

**DERIVADO DE ADAMANTILMETILAMINA Y USO DEL MISMO COMO PRODUCTO
FARMACÉUTICO**

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un derivado de
adamantilmetilamina y una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo. La presente invención se refiere además a una
composición farmacéutica que comprende el compuesto y a un
método para tratar o prevenir una enfermedad por el uso del
10 compuesto.

Antecedentes de la Invención

Los canales K^+ sensibles a ATP (canales K_{ATP}) son
canales K^+ rectificadores internos que acoplan el metabolismo
intracelular con la excitabilidad de la membrana de la
15 célula, y se sabe que tienen una estructura hetero-octamérica
constituida por receptores de sulfonil urea (SUR) que
pertenecen a la familia de proteínas ABC y dos subunidades
Kir6.1 o Kir6.2 que se extienden sobre la membrana. La
actividad de los canales K_{ATP} es controlada por varios tipos
20 de abridores, inhibidores o nucleótidos intracelulares de los
canales K^+ . Todos estos fármacos reaccionan con las
subunidades SUR como sus sitios de acción. Se ha informado
que la reactividad de estos fármacos difiere dependiendo del
subtipo de SUR (NPL 1).

25 Algunos de los derivados de adamantano que tienen

una estructura del tipo de jaula son usados como fármacos medicinales. La amantadina se usa como un fármaco antiviral y un agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson. El clorhidrato de memantina ha sido aprobado como un agente terapéutico para la demencia moderada/severa de Alzheimer en 5
Japón. Se informa que la memantina va a ser un inhibidor del receptor de NMDA no competitivo que tiene un mecanismo de acción que previene la muerte celular neuronal debido a la liberación excesiva del ácido glutámico provocada por la 10
isquemia (NPL 2).

Han existido algunos informes sobre los derivados de adamantano que tienen una actividad farmacéutica (PTL 1 a 3).

Lista de citas

15 Literatura de patentes

PTL 1: Publicación nacional de solicitud de patente internacional número 2011-529057

PTL 2: Patente japonesa abierta a inspección pública número 2010-522203

20 PTL 3: Publicación nacional de solicitud de patente internacional número 2009-508956

Literatura no de patentes

NPL 1: *Folia Pharmacologica Japonica*, 126, 311-316 (2005)

25 NPL 2: *Folia Pharmacologica Japonica*, 124, 145-151

(2004)

Breve Descripción de la Invención

Problema técnico

Los métodos terapéuticos y profilácticos
5 suficientemente efectivos contra las enfermedades o
trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer
aún no han sido establecidos, y por consiguiente, se ha
deseado el desarrollo de un nuevo agente terapéutico y
profiláctico diferente en el mecanismo de acción de los
10 agentes medicinales existentes. Además, se ha deseado
fuertemente el desarrollo de un nuevo agente terapéutico y
profiláctico para la diabetes.

En un aspecto, un objeto de la presente invención
es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en
15 el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno
cognitivo. Otro objeto de la presente invención es
proporcionar un método para tratar o prevenir una enfermedad
o trastorno cognitivo usando un derivado de adamantano
particular.

20 En un aspecto, un objeto de la presente invención
es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en
el tratamiento o prevención de la diabetes o una complicación
diabética. Otro objeto de la presente invención es
proporcionar un método para tratar o prevenir la diabetes o
25 una complicación diabética usando un derivado de adamantano

particular.

Los canales K^+ sensibles a ATP (canales K_{ATP}) contienen subunidades Kir6.1 o Kir6.2, y se sabe que sirven como un sitio de acción de los fármacos antidiabéticos y
5 otros.

