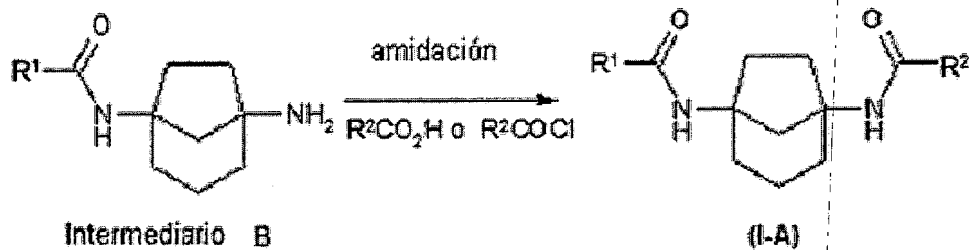
Esquema 2



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).

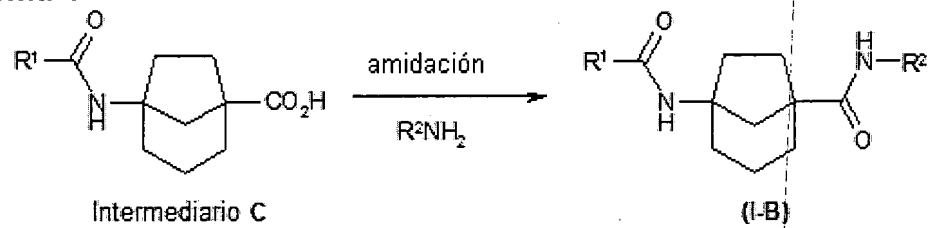
Esquema 3



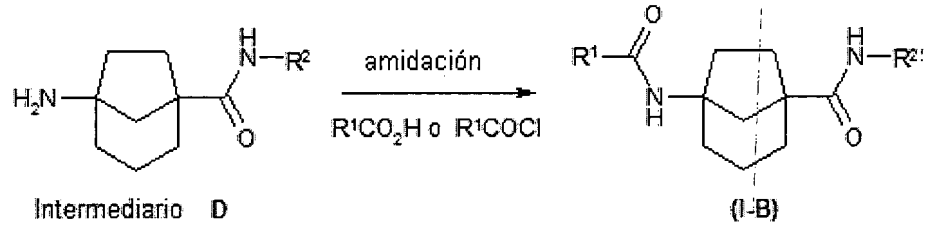
Los compuestos de la fórmula (I-B) se pueden preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 4 ó 5 usando procedimientos de amidación convencionales a partir del intermediario C o D, respectivamente.

5

Esquema 4



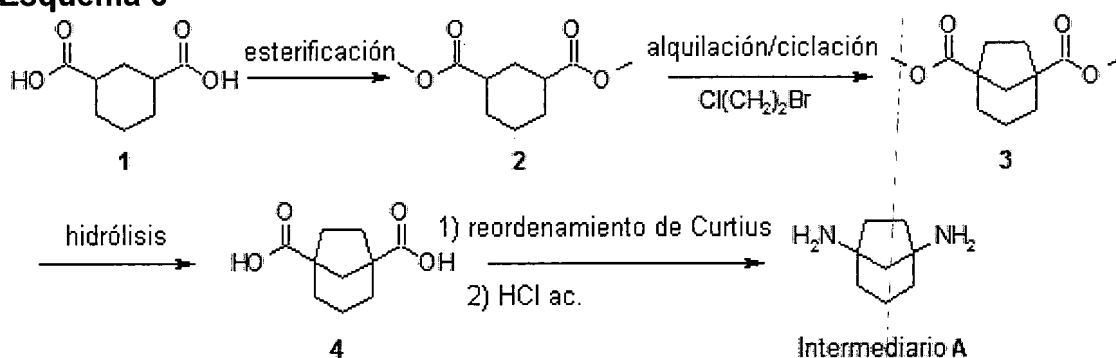
Esquema 5



10

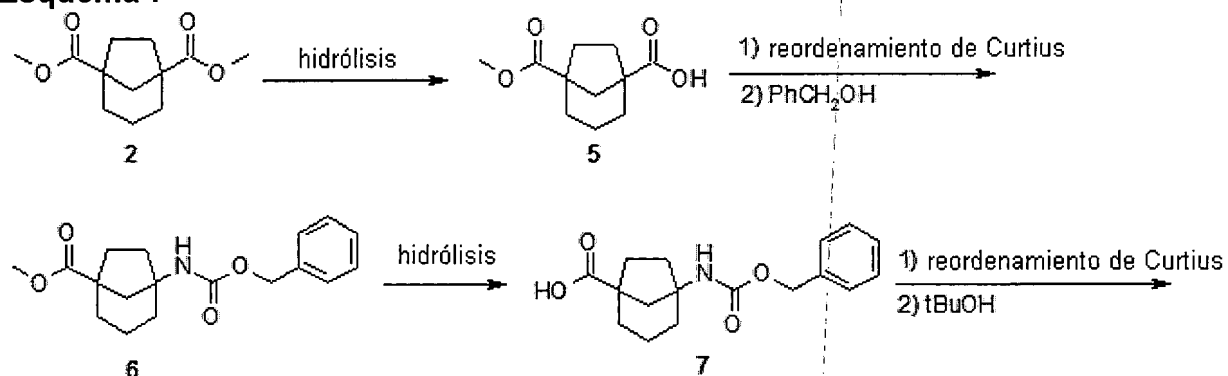
Ek Intermediario A se puede preparar por medio del proceso destacado en el Esquema 6. La esterificación de ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico **1** asequible en comercios tales como en metanol en presencia de clorotrimetilsilano da como resultado el éster **2**. La alquilación del compuesto **2** con 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.).

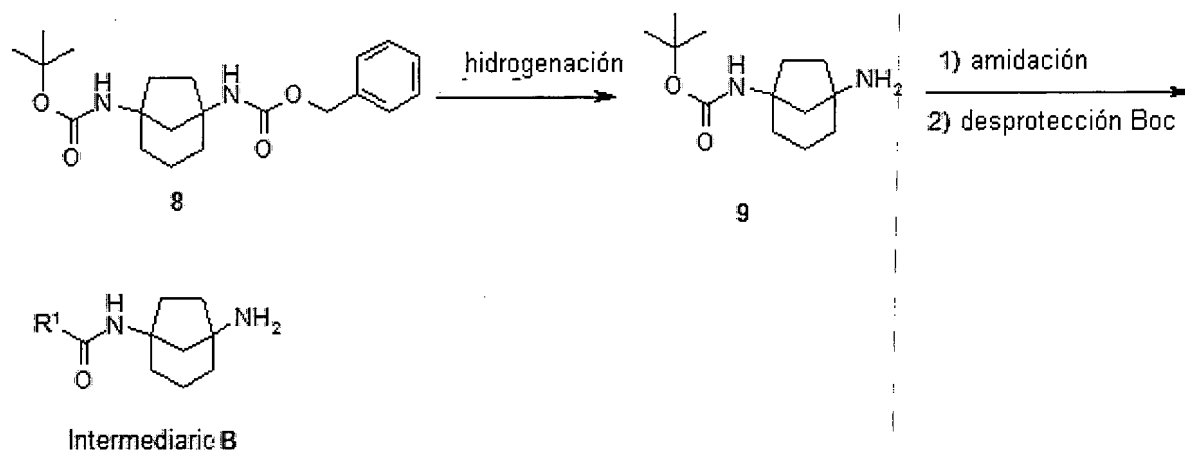
15

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 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 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 bencílico. 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 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ seguido de la eliminación del grupo protector de BOC (butoxicarbonilo) en condiciones estándar da como resultado el intermediario B.

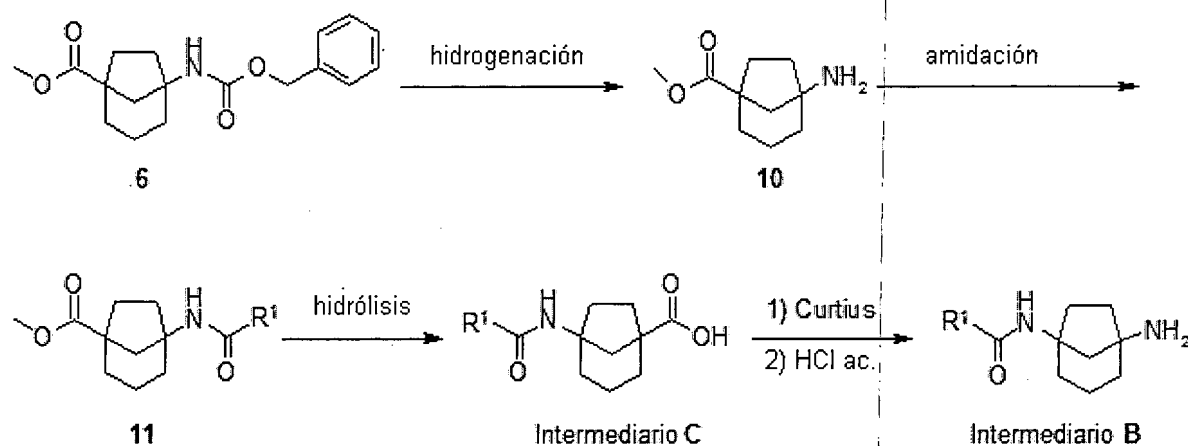
15

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.

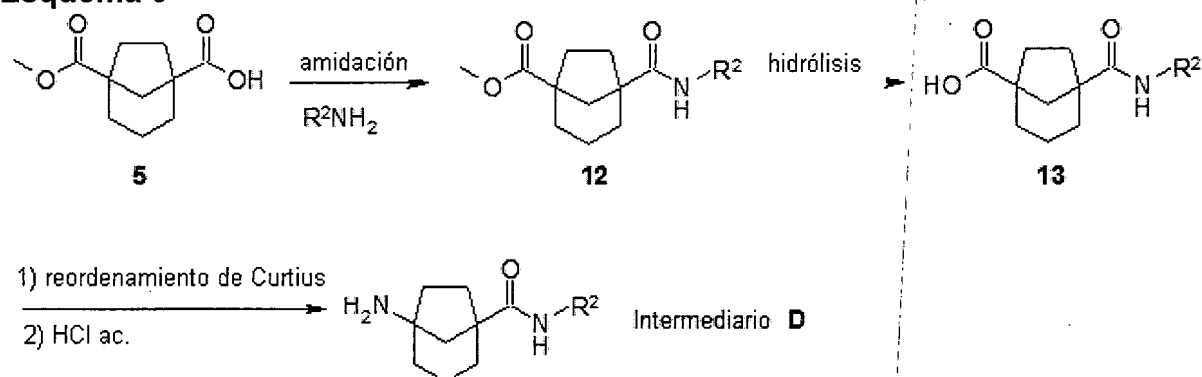
10 Esquema 8



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



5

SECCIÓN EXPERIMENTAL

1. Métodos generales

A menos que se establezca específicamente otra cosa, los procedimientos experimentales se llevaron a cabo en las siguientes condiciones.