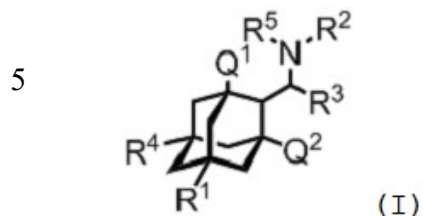
En un aspecto, un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de los canales Kir6.1 o Kir6.2, que son los canales K_{ATP} . Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en
10 el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que están involucrados los canales K_{ATP} Kir6.1 o Kir6.2. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar o prevenir una enfermedad en la que están involucrados los canales K_{ATP} Kir6.1 o Kir6.2, usando un derivado de
15 adamantilmetilamina particular.

Solución al problema

Los presentes inventores llevaron a cabo estudios intensivos con el fin de lograr los objetos mencionados anteriormente. Como resultado, los inventores descubrieron
20 que los derivados de adamantilmetilamina tienen una actividad inhibidora del canal Kir6.2, una actividad inhibidora del canal Kir6.1, un efecto terapéutico para las enfermedades o trastornos cognitivos, y un efecto hipoglucémico; y por consiguiente, los inventores han
25 completado la presente invención. La presente descripción

incluye la invención como se describe en [1] a [17] posteriores.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde Q¹, Q², R¹, y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de hidrógeno, un átomo de
10 halógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, amino, arilo de C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, carboxi, -OR⁷, y -SR⁸;

R² representa un átomo de hidrógeno, fenilsulfonilo
15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, (alquilo de C₁₋₆)sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o -COYR⁶;

Y representa un enlace directo, O, o NR⁹;

R³ representa cicloalquilo de C₃₋₈ opcionalmente
20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, arilo de C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, fenilaminocarboilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5
25 a 10 elementos opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de X^1 , heterociclilo no aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o $-Q^3-R^{13}$;

5 Q^3 representa alquileo de C_{1-3} , o alquenileno de C_{2-3} ;
 R^{13} representa arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de
 10 halógeno;

R^6 representa alquilo de C_{1-6} , arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o heteroarilo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 15 seleccionados de X^1 , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y/o está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de X^2 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6}
 20 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , (alquilo de C_{1-6})carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

25 R^8 representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6}

opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o arilo de C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cada X¹ se selecciona independientemente de alquilo de C₁₋₆, un átomo de halógeno, alcoxi de C₁₋₆, hidroxilo, nitro, y ciano;

X² se selecciona de alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquiniilo de C₂₋₆, y -NR¹¹R¹²;

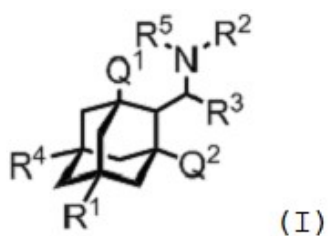
R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, (alcoxi de C₁₋₆)carbonilo, o [(arilo de C₆₋₁₀)alcoxi de C₁₋₃]carbonilo cuya porción de arilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, en donde la porción de alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituida con uno o más átomos de halógeno;

R¹² representa un átomo de hidrógeno, o alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

en donde el metileno presente en el grupo adamantilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, e hidroxilo, en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo como se describe en [1], en donde el compuesto está representado por la fórmula (I):



10

en donde Q¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, amino, o -OR¹⁰;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆
15 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o (alquilo de C₁₋₆)carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

Q² representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆, en donde el alquilo o alcoxi está
20 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R¹ representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₆, en donde el alquilo o alcoxi está
opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

25 R² representa un átomo de hidrógeno, fenilsulfonilo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , (alquilo de C_{1-6}) sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o $-COYR^6$;

Y representa un enlace directo, O, o NR^9 ;

5 R^3 representa cicloalquilo de C_{3-8} , arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , fenilaminocarboilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o $-Q^3-R^{13}$;

Q^3 representa alquilenilo de C_{1-3} , o alquenilenilo de C_{2-3} ;

R^{13} representa arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

15 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^3 , carboxi, $-OR^7$, o $-SR^8$;