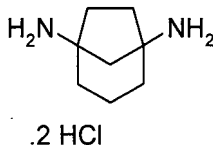
- 10 Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno. La evaporación del solvente se llevó a cabo usando un evaporador rotativo a presión reducida o en un sistema de evaporación de solventes de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., Gardiner, NY, Estados Unidos). El curso de la
- 15 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
- 20 (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 /NOVA® 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:

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

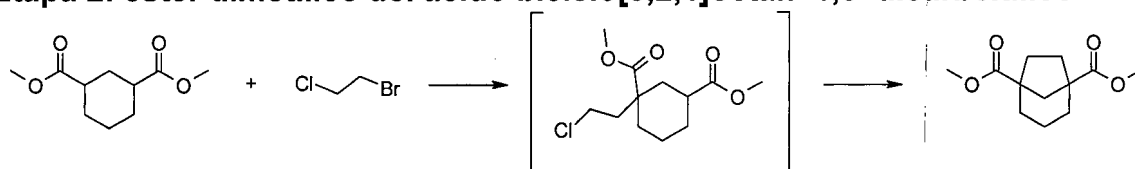


El ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico (45,0 g, 261,4 mmol) se disolvió en

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-

10

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

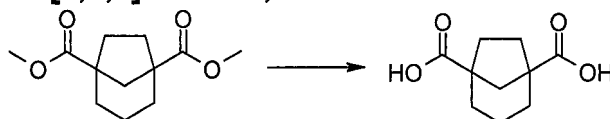


Una solución de *N,N*-diisopropilamina (4,5 mL, 32 mmol) en tetrahydrofurano (25 mL) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano (19 mL). La reacción se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 5 minutos, luego se volvió a enfriar hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-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 tetrahydrofurano (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 tetrahydrofurano (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

25

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 tetrahydrofurano (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-tetrahydro-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 tetrahydrofurano (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.

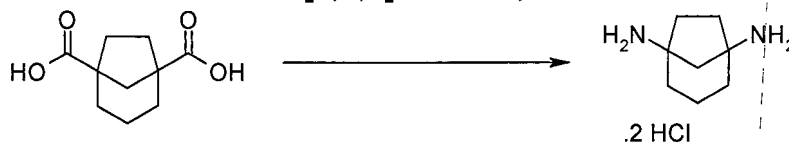
20 **Etapa 3: ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico**



Una solución de éster dimetílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico (3,01 g crudos de la etapa 2) en tetrahydrofurano (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

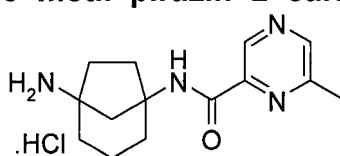
vez con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 2 y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para obtener 725 mg de sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

5 **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.

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



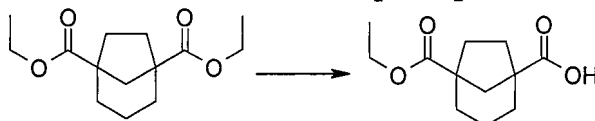
El Intermediario 2 se preparó por medio de los procesos de los Esquemas 7 y 8, *supra*, de la siguiente manera:

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



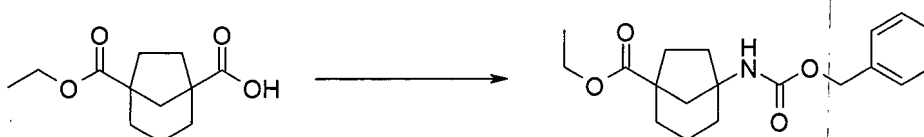
Usando el procedimiento experimental similar descrito en la síntesis del intermediario 1 (etapa 2), el éster dietílico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico se preparó a partir de éster dietílico del ácido ciclohexan-1,3-dicarboxílico en una escala de reacción de 0,18 mol. ESI-MS m/z: 277 (M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

Etapa 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)⁺

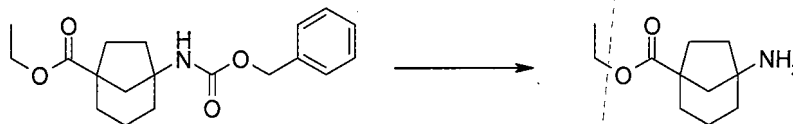
Etapa 3: éster etílico del ácido 5-Benziloxycarbonilamino-biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico



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 monoetilico del ácido biciclo[3,2,1]octan-1,5-dicarboxílico por medio de

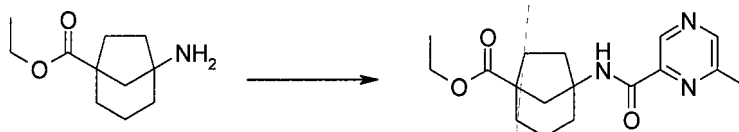
reordenamiento de Curtius con DPPA y TEA en tolueno y se neutralizó con BnOH en escalas de reacción de 1,1–10,3 mmol. ESI–MS m/z : 332 ($M + H$)⁺

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



5 Éster etílico del ácido 5–Benciloxicarbonilamino–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 ($M + H$)⁺.

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



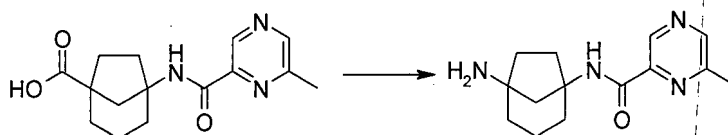
15 El éster etílico del ácido 5–Amino–biciclo[3,2,1]octan–1–carboxílico (0,5 g, 2,53 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10,0 mL, 156 mmol). Se añadieron ácido 6–metilpirazin–2–carboxílico (0,35 g, 2,53 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol–1–iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,12 g, 2,53 mmol) 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 ($M + H$)⁺

25 **Etapa 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)⁺

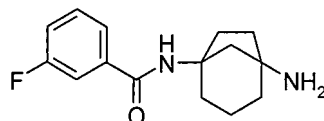
Etapas 7: sal HCl de (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



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



5

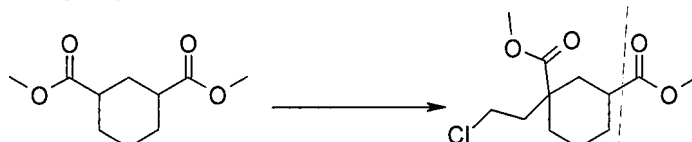
Etapla 1: ciclohexan-1,3-dicarboxilato de dimetilo



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 ($M+H$)⁺.

15

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 °C durante 20 min. Después de agitar a -78 °C durante una hora, 1-bromo-2-cloroetano (11,1 g, 77,4 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se

20

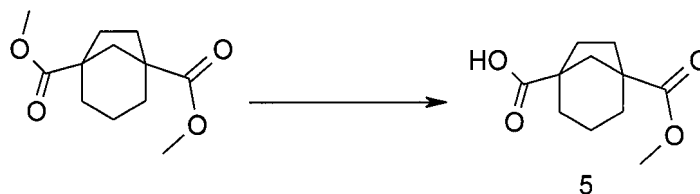
calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de neutralizar con NH_4Cl saturado (100 mL), la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 **Etapa 3: biciclo[3,3,1]nonan-1,5-dicarboxilato de dimetilo**



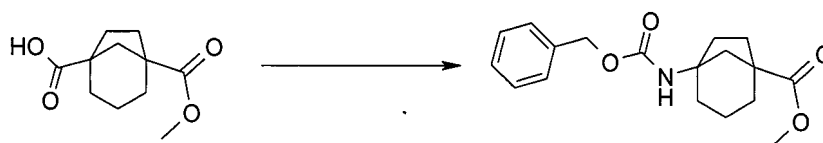
A una solución preenfriada ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de diisopropilamida de litio (27 mL, 54 mmol) en THF (80 mL) se añadió DMPU (30,2 g, 236 mol) gota a gota, seguido de una adición de 1-(3-cloropropil)ciclohexan-1,3-dicarboxilato de metilo (11,7 g, 44,7 mmol) en THF (50 mL) en un lapso de 20 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25 **Etapa 4: ácido 5-(metoxycarbonil)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-(metoxycarbonil)biciclo[3,3,1]nonan-1-carboxílico en forma de un sólido blanco. ESI-MS m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

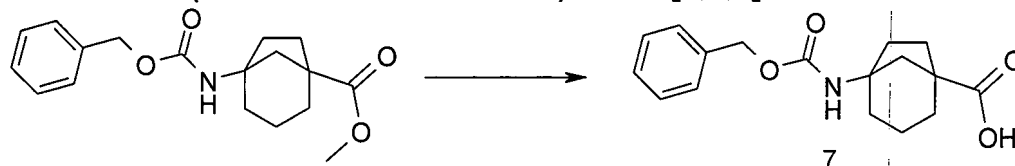
Etapa 5: 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo



Una mezcla de ácido 5-(metoxycarbonil)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 bencilico (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

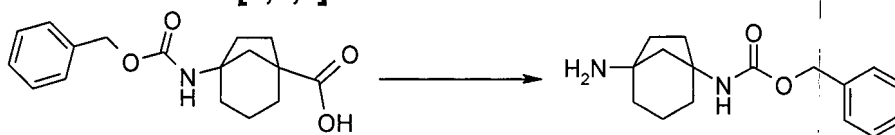
acetato de etilo (100 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo: 20/1) para obtener 10 g de 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo-[3,2,1]octan-1-carboxilato 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.

Etapa 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

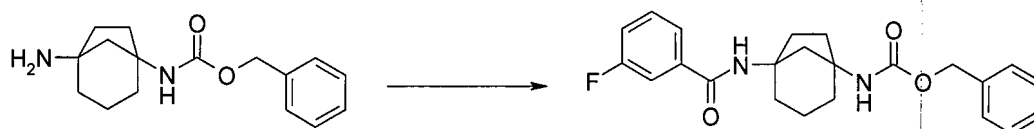
Etapa 7: 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo



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
 5 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
 10 sólido amarillo. ESI-MS m/z: 275 (M⁺+1).

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



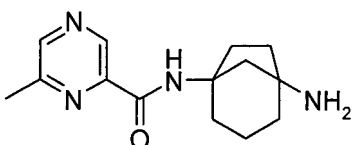
A una solución de 5-aminobiciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilo
 15 (402 mg, 1,47 mmol) y ácido 3-fluorobenzoico (309 mg, 2,21 mmol) en DMF (20 mL) se añadió HATU (1,12 g, 2,95 mmol) y DIPEA (1 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo
 20 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 (M+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
5 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 (*M*+H)⁺.

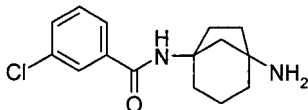
Intermediario 4: (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



10

El Intermediario 4 (6,2 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 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 (*M*+H)⁺.

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

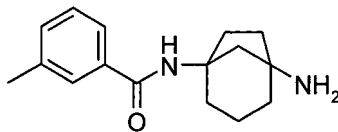


15

El Intermediario 5 (2,3 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 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)⁺.

20

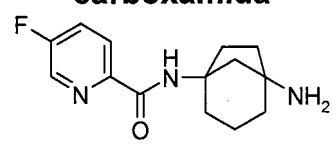
Intermediario 6: *N*-(5-aminobiciclo[3,2,1]oct-1-il)-3-metilbenzamida



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)⁺.

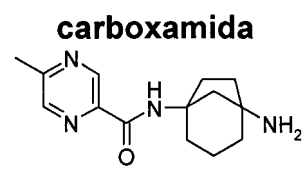
Intermediario 7: N–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)–5–fluoropiridin–2–carboxamida



5

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

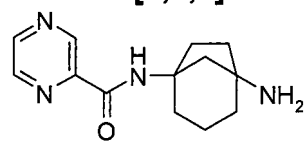
Intermediario 8: N–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)–5–metilpirazin–2–carboxamida



10

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

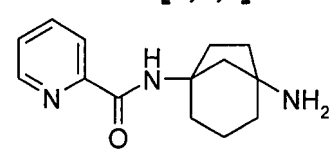
Intermediario 9: N–(5–aminobiciclo[3,2,1]oct–1–il)pirazin–2–carboxamida



15

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

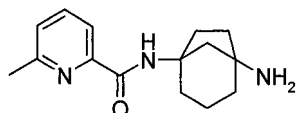


20

El Intermediario 10 (2,8 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 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 (M+H)⁺.