20 R^5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

R^6 representa alquilo de C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o heteroarilo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , en donde el
25 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de

halógeno, y/o está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de X^2 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , o (alquilo de C_{1-6}) carbonilo
5 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^8 representa alquilo de C_{1-6} , o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

10 R^9 representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ; cada X^1 se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , un átomo de halógeno, alcoxi de C_{1-6} , nitro, y ciano;

X^2 se selecciona de alcoxi de C_{1-6} , alqueniloxi de C_{2-6} , alquiniloxi de C_{2-6} , y $-NR^{11}R^{12}$;

15 cada X^3 se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , un átomo de halógeno, alcoxi de C_{1-6} , hidroxilo, nitro, y ciano;

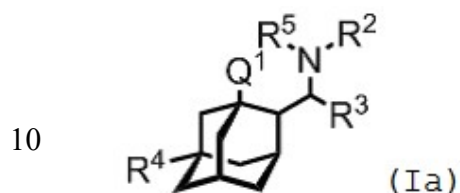
R^{11} representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , (alcoxi de C_{1-6}) carbonilo, o benciloxicarbonilo cuya porción de fenilo está opcionalmente sustituida con uno o más
20 sustituyentes seleccionados de X^1 ;

R^{12} representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

25 en donde el metileno presente en el grupo adamantilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

|seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[3] El compuesto, un enantiómero del mismo, un
5 diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en [1] o [2], en donde el compuesto está representado por la fórmula (Ia):



en donde Q¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o -OR¹⁰;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, o (alquilo de
15 C₁₋₆)carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados de X¹, (alquilo de
20 C₁₋₆)sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o -COYR⁶;

Y representa un enlace directo, O, o NR⁹;

R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X¹, o heteroarilo de
25 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de X^1 ;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, $-OR^7$, o $-SR^8$;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

5 R^6 representa alquilo de C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o heteroarilo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , en donde el alquilo de C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más
10 átomos de halógeno, y/u opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de X^2 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , o (alquilo de C_{1-6})carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

15 R^8 representa alquilo de C_{1-6} , o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

R^9 representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

cada X^1 se selecciona independientemente de alquilo
20 de C_{1-6} , un átomo de halógeno, alcoxi de C_{1-6} , nitro, y ciano;

X^2 se selecciona de alcoxi de C_{1-6} , alqueniloxi de C_{2-6} , alquiniloxi de C_{2-6} , y $-NR^{11}R^{12}$;

R^{11} representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , (alcoxi de C_{1-6})carbonilo, o benciloxicarbonilo cuya porción de
25 fenilo está opcionalmente sustituida con uno o más

sustituyentes seleccionados de X^1 ;

R^{12} representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} .

[4] El compuesto, un enantiómero del mismo, un
5 diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a
[3], en donde Q^1 y R^4 representan átomos de hidrógeno.

[5] El compuesto, un enantiómero del mismo, un
diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a
[3], en donde Q^1 y R^4 se seleccionan de los átomos de
halógeno.

[6] El compuesto, un enantiómero del mismo, un
diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a
[3], y [5], en donde Q^1 y R^4 representan átomos de cloro.

[7] El compuesto, un enantiómero del mismo, un
diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a
20 [6], en donde R^2 representa fenilsulfonilo opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ,
(alquilo de C_{1-6})sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o
más átomos de halógeno, o $-COR^6$.

[8] El compuesto, un enantiómero del mismo, un
25 diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a [7], en donde R^2 representa trifluoroacetilo.

[9] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a [8], en donde R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 .

[10] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a [9], en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno.