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

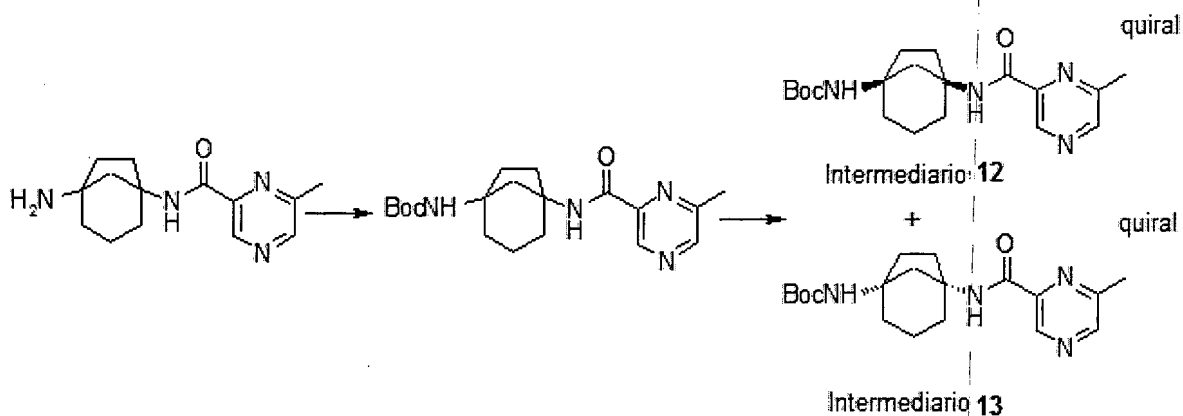
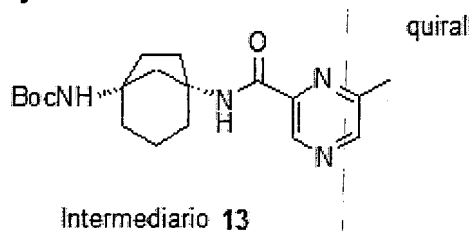
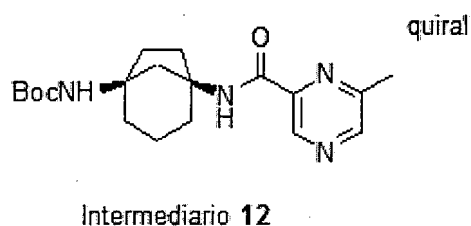


5

El Intermediario 11 (3,2 g) se preparó análogamente al intermediario 3. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,5Hz, 1H), 7,69 (t, J = 9,5Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,5Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,28–1,96 (m, 4H), 1,80–1,55 (m, 10H); ESI-MS m/z: 260 (M+H)⁺.

10

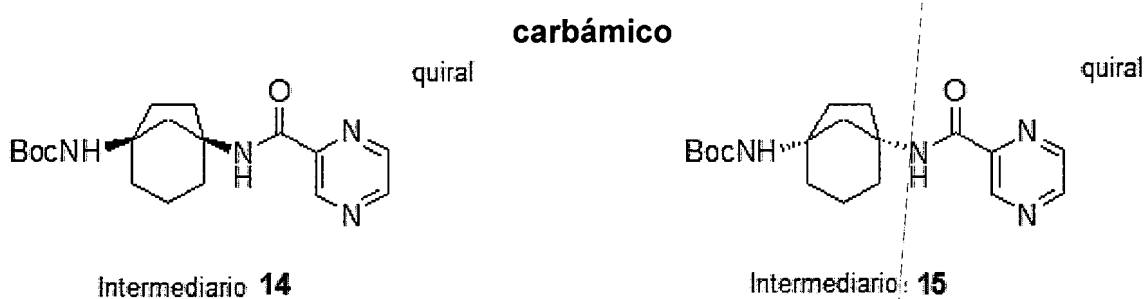
Intermediarios 12 y 13: éster ter-butilico del ácido {(1S,5R)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster ter-butilico del ácido {(1R,5S)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico



15

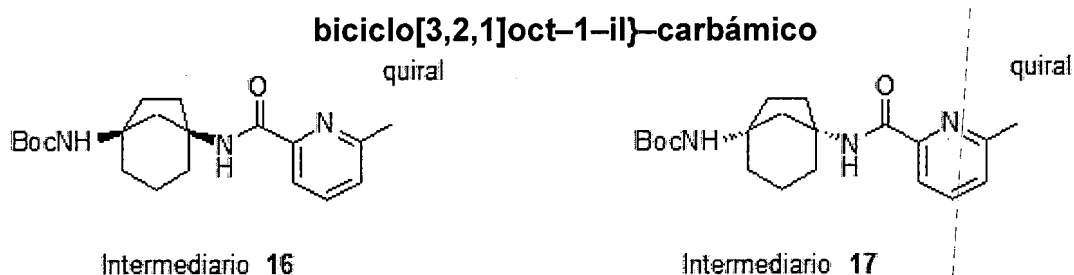
A una solución de (5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico (intermediario **4**, 1,15 g, 4,42 mmol) en DCM (20,0 mL) se añadió trietilamina (1,23 mL, 8,83 mmol), seguido de di-*ter*-butildicarbonato (1,01 g, 4,64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 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 {(1*S*,5*R*)-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 {(1*R*, 5*S*)-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 {(1*S*,5*R*)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster *ter*-butilico del ácido {(1*R*,5*S*)-5-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-



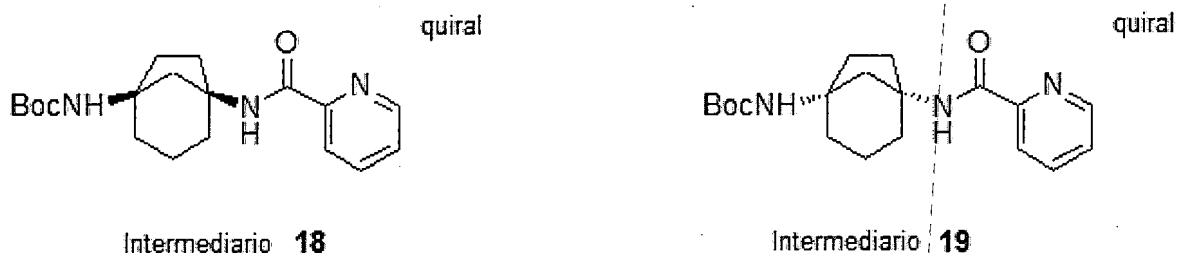
De un modo análogo a los intermediarios **12** y **13**, se prepararon los intermediarios **14** (ESI-MS m/z: 347 (M+H)⁺) y **15** (ESI-MS m/z: 347 (M+H)⁺) a partir de 0,95 g del intermediario **9**. La estereoquímica absoluta de **14** y **15** se asignaron arbitrariamente.

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



- 10 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.

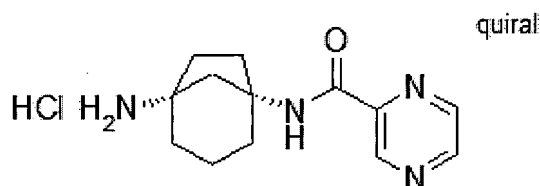
- 15 **Intermediarios 18 y 19: éster ter-butílico del ácido {(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino] biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico y éster ter-butílico del ácido {(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino] biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico**



- 20 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



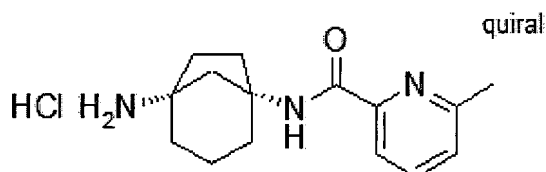
5

A una solución de éster ter-butílico 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)⁺.

10

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

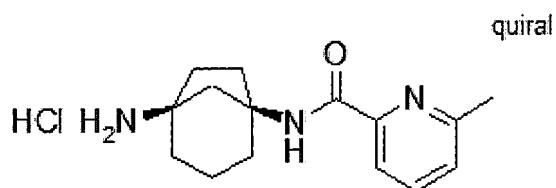
15



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

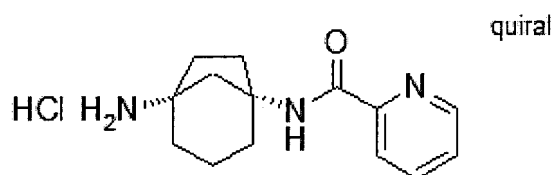
20



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

5

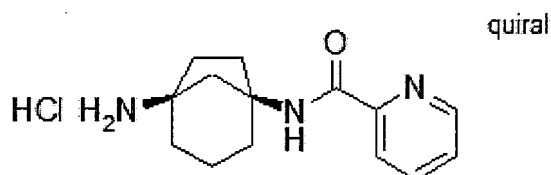


De una manera análoga al intermediario **20**, el intermediario **23** (1,1 g, ESI-MS m/z : 246 ($M+H$)⁺) se preparó a partir de intermediario **19** (1,25 g).

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

10

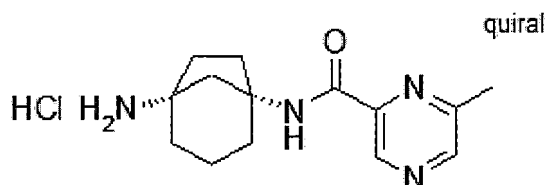
piridin-2-carboxílico



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).

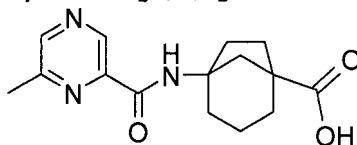
Intermediario 25: sal de HCl de ((1S,5R)-5-amino-biciclo[3,2,1]oct-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico

15



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-carboxílico



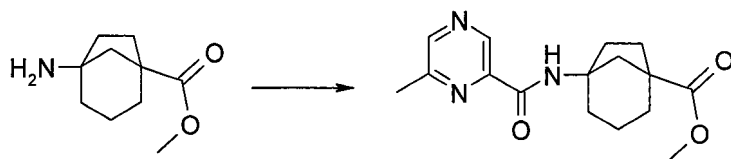
El Intermediario **26** se preparó por medio de los procesos del Esquema **8**,
5 *supra*, de la siguiente manera:

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



A una solución de 5-(benciloxycarbonilamino)biciclo-[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (10 g) en metanol (150 mL) se añadió 10% Pd/C (1 g) y la
10 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
15 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)⁺.

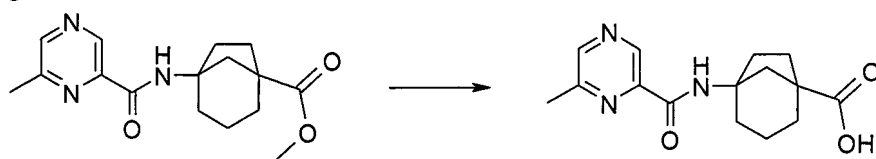
Etapas 2: 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1] octan-1-carboxilato de metilo
20



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

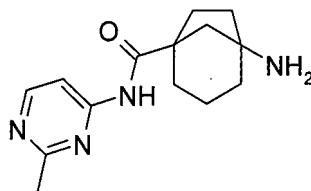
(30 mL) y TEA (2 mL) se añadió PyBOP (3,35 g, 6,44 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión 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



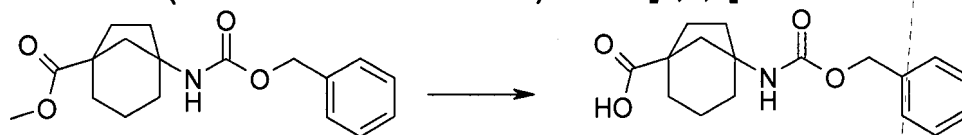
Una solución de 5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxilato de metilo (1,28 g, 4,21 mmol) y LiOH (0,15 g, 6,25 mmol) en metanol (30 mL) y H₂O (3 mL) se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el metanol se eliminó a presión reducida. El 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 Na₂SO₄ 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:

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



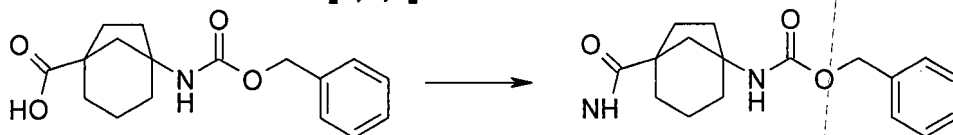
5

A una solución de 5-(benciloxicarbonilamino)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 Na₂SO₄ y se concentró para dar 9 g (95%) de ácido 5-(benciloxicarbonilamino)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 (M+H)⁺.

10

15

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

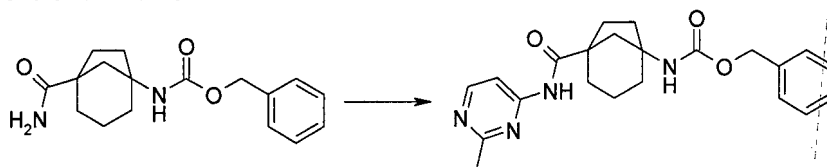


A una solución de ácido 5-(benciloxicarbonilamino)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxílico (1,0 g, 3,3 mmol) en DCM (30 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5 mL), seguido de dos o tres gotas de DMF. Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (30 mL) y la solución se

20

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-carbamoilbiciclo[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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

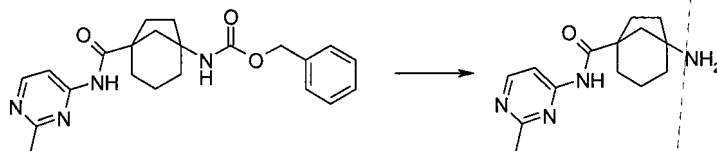
Etapa 3: 5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1] octan-1-ilcarbamato de bencilo



10

A una mezcla de 5-carbamoilbiciclo[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-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1] octan-1-ilcarbamato de bencilo en forma de un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



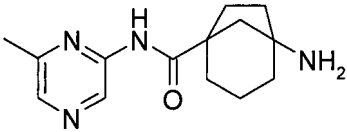
20

Una solución de 5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-ilcarbamato de bencilop (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 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 350 mg (66%) de 5-amino-N-(2-metilpirimidin-4-il)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida en forma de un sólido blanco ESI-MS m/z: 261 (M+H)⁺.

10

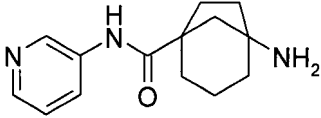
Intermediario 28: 5-amino-N-(6-metilpirazin-2-il)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



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

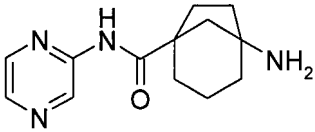
15

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 was made. ESI-MS m/z: 246 (M+H)⁺.

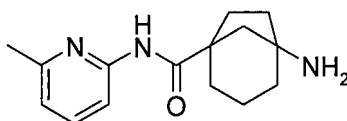
Intermediario 30: 5-amino-N-pirazin-2-ilbicyclo[3,2,1]octan-1-carboxamida



20

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)⁺.

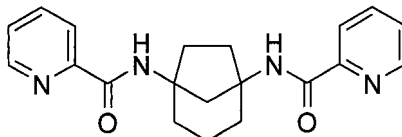
5

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.

10

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:

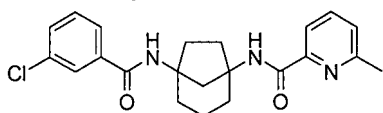
15

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**.

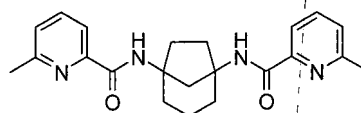
20

25

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

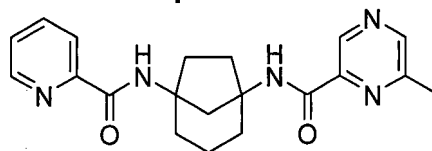


Ejemplo 3

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-clorobenzoico (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® C₁₈, 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

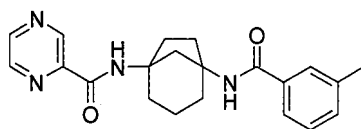


El Ejemplo 4 de **Tabla 1** se preparó a partir de intermediario 2 por medio del proceso del Esquema 3, *supra*, de la siguiente manera:

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® C₁₈, 30 x 50 mm, 5 um 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:

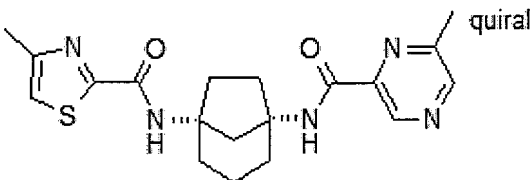
A una solución del intermediario **9** (25 mg, 0,11 mmol) y ácido 3-metilbenzoico (23 mg, 0,15 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIPEA (78 mg, 0,66 mmol) y HATU (54 mg, 0,15 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, agua (20 mL) se añadió y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 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)bicyclo[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. {(1S,5R)-5-[(4-metil-tiazol-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico

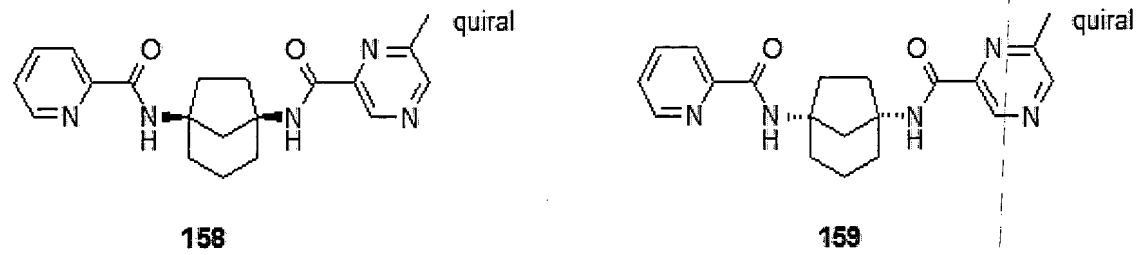


A una solución de éster ter-butilico del ácido {(1R,5S)-5-[(6-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-carbámico (intermediario **13**, 0,050 g, 0,14 mmol) en 1 mL de cloruro de metileno, 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 mL) se añadió. Después de agitar a temperatura ambiente 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 µL, 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**.

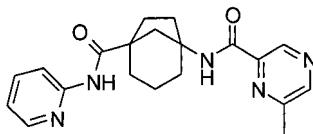
Ejemplos 158 y 159: {(1R,5S)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico y {(1S,5R)-5-[(piridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico



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 Na₂SO₄ 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)carbonyl]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**.

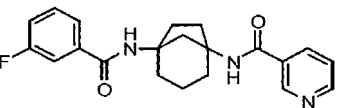
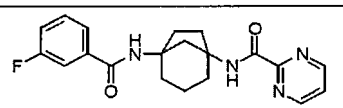
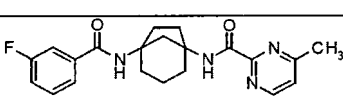
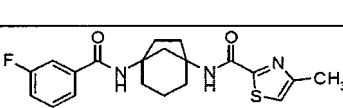
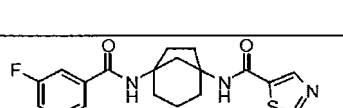
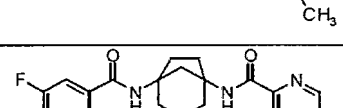
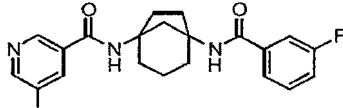
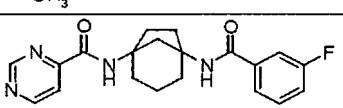
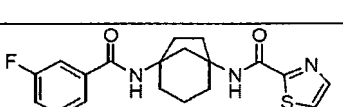
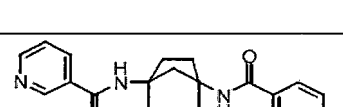
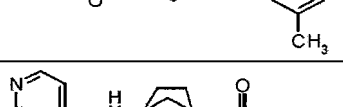
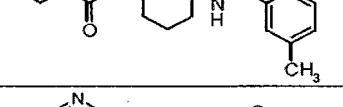
De una manera análoga al Ejemplo 164, 165–168 de la Tabla 2 se prepararon a partir del intermediario 26 y heteroarilaminas asequibles en comercios en escalas de reacción de ~0,3–0,6 mmol. Los datos analíticos se enumeraron en la **Tabla 3**.

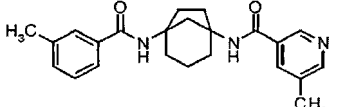
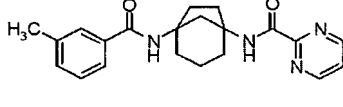
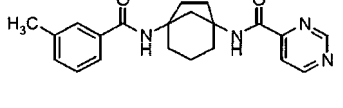
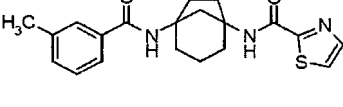
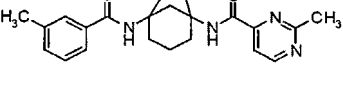
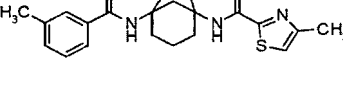
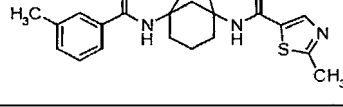
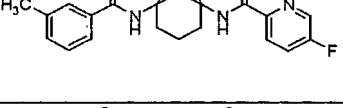
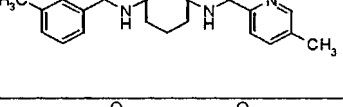
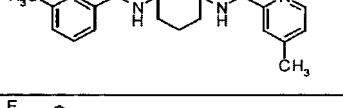
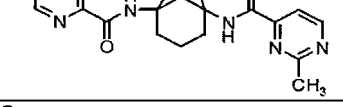
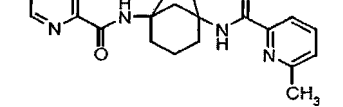
Usando el procedimiento descrito en la preparación del Ejemplo 98, los Ejemplos 169–177, 178–182, 183–185, 186 y 187 de **Tabla 2** se sintetizaron a partir de ácidos asequibles en comercios carboxílicos y los intermediarios de amina 31, 27, 28, 29 y 30, respectivamente. Los datos analíticos se enumeraron 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)thiazol-4-il