[11] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo como se describe en [1], en donde el
15 compuesto se selecciona de:

2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-
2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo;
N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida; 2,2,2-
20 trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R,7S)-2-((R)-fenil(2,2,2-
trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo; 2,2,2-
trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7R)-5-(2-metoxietoxi)-2-
((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo; N-
((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
25 il)(piridin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida; 2,2,2-

trifluoro-N-((R)-((1S,2R,3S,5R,7S)-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; 2,2,2-trifluoroacetato de
 ((1S,2R,3S,5S,7R)-5-metoxi-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo; N-((R)-
 5 ((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-
 2,2,2-trifluoroacetamida; (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina; N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; ((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-
 10 dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)carbamato de metilo; 1-
 ((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-3-fenilurea; (2-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato
 de bencilo; 2-amino-N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; N-((R)-
 15 ((1S,2R,3S,5S,7S)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)metanosulfonamida; 2-bromo-N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-
 20 dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2-(prop-2-in-1-
 iloxi)acetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-1,1,1-
 trifluorometanosulfonamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2-
 25 nitrobencenosulfonamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-

dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-4-nitrobencenosulfonamida; N-((S)-((1S,3S,5S,7S)-adamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida; N-((R)-((1R,3R,5R,7R)-adamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida; 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-5-(feniltio)adamantan-1-ilo; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)benzamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)picolinamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)bencenosulfonamida; 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-2-((S)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo; N-((1R)-((1R,2S,3R,5R,7R)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida; 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2S,3R,5R,7R)-5-cloro-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo; (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-amino(fenil)metil)-5-cloroadamantan-1-ol; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)acetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)propionamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)butilamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)hexanamida; N-((R)-

((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)ciclopropanocarboxamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)isobutilamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)pivalamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)ciclobutanocarboxamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)ciclopentanocarboxamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2-difluoroacetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2-dimetilbutanamida; y N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)-3-metilbutanamida.

[12] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1] a [11].

[13] La composición farmacéutica como se describe en [12], para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno cognitivo.

[14] La composición farmacéutica como se describe en [13], en donde la enfermedad o trastorno cognitivo se selecciona de la demencia tipo Alzheimer, demencia

cerebrovascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, una enfermedad mental y una enfermedad neurodegenerativa.

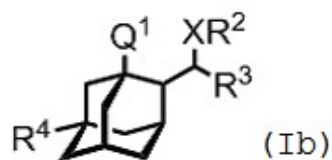
[15] La composición farmacéutica como se describe
5 en [12], para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes o una complicación diabética.

[16] Un inhibidor del canal Kir6.2 que comprende el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como
10 se describe en cualquiera de [1] a [11].

[17] Un inhibidor del canal Kir6.1 que comprende el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1]
15 a [11].

Además, la presente descripción incluye la invención relacionada con un derivado de adamantano como se describe en [1-1] a [1-14] posteriores.

[1-1] Un compuesto representado por la fórmula
20 (Ib):



25 en donde uno de Q¹ y R⁴ representa un átomo de halógeno, y el

otro representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, fenilsulfonilo
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados de X^1 , (alquilo de C_{1-6})sulfonilo opcionalmente
5 sustituido con uno o más átomos de halógeno, o $-COYR^6$;

Y representa un enlace directo, O, o NR^7 ;

R^6 representa alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6}
opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
10 seleccionados de X^1 , o heteroarilo de 5 o 6 elementos
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados de X^1 , en donde el alquilo de C_{1-6} está
opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y/u
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de X^2 ;

15 R^7 representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

X representa O o NR^5 ;

R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con
uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o heteroarilo de
5 o 6 elementos opcionalmente sustituido con uno o más
20 sustituyentes seleccionados de X^1 ;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ;

cada X^1 se selecciona independientemente de alquilo
de C_{1-6} , un átomo de halógeno, alcoxi de C_{1-6} , nitro, y ciano;

X^2 se selecciona de alcoxi de C_{1-6} , alqueniloxi de
25 C_{2-6} , alquiniloxi de C_{2-6} , y $-NR^{11}R^{12}$;

R^{11} representa un átomo de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , (alcoxi de C_{1-6})carbonilo, o benciloxycarbonilo cuya porción de fenilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

5 R^{12} representa un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} , un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[1-2] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo como se describe en [1-1], en donde Q^1 y R^4 se seleccionan de los átomos de halógeno.

[1-3] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en [1-1] o [1-2], en
15 donde Q^1 y R^4 representan átomos de cloro.

[1-4] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1-1] a [1-3], en donde R^2 representa fenilsulfonilo opcionalmente
20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , (alquilo de C_{1-6})sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o $-COYR^6$.

[1-5] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1-1] a

[1-4], en donde R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 .

[1-6] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1-1] a [1-5], en donde X representa NH.

[1-7] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en [1-1], en donde el
10 compuesto se selecciona de:

N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida; (R)-
((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-
15 dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; ((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)carbamato de metilo; 1-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-3-fenilurea; 2-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo; 2-amino-N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)metanosulfonamida; 2-bromo-N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-

25

dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-2-(prop-2-in-1-iloxi)acetamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida; N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-2-nitrobencenosulfonamida; y N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-4-nitrobencenosulfonamida.

[1-8] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1-1] a [1-7].

[1-9] La composición farmacéutica como se describe en [1-8], para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno cognitivo.

[1-10] La composición farmacéutica como se describe en [1-9], en donde la enfermedad o trastorno cognitivo se selecciona de la demencia tipo Alzheimer, demencia cerebrovascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, una enfermedad mental y una enfermedad neurodegenerativa.

[1-11] La composición farmacéutica como se describe en [1-8], para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes o una complicación diabética.

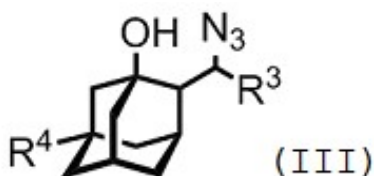
[1-12] Un inhibidor del canal Kir6.2 que comprende

el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1-1] a [1-7].

[1-13] Un inhibidor del canal Kir6.1 que comprende
 5 el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [1-1] a [1-7].

[1-14] Un compuesto representado por la fórmula
 (III):

10



en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de
 15 halógeno;

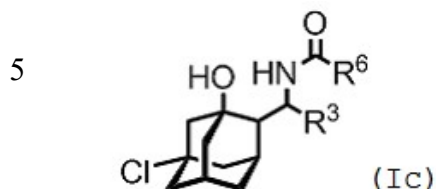
R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 , o heteroarilo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 ;

20 cada X^1 se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , un átomo de halógeno, alcoxi de C_{1-6} , nitro, y ciano, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal del mismo.

Además, la presente descripción incluye la
 25 invención relacionada con un derivado de adamantano como se

describe en [2-1] a [2-12] posteriores.

[2-1] Un compuesto representado por la fórmula (Ic):



en donde R⁶ se selecciona de alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆;

10 R³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [2-2] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en [2-1], en donde R⁶ se selecciona de alquilo de C₂₋₆.

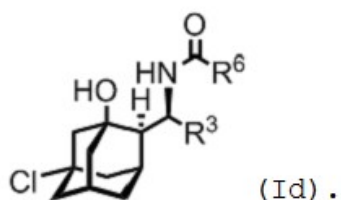
20 [2-3] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en [2-1] o [2-2], en donde R⁶ se selecciona de n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, y t-butilo.

25 [2-4] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [2-1] a

[2-3], en donde R^3 representa fenilo.

[2-5] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [2-1] a [2-4], en donde el compuesto está representado por la fórmula

5 (Id):



10 [2-6] El compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en [2-1], en donde el compuesto se selecciona de:

N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metil)butilamida; y N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metil)pivalamida.

15

[2-7] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [2-1] a [2-6].

20

[2-8] La composición farmacéutica como se describe en [2-7], para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno cognitivo.

25 [2-9] La composición farmacéutica como se describe

en [2-8], en donde la enfermedad o trastorno cognitivo se selecciona de la demencia tipo Alzheimer, demencia cerebrovascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, una enfermedad
5 mental y una enfermedad neurodegenerativa.