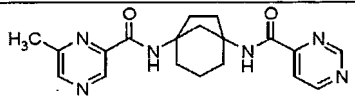
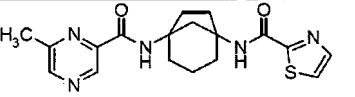
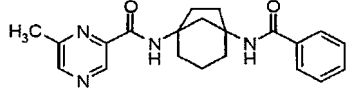
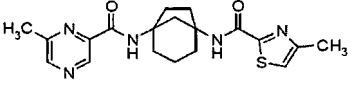
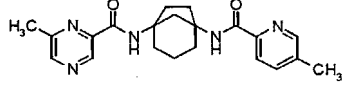
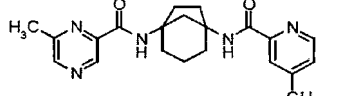
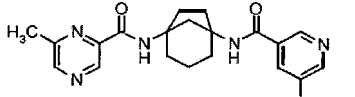
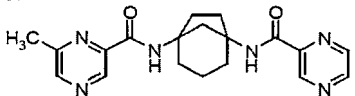
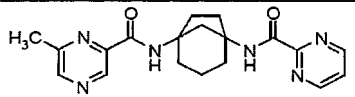
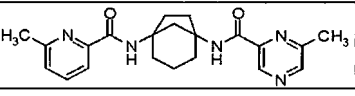
		clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol
13		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida
14		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metiltiazol-2-carboxamida
15		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metiltiazol-5-carboxamida
16		N-(5-(3-clorobenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-5-fluoropicolinamida
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)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)nicotinamida
27		N-{5-[(3-fluorobenzoyl)amino]bicyclo[3,2,1]oct-1-il}pirimidin-2-carboxamida
28		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metilpirimidin-2-carboxamida
29		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metiltiazol-2-carboxamida
30		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)-2-metiltiazol-5-carboxamida
31		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)-4-metilpicolinamida
32		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)-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)thiazol
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)biciclo[3,2,1]octan-1-il)nicotinamida
40		N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2-carboxamida
41		N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
42		N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
43		2-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)biciclo[3,2,1]octan-1-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)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)- 6-metilpirazin-2-carboxamida
52		5-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2- carboxamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2- carboxamida
53		5-metil-N-(5-(3-metilbenzamido)bicyclo[3,2,1]octan- 1-il)pirazin-2-carboxamida
54		N-(5-(3-fluorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)- 5-metilpirazin-2-carboxamida
55		N-(5-(3-clorobenzamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)-5- metilpirazin-2-carboxamida
56		N-(5-([(5-metilpirazin-2- il)carbonil]amino)bicyclo[3,2,1]oct-1-il)pirimidin-4- carboxamida
57		N-(5-(5-metilpirazin-2- carboxamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2- carboxamida
58		N-(5-benzamidobicyclo[3,2,1]octan-1-il)-5- metilpirazin-2-carboxamida
59		4-metil-N-(5-(5-metilpirazin-2- carboxamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-2- carboxamida
60		2-metil-N-(5-(5-metilpirazin-2- carboxamido)bicyclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4- carboxamida
61		5-metil-N-(5-([(4-metil-1,3-tiazol-2- il)carbonil]amino)bicyclo[3,2,1]oct-1-il)pirazin-2-

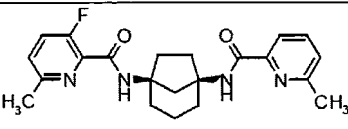
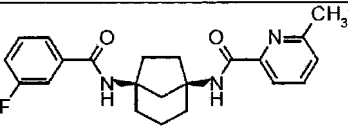
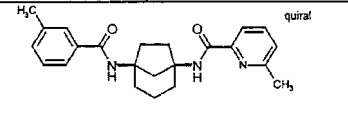
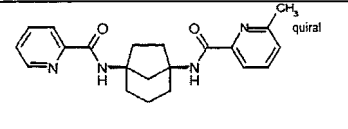
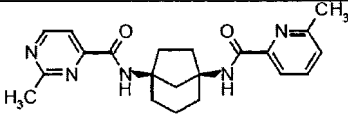
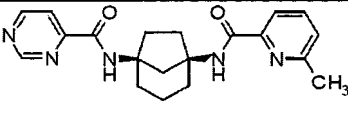
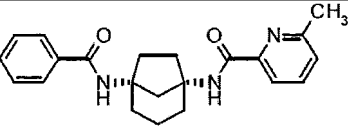
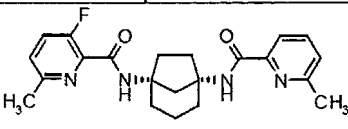
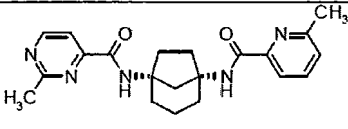
		carboxamida
62		N-(5-((5-fluoropiridin-2-il)carbonil]amino}biciclo[3,2,1]oct-1-il)-5-etilpirazin-2-carboxamida
63		5-metil-N-(5-(5-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
64		5-metil-N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
65		N-(5-(3-fluoro-6-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
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

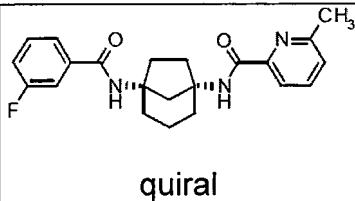
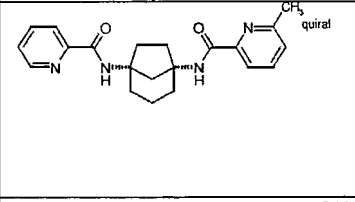
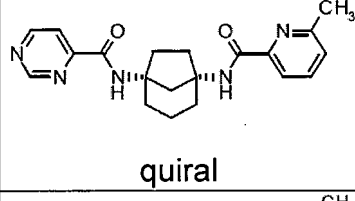
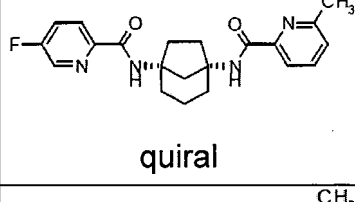
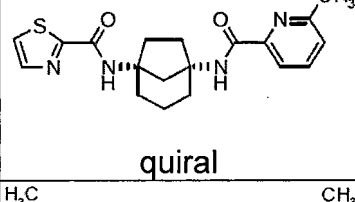
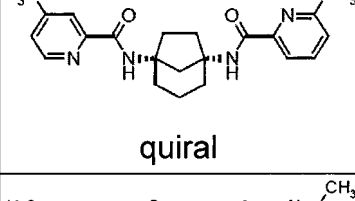
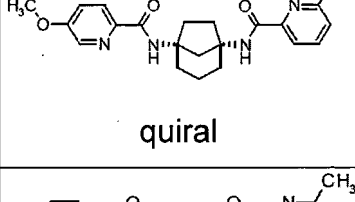
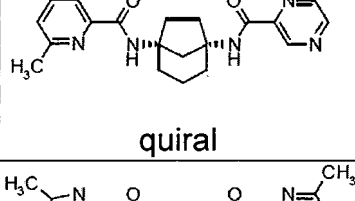
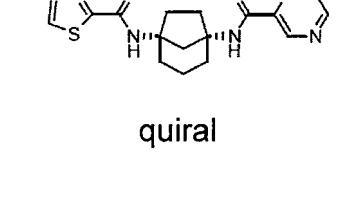
71		N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
72		N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
73		N-(5-benzamidobiciclo[3,2,1]octan-1-il)-6-metilpirazin-2-carboxamida
74		4-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2-carboxamida
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-metilpirazin-2-carboxamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida

		metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-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)pirazin-2-carboxamida

		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-1-il}-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-2-carboxamido)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

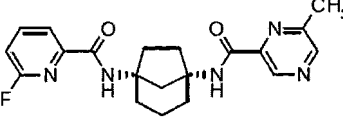
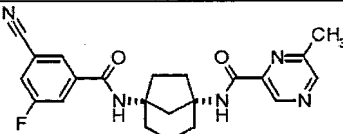
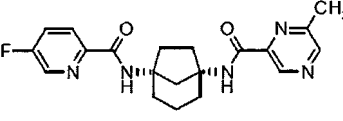
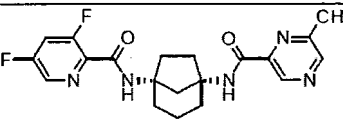
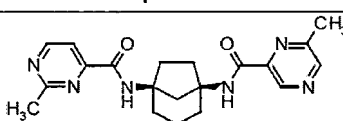
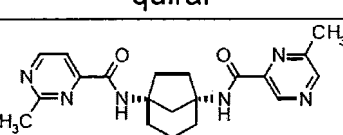
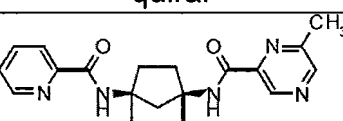
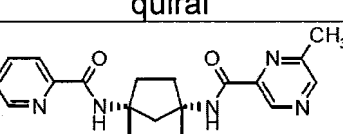
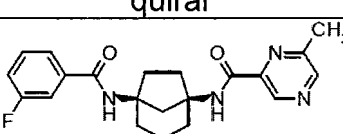
103		N-(5-(4-metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
104		2-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4-carboxamida
105		6-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamida
106		5-metil-N-(5-(picolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
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	 quiral	5-metoxi-N-((1R,5S)-5-(6- metilpicolinamido)biciclo[3,2,1]octan-1- il)picolinamida
132	 quiral	{(1S,5R)-5-[(6-metilpiridin-2-carbonil)-amino]- biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil- pirazin-2-carboxílico
133	 quiral	{(1S,5R)-5-[(4-metiltiazol-2-carbonil)-amino]- biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil- pirazin-2-carboxílico

134	quiral	[(1S,5R)-5-(3-metilbenzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
135	quiral	{(1S,5R)-5-[(3-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
136	quiral	[(1S,5R)-5-(2,5-difluoro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
137	quiral	{(1S,5R)-5-[(6-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
138	quiral	[(1S,5R)-5-(3-ciano-5-fluoro-benzoilamino)-biciclo[3,2,1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
139	quiral	{(1S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-carbonil)-amino]-biciclo[3,2,1]oct-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
140	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
141	quiral	[(1S,5R)-5-(3-metilbenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
142	quiral	[(1S,5R)-5-(3-fluoro benzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido piridin-2-carboxílico

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

	quiral	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

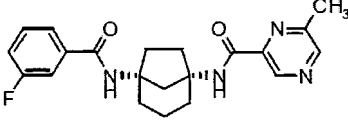
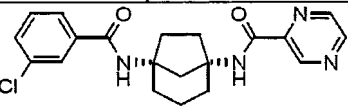
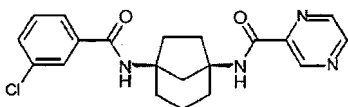
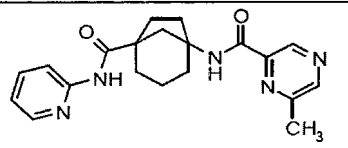
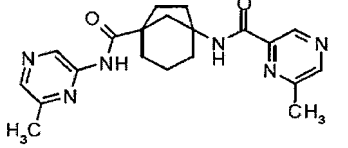
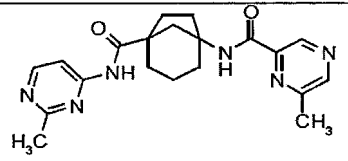
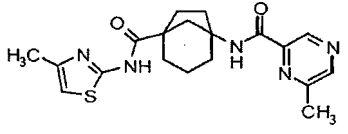
	quiral	6-metil-pirazin-2-carboxílico
161		[(1S,5R)-5-(3-fluorobenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazin-2-carboxílico
162	quiral 	[(1S,5R)-5-(3-clorobenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida del ácido pirazin-2-carboxílico
163	quiral 	[(1R,5S)-5-(3-clorobenzoilamino)-biciclo[3.2.1]oct-1-il]-amida 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)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
165		6-metil-N-(5-(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
166		6-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
167		CH3carboxamida 6-metil-N-(5-(4-metiltiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2

168		6-metil-N-(5-(tiazol-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirazin-2-carboxamida
169		6-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamide
170		ON NCH3carboxamida 2-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4
171		O NCH3carboxamida 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)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-metilbenzamido)-N-(6-metilpiridin-2
176		176NHOil)biciclo[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