[2-10] La composición farmacéutica como se describe en [2-7], para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes o una complicación diabética.

[2-11] Un inhibidor del canal Kir6.2 que comprende
10 el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [2-1] a [2-6].

[2-12] Un inhibidor del canal Kir6.1 que comprende
15 el compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en cualquiera de [2-1] a [2-6].

Efectos ventajosos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o
20 prevención de una enfermedad o trastorno cognitivo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor del canal Kir6.1 o del canal Kir6.2, que son canales K_{ATP} .

Breve Descripción de las Figuras

La figura 1 es una gráfica que muestra una
25 actividad de CaMKII mejorada por medio del compuesto de la

presente invención en las células (células Neuro2A) que sobreexpresan los canales Kir6.2. Todas las diferencias significativas mostradas en la figura están relacionadas con el grupo de control (C: grupo no tratado con fármacos de células que sobreexpresan el canal Kir6.2). Con respecto a las diferencias significativas mostradas en las figuras presentadas aquí, ** o ++ representan $P < 0.01$, y + o * representa $P < 0.05$.

La figura 2A muestra los resultados de la inmunotransferencia de las células que sobreexpresan el canal Kir6.2 usando un anticuerpo del canal anti-Kir6.2 para determinar la expresión de los canales Kir6.2 en las células N2A. Una diferencia significativa con respecto al grupo no tratado con fármacos (-) está indicada por **.

La figura 2B muestra los resultados de un ensayo de pinzamiento de parche de células completas, que demuestran que TP-014 suprime la corriente de potasio externa en las células que sobreexpresan el canal Kir6.2. Los resultados revelan que TP-014 inhibe los canales Kir6.2 y atenúa la corriente de potasio.

La figura 3A muestra los resultados de un ensayo de formación de imágenes de calcio, que demuestran que el tratamiento con TP-014 aumenta la concentración del calcio intracelular en las células que sobreexpresan el canal Kir6.2. El cambio dependiente de la concentración durante el

transcurso del tiempo en los niveles de calcio en los grupos tratados con el compuesto de la invención o memantina se midió durante cuatro minutos. Los resultados revelan que TP-014 inhibe los canales Kir6.2 y aumenta la concentración del calcio intracelular.

La figura 3B muestra los resultados de un ensayo de formación de imágenes de calcio, que demuestran que el tratamiento con TP-014 aumenta la concentración del calcio intracelular en las células que sobreexpresan el canal Kir6.2. Los niveles de calcio se midieron a los 4 minutos después del tratamiento con memantina o el compuesto de la invención. Se observaron diferencias significativas en relación con el grupo no tratado con fármacos (-) de las células que sobreexpresan el canal Kir6.2 (células Neuro2A). Los resultados revelan que TP-014 inhibe los canales Kir6.2 y aumenta la concentración del calcio intracelular.

La figura 4A es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de la prueba del laberinto en forma de Y para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014.

La figura 4B es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo

de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de la prueba del laberinto en forma de Y para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014. Con respecto a la tasa de respuesta correcta (alteración) en la memoria y aprendizaje en los ratones APP23, una diferencia significativa con respecto al tipo silvestre (WT) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control (grupo no tratado) de ratones APP23 está indicada por ++.

La figura 4C es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba de reconocimiento de un objeto nuevo para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014. Una diferencia significativa observada al comparar los resultados novedosos (nuevo objeto) con los resultados familiares (mismo objeto) en cada grupo de ratones está indicada por **.

La figura 4D es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba de acondicionamiento por

miedo para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014. En las pruebas de retención, una diferencia significativa con respecto a WT está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control de ratones APP23 está indicada por +.

La figura 4E muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria.

La figura 4F muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice para la formación de la memoria.

La figura 4G muestra los resultados de un experimento en el que los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23) (12 meses de edad) fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al

fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como índice de la formación de la memoria. Una diferencia significativa con respecto a WT está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control de ratones APP23 está indicada por ++ o +.