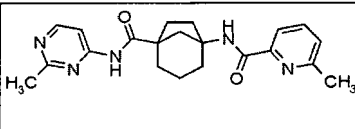
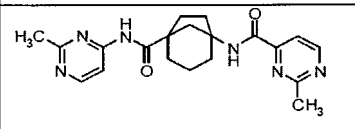
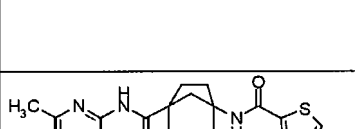
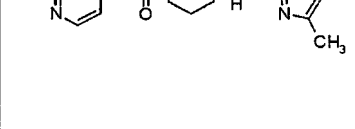
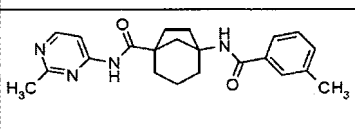
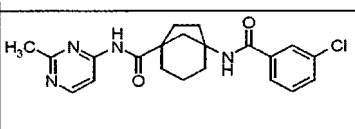
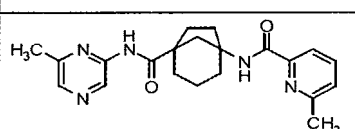
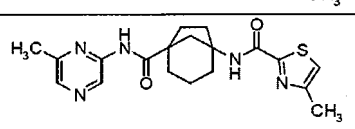
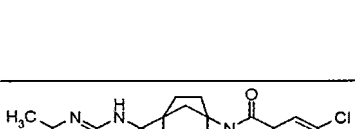
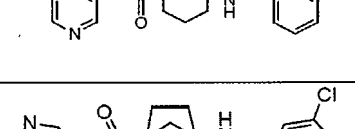
178		6-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)picolinamide
179		NON NCH3carboxamida 2-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)pirimidin-4
180		NO NCH3carboxamida 4-metil-N-(5-(2-metilpirimidin-4 ilcarbamoil)biciclo[3,2,1]octan-1-il)tiazol-2
181		181NNHil)biciclo[3,2,1]octan-1-carboxamida 5-(3-metilbenzamido)-N-(2-metilpirimidin-4
182		182NHNOil)biciclo[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,	381

	4H)	
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 = 6,0Hz, 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 = 7,5Hz, 1H), 7,47–7,45 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,0Hz, 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 = 3,0Hz, 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 = 2,0Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,35–7,32 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,70 (d, J = 10,5Hz, 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 = 2,5Hz, 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 =	402

	10,0 Hz, 1H), 2,26–1,75 (m, 11H)	
17	8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d J = 8,0Hz, 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 (m, 2H), 1,86–1,82 (m, 4H)	382
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 = 6,0Hz, 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),	365

	2,71 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27–1,83(m, 11H)	
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 = 6,0Hz, 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),	378

	2,72–2,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27–1,80 (m, 11H)	
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), 2,29–1,81 (m, 11H)	380
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,	378

	1H), 2,57 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,21–1,81 (m, 11H)	
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 = 8,0Hz, 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	380

	(m, 11H)	
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 =	366

	12,0 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,79–2,77 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,25–1,57 (m, 11H)	
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),	364

	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)	
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	366

	(s, 3H), 1,78–2,32 (m, 11H)	
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 = 7,5Hz, 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 = 8,0Hz, 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,	383

	3H), 1,78–2,30 (m, 11H)	
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, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,78–2,32 (m, 11H)	368
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 = 8,0Hz, 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 = 2,0Hz, 1H), 7,58–7,63 (m,	385

	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)	
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
173	9,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03–7,88 (m, 3H), 7,60–7,56 (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
174	9,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03–7,86 (m, 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
175	8,04–8,03 (m, 2H), 7,61–7,50 (m, 3H), 7,32–7,27 (m, 2H), 6,90 (d, J = 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
176	8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71–7,70 (m, 1H), 7,60–7,57 (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
177	8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17–8,16 (m, 1H), 8,03–8,01 (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
178	8,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05–7,74 (m, 3H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29–7,27(m, 1H), 2,64–2,57 (m, 7H), 2,27–1,72 (m, 11H)	380
179	8,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (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),	381

	2,08–2,06(m, 2H), 1,93–1,81 (m, 7H)	
180	8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,62–2,48(m, 7H), 2,25– 1,73 (m, 11H)	386
181	8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00–7,95 (m, 2H), 7,56–7,53 (m, 2H), 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
182	8,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98–7,95 (m, 2H), 7,71–7,63 (m, 2H), 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
183	9,31 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (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
184	9,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,61–2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,25–1,88 (m, 11H)	386
185	9,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,5 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
186	9,49 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 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
187	9,57 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51–7,49 (m, 1H), 7,33–7,30 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,57–	385

2,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31–1,71 (m, 11H)

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.

5 **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 IC₅₀ se derivaron de la curva de inhibición y los valores K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff de $K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$ descrita en [Y. Cheng y W.H. Prusoff Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099–3108] donde [L] es la concentración de radioligando y K_d es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de

saturación. 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 (Invitrogen, Carlsbad, CA) con suplementos (10% de suero bovino, 4 mM de glutamina, 100 unidades/mL de penicilina, 100 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina 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 $\mu\text{L/cavidad}$) 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 probenidida durante 1 hora en 5% de CO_2 a 37 °C. Después de descartar un exceso de tintura, las células se lavaron en buffer de ensayo y se cubrieron con un volumen final igual a 30 $\mu\text{L/cavidad}$. La fluorescencia basa se controla en una lectora de placas por imágenes fluorométricas (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, 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 EC₂₀ o EC₈₀ 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 EC₈₀. 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 IC₅₀ variaba de aproximadamente 0,32 nM a aproximadamente 1 µM. Los valores de IC₅₀ 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 EC₂₀.

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.

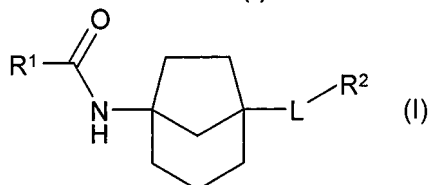
Cada referencia citada en la presente solicitud, incluyendo las referencias bibliográficas, libros, patentes y solicitudes de patentes, se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

15

REIVINDICACIONES

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

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



en donde:

L es -NHCO- o -CONH- ; y

- 10 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(alquilo)R^3 , -C(O)NHR^3 , $\text{-C(O)N(alquilo)R}^3$, -NHC(O)R^3 , $\text{-N(alquilo)C(O)R}^3$, -OH u -OR^3 , en donde:

- 15 R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, que está opcionalmente sustituido con halógeno, -CN , -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_3\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_3\text{)}_2$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-heterociclilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-carbamato}$, $\text{-C(O)NH(alquilo C}_1\text{-C}_3\text{)}$, $\text{-C(O)N(alquilo C}_1\text{-C}_3\text{)}_2$, $\text{-NHC(O)-alquilo C}_1\text{-C}_3\text{}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_3\text{)-C(O)-alquilo C}_1\text{-C}_3\text{}$, OH u $\text{-O-alquilo C}_1\text{-C}_6$; o

- 20 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente, arilo o heteroarilo, que está opcionalmente mono-, di- o trisustituido, de modo independiente, con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, -OH u -OR^3 ; y en donde R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.
- 25

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en 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 y 3-fenil-2-quinolinilo opcionalmente mono-, di- o trisustituidos.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es -NHCO-.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es -CONH-.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R¹ es arilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R¹ está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R² es arilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R² está seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente mono-, di- o trisustituido.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de uno de los Ejemplos de 1-50 descritos en la tabla 1.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de uno de los Ejemplos de 51-100 descritos en la tabla 1.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de uno de los Ejemplos de 101-150 descritos en la tabla 1.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de uno de los Ejemplos de 151-186 descritos en la tabla 1.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, 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
5 farmacéuticamente aceptables, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

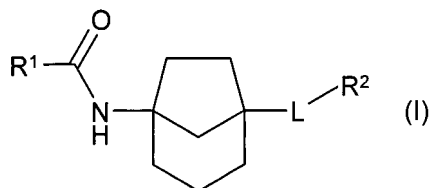
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico.

10

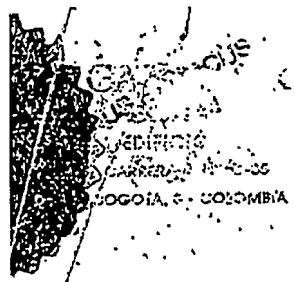
p. d.: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

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



- 5 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.



REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

03003
06049

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

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

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

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

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) Obtaining 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 Petersen
Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 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 55 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderante 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.

120

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

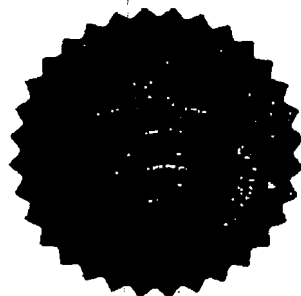
H. LUNBECK A/S,

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 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

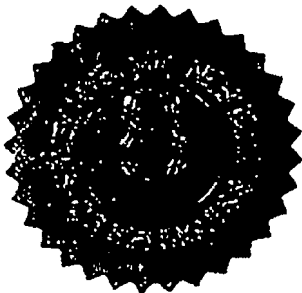
[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
18 MAI 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

KNUD EGEGAARD

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.

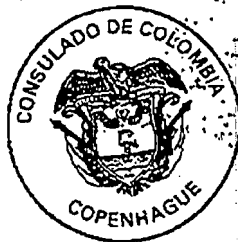
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"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 (Aparece un símbolo)
ERHVERVSMINISTERIET

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

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

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

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
Jefe de Legalizaciones
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
054833
CIVIL
SU FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

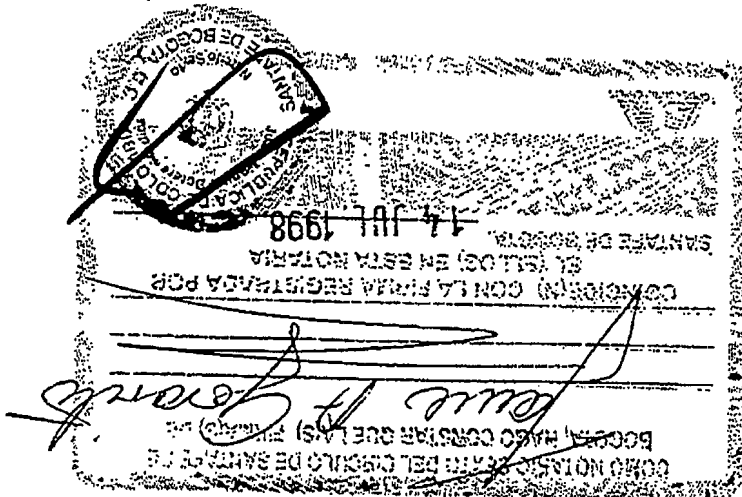
TESTIMONIOS INDICAN
DOCUMENTO DESENER
CIVIL EN VESTIGIO

024833

CALEBROES
VICARIO DE RELACIONES

OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL

OFFICE OF THE ATTORNEY GENERAL



126

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) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

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

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

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) **Eniko Ferrero**
Williamson y Luz Clemencia
Quintero de Ríos
 Quien(ves) exhibió(aron) la(s) C.C.
 C.C. **438019** TP **34929**
 C.C. **35456344** TP **23555**
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Eniko Ferrero
Luz Clemencia Quintero de Ríos



ASSIGNMENT

WHEREAS, we:

Dario DOLLER, a citizen of USA, currently residing at 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871, USA;

Guiying LI, a citizen of USA, currently residing at 76 Rutgers Place, Apt. # 1, River Edge, NJ 07661, USA;

Hao ZHOU, a citizen of China, currently residing at 73 Prospect St., Flr. 2, Paramus, NJ 07652, USA;

James Ford BURNS, a citizen of USA, currently residing at 11 Madison Street, Glen Ridge, NJ 07028, USA; and

Jesse M. WEISS, a citizen of USA, currently residing at 169 South Park Drive, Woodbridge, NJ 07095, USA;

hereinafter referred to as ASSIGNORS, have invented certain new and useful improvements in

"BICYCLO[3.2.1]OCTYL AMIDE DERIVATIVES AND USES OF SAME"

for which a United States Provisional Patent Application No. 61/426,379 was filed on December 22, 2010;

WHEREAS, H. Lundbeck A/S, a Danish corporation, having a principal place of business at 9 Ottiliavej, DK-2500, Valby-Copenhagen, Denmark, hereinafter referred to as ASSIGNEE, is desirous of obtaining the entire right title and interest in, to and under the improvements and the application;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, we, the ASSIGNORS, do hereby assign, transfer and set over, unto the ASSIGNEE, its respective successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in, to and under the improvements, and the Application and all non-provisional applications, divisions, renewals, continuations, re-examinations and continuations-in-part thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof, and all applications for Letters Patent that may hereafter be filed for the improvements in any country or countries foreign to the United States, and all letters Patent that may be granted for the improvements in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof; and we hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue all Letters Patent for the improvements to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY acknowledge that this assignment, being of our entire right, title and interest in and to said improvements, carries with it the right in ASSIGNEE to apply for and obtain from competent authorities in all countries of the world any and all Letters Patent by attorneys and agents of ASSIGNEE's selection and the right to procure the grant of all Letters Patent to ASSIGNEE in its own name as assignee of our entire right, title and interest therein.

AND WE HEREBY covenant that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the ASSIGNEE, its successors, legal representative and assigns, any facts known to us respecting the improvements, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, re-examination and reissue applications or corresponding foreign or international patent applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for the improvements in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, we have set our hand and seal to this Assignment.

2/10/12

Date



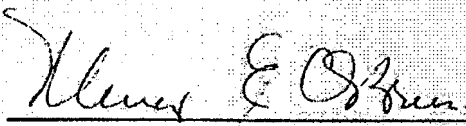
Dario DOLLER

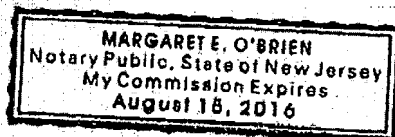
STATE OF NEW JERSEY)

) SS:

COUNTY OF BERGEN)

Sworn to and subscribed before me on this 10TH day of FEBRUARY, 2012





Docket No.: 71074-US-PSP

IN TESTIMONY WHEREOF, we have set our hand and seal to this Assignment.

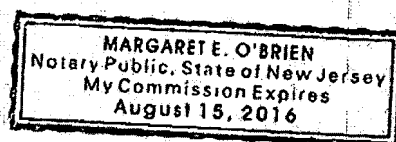
Feb. 9, 2012
Date

[Signature]
Guiying Li

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF Bergen) SS:

Sworn to and subscribed before me on this 9TH day of February, 2012

[Signature: Margaret E. O'Brien]



Docket No.: 71074-US-PSP

IN TESTIMONY WHEREOF, we have set our hand and seal to this Assignment.

05/25/2011

Date _____

Hao ZHOU

STATE OF NEW JERSEY)
) SS:
COUNTY OF BERGEN)

Sworn to and subscribed before me on this 25 day of May, 2011

Kathleen A. Price



Kathleen A. O'Connell
Notary Public
I.D. No: 2077985
STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires: September 22, 2015

Docket No.: 71074-US-PSP

IN TESTIMONY WHEREOF, we have set our hand and seal to this Assignment.

Date _____

James Ford BURNS

STATE OF NEW JERSEY)
) SS:
COUNTY OF Essex)

Sworn to and subscribed before me on this 25 day of April, 2011



MEYBEL CASTILLO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 29, 2012

133

IN TESTIMONY WHEREOF, we have set our hand and seal to this Assignment.

Date _____

Jesse M. WEISS

STATE OF NEW JERSEY)
) SS:
COUNTY OF _____)

Sworn to and subscribed before me on this _____ day of _____, 2011

Page 7 of 7

Traducción simple realizada por Hilda Aguilera de Piedrahita de documento escrito originalmente en Inglés.

Expediente No. 71074-US-PSP

CESIÓN

Por cuanto, nosotros:

Dario DOLLER, un ciudadano de los Estados Unidos de América, actualmente domiciliado en 15 Quarterhorse Crossing, Sparta, NJ 07871, Estados Unidos de América;

Guiying LI, un ciudadano de los Estados Unidos de América, actualmente domiciliado en 76 Rutgers Place, Apt# 1, River Edge, NJ 07661, Estados Unidos de América;

Hao ZHOU, un ciudadano de China, actualmente domiciliado en 73 Prospect St. Flr. 2, Paramus, NJ 07652, Estados Unidos de América;

James Ford BURNS, un ciudadano de los Estados Unidos de América, actualmente domiciliado en 11 Madison Street, Glen Ridge, NJ 07028, Estados Unidos de América; y

Jesse M. WEISS, un ciudadano de los Estados Unidos de América, actualmente domiciliado en 169 South Park Drive, Woodbridge, NJ 07095, Estados Unidos de América;

En adelante denominados como los CEDENTES, hemos inventado ciertas nuevas y útiles mejoras en

“DERIVADOS DE BICICLO [3.2.1] OCTIL AMIDAS Y USOS DE LOS MISMOS”

para la cual una Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/426,379 fue presentada el 22 de Diciembre de 2010;

POR CUANTO, H. Lundbeck A/S, una sociedad danesa, con lugar principal de negocios en 9 Ottiliavej, DK-2500, Valby-Copenhagen, Dinamarca, en adelante denominada como el CESIONARIO, tiene el deseo de obtener el total derecho, título e interés en, para y bajo las mejoras y la solicitud;

AHORA, POR CONSIGUIENTE, por una buena y valorable contraprestación, nosotros los CEDENTES, por el presente cedemos, transferimos y traspasamos, al CESIONARIO, a sus respectivos, sucesores, representantes legales y cesionarios, el completo derecho, título e interés en, para y bajo las mejoras, y la Solicitud y las solicitudes, divisiones, renovaciones, continuaciones, re-exámenes y continuaciones en parte no provisionales de las mismas, y todos los Certificados de Patente de los Estados Unidos que

puedan ser otorgados sobre las mismas y todas las re-expediciones y prorrogas de las mismas, y todas las solicitudes para Certificados de Patente que en adelante puedan presentarse para las mejoras en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos y todas las prórrogas, renovaciones y re-expediciones de las mismas; y nosotros por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y a cualquier funcionario en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos cuya función sea el expedir patentes sobre solicitudes como antes se mencionó, que expidan todos los Certificados de Patente para las mejoras al CESIONARIO, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con los términos de este instrumento.

Y NOSOTROS POR EL PRESENTE reconocemos que esta cesión, siendo nuestro total derecho, título e interés en y para tales mejoras, lleva con ella el derecho para el CESIONARIO de solicitar y obtener de las autoridades competentes en todos los países del mundo cualesquiera y todos los certificados de Patente por apoderados y agentes de la elección del CESIONARIO y los derechos para procurare la obtención de los Certificados de Patente para el CESIONARIO a su propio nombre como cesionario de nuestro completo derecho título e interés en las mismas.

Y NOSOTROS POR EL PRESENTE declaramos que tenemos el pleno derecho para traspasar el completo interés aquí cedido, y que no hemos suscrito, y no suscribiremos cualquier acuerdo que entre en conflicto con ello.

Y NOSOTROS POR EL PRESENTE además declaramos y acordamos que comunicaremos al CESIONARIO, a sus sucesores y cesionarios cualesquiera hechos conocidos por nosotros respecto de las mejoras, y daremos testimonio en cualquier proceso legal, firmaremos todos los papeles lícitos, suscribiremos todas las solicitudes de división, continuación, re-examen y reexpedición o solicitudes correspondientes extranjeras o de patentes internacionales, haremos todos los juramentos legales y en general haremos todo lo que sea posible para ayudar al CESIONARIO, a sus sucesores, a sus representantes legales y cesionarios para obtener y hacer cumplir la protección adecuada de las patentes para las mejoras en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos estampado nuestra firma y sello a esta cesión.

2/10/12

Fecha

(Firmado)

Dario DOLLER

Estado de New Jersey)

)S.S.

Condado de Bergen)

Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de Febrero de 2012.

(Firmado)

Sello a tinta: Margaret E. O'Brien, Notario Público, Estado de New Jersey, Mi Comisión expira el 15 de Agosto de 2016.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos estampado nuestra firma y sello a esta cesión.

Febrero 9, 2012

(Firmado)

Fecha

Guiying LI

Estado de New Jersey)

)S.S.

Condado de Bergen)

Juramentado y suscrito ante mí este día 9 de Febrero de 2012.

(Firmado)

Sello a tinta: Margaret E. O'Brien, Notario Público, Estado de New Jersey, Mi Comisión expira el 15 de Agosto de 2016.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos estampado nuestra firma y sello a esta cesión.

05/25/2011

(Firmado)

Fecha

Hao ZHOU

Estado de New Jersey)

)S.S.

Condado de Bergen)

Juramentado y suscrito ante mí este día 25 de Mayo de 2011.

(Firmado)

Sello a tinta: Kathleen A. Cones, Notario Público, ID No. 2077985, Estado de New Jersey, Mi Comisión expira el 22 de Septiembre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos estampado nuestra firma y sello a esta cesión.

4/25/2011

(Firmado)

Fecha

James Ford BURNS

Estado de New Jersey)

)S.S.

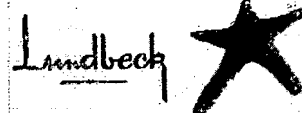
Condado de Essey)

Juramentado y suscrito ante mí este día 25 de Abril de 2011.

(Firmado)

Sello a tinta: Meybel Castillo, Notario Público de New Jersey, Mi Comisión expira el 29 de Enero de 2012.

ID-245851\WPCL3003



August 13, 2004

Mr. Jesse Weiss
1302 Commons at Kingswood
East Brunswick, NJ 08816

Dear Jesse:

I am pleased to confirm our offer to you for the position of Senior Research Associate, Medicinal Chemistry, in the Chemistry Department at Synaptic Pharmaceutical Corporation, reporting to Dr. Michael , Group Leader. Our employment offer includes a starting salary of \$ per year and a participatory benefits package which provides medical, dental, vision and life insurance, short- and long-term disability insurance, tuition benefits and a 401(k) plan. A brief description of these benefit programs is enclosed.

Two copies of Synaptic's Proprietary Information Agreement are also included in this mailing for your examination. This agreement serves to protect the interests of all who work in our Company, and must be signed by all new employees prior to their start of employment. Please sign both copies and return them to us. We will return one dually signed copy to you. The effective date of the agreement will be the start of your employment.

Upon starting your employment with Synaptic on September 7, 2004, you will receive from the Company a signing bonus of \$. It is anticipated that these funds, minus the appropriate Federal and state withholding taxes, will be available to you around the time of your first paycheck. If you should terminate your employment with Synaptic prior to two years after the start of your employment, a prorated portion of the bonus must be reimbursed to the Company.

We look forward to welcoming you to Synaptic Pharmaceutical Corporation. I am confident that our exciting, multi-disciplinary drug discovery program will provide you with an opportunity to grow professionally and to perform outstanding research with direct application to solving human health problems. In addition, I think you will enjoy working with our enthusiastic and dedicated staff.

We would like to receive your written acceptance of this offer by August 25, 2004. If you have any questions, please do not hesitate to contact me at 201.261.1331, extension or at @Lundbeck.com or Ms. Kay , Vice President of Operations, at extension 184.

Sincerely yours,

Elena
HR Specialist

enc.

cc:

Synaptic Pharmaceutical Corporation
A Lundbeck Company
215 College Road, Paramus, New Jersey 07652-1431 USA
Telephone: (201) 261-1331 Facsimile: (201) 261-0673

Proprietary Information Agreement

I recognize that Synaptic Pharmaceutical Corporation, a Delaware corporation (the "Company," which term includes any subsidiaries thereof), is engaged in a continuous program of research, development and production respecting its business, present and future.

I understand that:

A. My employment creates a relationship of confidence and trust between me and the Company with respect to any information:

(1) Applicable to the business of the Company; or

(2) Applicable to the business of any client or customer of the Company, which may be made known to me by the Company or by any client or customer of the Company, or learned by me during the period of my employment.

B. The Company possesses and will continue to possess information that has been created, discovered or developed, or has otherwise become known to the Company (including without limitation information created, discovered, developed or made known by or to me during the period of or arising out of my employment by the Company), and/or in which property rights have been assigned or otherwise conveyed to the Company, which information has commercial value in the business in which the Company is engaged. All of the aforementioned information is hereinafter called "Proprietary Information." By way of illustration, but not limitation, Proprietary Information includes trade secrets, processes, formulae, data and know-how, improvements, inventions, techniques, marketing plans, strategies, forecasts and customer lists.

In consideration of my employment or continued employment, as the case may be, and the compensation received by me from the Company from time to time, I hereby agree as follows:

1. All Proprietary Information shall be the sole property of the Company and its assigns, and the Company and its assigns shall be the sole owner of all patents and other rights in connection therewith. At all times, both during my employment by the Company and after its termination, I will keep in confidence and trust all Proprietary Information, and I will not use or disclose any Proprietary Information or anything relating to it without the written consent of the Company, except as may be necessary in the ordinary course of performing my duties as an employee of the Company.

2. In the event of the termination of my employment by me or by the Company for any reason, I will deliver to the Company all documents and data of any nature pertaining to my work with the Company and I will not take with me any documents or data of any description or any reproduction of any description containing or pertaining to any Proprietary Information.

3. I will promptly disclose to the Company, or any persons designated by it, all improvements, inventions, formulae, processes, techniques, know-how and data, whether or not patentable, learned by me, either alone or jointly with others, during the period of my employment which are related to or useful in the business of the Company, or result from tasks assigned me by the Company, or result from use of premises owned, leased or contracted for by the Company (all said

140

improvements, inventions, formulae, processes, techniques, know-how and data shall be collectively hereinafter called "Inventions").

4. I agree that all Inventions shall be the sole property of the Company and its assigns, and the Company and its assigns shall be the sole owner of all patents and other rights in connection therewith.

5. I represent that my performance of all the terms of this Agreement and as an employee of the Company does not and will not breach any agreement to keep in confidence proprietary information acquired by me in confidence or in trust prior to my employment by the Company. I have not entered into, and I agree I will not enter into, any agreement either written or oral in conflict herewith.

I agree that in addition to any other rights and remedies available to the Company for any breach by me of my obligations hereunder, the Company shall be entitled to enforcement of my obligations hereunder by court injunction.

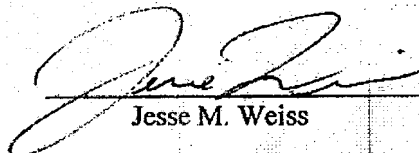
If any provision of this Agreement shall be declared invalid, illegal or unenforceable, such provision shall be severed and all remaining provisions shall continue in full force and effect.

6. This Agreement shall be effective as of the first day of my employment by the Company.

7. This Agreement shall be binding upon me, my heirs, executors, assigns and administrators and shall inure to the benefit of the Company, its successors and assigns.

8. This Agreement shall be governed in all respects by the laws of the State of New Jersey.

Dated: 20 Aug 2004


Jesse M. Weiss

ACCEPTED AND AGREED TO:
Synaptic Pharmaceutical Corporation

By: Theresa
Theresa
Executive Vice President

Traducción simple realizada por Hilda Aguilera de Piedrahita de documento escrito originalmente en Inglés.

(Papelería de Synaptic con información de contacto)

Agosto 13 de 2004

Señor Jesse Weiss
1302 Commons at Kingswood
East Brunswick, NJ 08816

Estimado Jesse:

Es grato para mí confirmar nuestra oferta a usted para el cargo de Asociado de Investigación Principal, Química Medicinal en el Departamento de Química de Synaptic Pharmaceutical Corporation, reportando al Dr. Michael, Líder del Grupo. Nuestra oferta de empleo incluye un salario para comenzar de \$ por año y un paquete de beneficios de participación, el cual suministra seguro médico, dental de visión y de vida, seguro de incapacidad a corto y a largo plazo, beneficios de pensión y el plan 401(k). Una descripción corta de este programa de beneficios se anexa a la presente.

Dos copias del Acuerdo de Información de propiedad Intelectual de Synaptic también son incluidas en este correo para su examen. Este acuerdo sirve para proteger los intereses de todos los que trabajen en nuestra Compañía y deberá ser firmado por todos los nuevos empleados con anterioridad al comienzo de su empleo. Por favor firme ambas copias y devuelvalas a nosotros. Le devolveremos una copia debidamente firmada para usted. La fecha efectiva del acuerdo será el comienzo de su empleo.

Al comienzo de su empleo con Synaptic el 7 de Septiembre de 2004 usted recibirá de la compañía un bono de firma de \$. Se anticipa que estos recursos, menos los impuestos de retención estatales y federales apropiados estarán a disposición suya alrededor del momento de su primer pago. Si usted terminara el trabajo con Synaptic antes de dos años después del comienzo de su empleo, una porción prorrateada del bono deberá reembolsarse a la Compañía.

Esperamos darle la bienvenida a Synaptic Pharmaceutical Corporation. Confío que nuestro programa de descubrimiento de drogas excitante y multidisciplinario le suministre a usted una oportunidad para crecer profesionalmente y para llevar a cabo investigación destacada con aplicación directa para la resolución de problemas de la salud humana. Adicionalmente, creo que va a disfrutar el trabajo con nuestro entusiasta y dedicado personal.

Quisiéramos recibir su aceptación escrita de esta oferta hacia el 25 de Agosto de 2004. Si tiene alguna pregunta, por favor no dude en contactarme al 201.261.1331, extensión , o a @Lundbeck.com o la Sta. Kay , Vicepresidente de Operaciones a la extensión 184.

Cordialmente,

(Firmado)
Elena
Especialista HR

Acuerdo de Información de Propiedad Intelectual

Yo reconozco que Synaptic Pharmaceutical Corporation, una sociedad de Delaware (la "Compañía", término que incluye cualquier subsidiaria de la misma) se dedica a un programa continuado de investigación, desarrollo y producción respecto de su negocio, presente y futuro:

Entiendo que:

- A. Mi empleo creo una relación de confianza y confidencialidad entre la Compañía y yo respecto de cualquier información:
 - (1) Aplicable al negocio de la Compañía; o
 - (2) Aplicable al negocio de cualquier cliente o consumidor de la Compañía, la cual pueda dárseme a conocer por la Compañía o por cualquier cliente o consumidor de la Compañía, o que haya conocido durante el periodo de mi empleo.

- B. La Compañía posee y continuará poseyendo la información que ha sido creada, descubierta o desarrollada, o que de otra manera se ha convertido en conocida para la Compañía (incluyendo sin limitación la información creada, descubierta, desarrollada o dada a conocer por o para mi durante el periodo o que haya surgido de mi empleo con la Compañía), y/o en la cual derechos de propiedad han sido cedidos o de otra manera traspasados a la Compañía, información que tiene valor comercial en el negocio al cual se dedica la Compañía. Toda la antes mencionada información en adelante se denominará "Información de Propiedad Intelectual". A manera de ilustración, pero sin limitación, la Información de Propiedad Intelectual incluye secretos industriales, procesos, formulas, datos y know-how, mejoras, invenciones, técnicas, planes de mercadeo, estrategias, pronósticos y listas de clientes.

En contraprestación a mi empleo o empleo continuo, según sea el caso, y la compensación recibida por mí de la Compañía de tiempo en tiempo, yo por el presente acuerdo lo siguiente:

1. Toda la Información de Propiedad Intelectual será propiedad única de la Compañía y de sus cesionarios, y la Compañía y sus cesionarios serán los únicos propietarios de todas las patentes y otros derechos en relación con las mismas. En todo momento, tanto durante mi empleo por parte de la Compañía y después de su terminación, mantendré confidencialidad y confianza de toda la Información de Propiedad Intelectual, y no usaré ni divulgaré cualquier Información de Propiedad Intelectual o cualquier cosa relacionada con ella si el consentimiento escrito de la Compañía, excepto como sea necesario en el curso ordinario del desempeño de mis funciones como un empleado de la Compañía.
2. En caso de terminación de mi empleo por mí o por la Compañía por cualquier razón, entregaré a la Compañía todos los documentos y datos de cualquier naturaleza que se refieran a mi trabajo con la Compañía y no me llevaré conmigo ningún documento o dato de cualquier descripción o cualquier reproducción de cualquier descripción o que pertenezca a la Información de Propiedad Intelectual.
3. Inmediatamente divulgaré a la Compañía, o a cualquier persona por ella designada, todas las mejoras, invenciones, formulas, procesos, técnicas, know-how y datos, bien sean o no patentables, conocidas por mí, bien sea solo o conjuntamente con otros, durante el periodo de mi empleo que se relacionen o sea útiles en el negocio de la Compañía, o resulten de las tareas asignadas a mí por la Compañía, o resulten del uso de las instalaciones que pertenecen, son arrendadas o contratadas por la Compañía (todas las mencionadas mejoras, invenciones, formulas, procesos, técnicas, know-how y datos se denominarán de manera colectiva las "Invenciones").
4. Acuerdo que todas las Invenciones serán la exclusiva propiedad de la Compañía y de sus cesionarios, y que la Compañía y sus cesionarios serán los únicos propietarios de las Patentes y de todos los otros derechos en relación con ellas.
5. Declaro que mi cumplimiento de todos los términos de este Acuerdo como un empleado de la Compañía no incumplirá cualquier acuerdo para mantener la confidencialidad de la información de propiedad intelectual por mí adquirida en confidencialidad o en bajo confianza con anterioridad a mi empleo con la Compañía. No he celebrado y acuerdo no celebrar cualquier acuerdo, bien sea escrito o verbal que entre en conflicto con ello.
Acuerdo que adicionalmente a cualesquiera otros derechos y recursos disponibles a la Compañía para cualquier incumplimiento por mi parte de las obligaciones bajo el presente, la Compañía tendrá derecho al cumplimiento de mis obligaciones bajo el presente mediante orden judicial.

Si cualquier disposición de este Acuerdo fuere declarado inválido, ilegal o no vigente, tal disposición será separada y todas las disposiciones restantes continuarán con plena fuerza y efectos.

6. Este Acuerdo será efectivo desde el primer día de mi empleo por parte de la Compañía
7. Este Acuerdo será obligatorio sobre mí, mis herederos, albaceas, cesionarios y administradores y redundará en beneficio de la Compañía, sus sucesores y cesionarios.
8. Este Acuerdo será regulado en todos los aspectos por las leyes del Estado de New Jersey.

Fechado: Agosto 20 de 2004.

(Firmado)
Jesse M. Weiss

ACEPTADO Y ACORDADO PARA:
Synaptic Pharmaceutical Corporation

Por: (Firmado)
Theresa
Vicepresidente Ejecutivo

ID-245848\WPCL3003

145

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

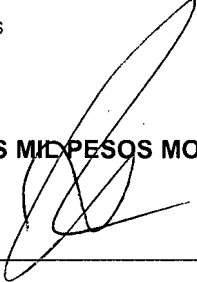
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0068436
		Bogotá D.C., Julio 10 de 2013 - 12:18:18

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	196843290	10/07/2013	9.875.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	
			Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
			500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

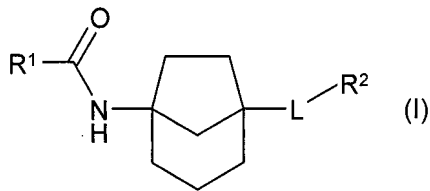
No. 13-169779- -00000-0000
Fecha: 2013-07-17 16:48:10 | Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII | Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION | Folios: 146

0010:03003-841-131-7.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 029/004	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/426,379	(32) Fecha 2010/12/22	(33) País US
		(72) Inventor(es) GUIYING LI Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/22		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/06/28	
Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/22		N° publicación: WO 2012/088365 A1	
No. de solicitud PCT/US2011/066690			
(54) Titulo: DERIVADOS DE BICICLO[3,2,1]OCTILAMIDA Y SUS USOS			

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.



No. 13-169779- -00000-0000

Fecha: 2013-07-17 16:48:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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