La figura 5A es un conjunto de bandas (imágenes de bandas) obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias, que muestran los resultados del análisis de fosforilación de las proteínas por medio de la inmunotransferencia usando anticuerpos contra CaMKII, CaMKIV y ERK.

La figura 5B muestra los resultados del análisis cuantitativo de la intensidad de la señal de las bandas obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias como se muestra en la figura 5A. Las diferencias significativas con respecto a WT (-) (grupo no tratado con fármacos) están indicadas por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo no tratado con fármacos (-) de ratones APP23 está indicada por +.

La figura 5C es un conjunto de bandas (imágenes de bandas) obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias, que muestran los resultados del análisis de fosforilación de las proteínas por medio de la inmunotransferencia usando anticuerpos contra CaMKII, CaMKIV y ERK.

La figura 5D muestra los resultados del análisis cuantitativo de la intensidad de la señal de las bandas obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias como se muestra en la figura 5C. Las
5 diferencias significativas con respecto a WT (-) (grupo no tratado con fármacos) están indicadas por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo no tratado con fármacos (-) de ratones APP23 está indicada por +.

La figura 6A es una gráfica que muestra los
10 resultados de un experimento en el que los ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con TP-014 durante dos semanas y fueron analizados por medio de la prueba del laberinto en forma de Y para determinar el efecto
15 que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014.

La figura 6B es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con TP-014
20 durante dos semanas y fueron analizados por medio de la prueba del laberinto en forma de Y para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014. Una diferencia significativa en la tasa de respuesta correcta (alteración) en la memoria y aprendizaje entre los ratones
25 OBX y los ratones operados simuladamente (Sham) está indicada

por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control (grupo no tratado) de ratones OBX está indicada por ++.

La figura 6C es una gráfica que muestra los
5 resultados de un experimento en el que los ratones con
bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de
la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con TP-014
durante dos semanas y fueron analizados por medio de una
prueba de reconocimiento de un objeto nuevo para determinar
10 el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con
TP-014. Una diferencia significativa observada al comparar
los resultados novedosos (nuevo objeto) con los resultados
familiares (mismo objeto) en cada grupo de ratones está
indicada por **.

15 La figura 6D es una gráfica que muestra los
resultados de un experimento en el que los ratones con
bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de
la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con TP-014
durante dos semanas y fueron analizados por medio de una
20 prueba de acondicionamiento por miedo para determinar el
efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con
TP-014. En las pruebas de retención, una diferencia
significativa con respecto a Sham (simulado) está indicada
por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo
25 de control de ratones OBX está indicada por +.

La figura 6E muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con TP-014 durante dos
5 semanas y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria.

La figura 6F muestra los resultados de un
10 experimento en el que los ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con TP-014 durante dos semanas y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a
15 largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria.

La figura 6G muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la enfermedad
20 neurodegenerativa fueron tratados con TP-014 durante dos semanas y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria. Una diferencia significativa con respecto a Sham
25 (simulado) está indicada por **, y una diferencia

significativa con respecto al grupo de control de ratones OBX está indicada por ++ o +.

La figura 7A es un conjunto de bandas (imágenes de bandas) obtenidas por medio de la electroforesis de las
5 inmunotransferencias, que muestran los resultados del análisis de fosforilación de las proteínas por medio de la inmunotransferencia usando anticuerpos contra CaMKII, CaMKIV y ERK.

La figura 7B muestra los resultados del análisis
10 cuantitativo de la intensidad de la señal de las bandas obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias como se muestra en la figura 7A.

La figura 7C es un conjunto de bandas (imágenes de bandas) obtenidas por medio de la electroforesis de las
15 inmunotransferencias, que muestran los resultados del análisis de fosforilación de las proteínas por medio de la inmunotransferencia usando anticuerpos contra CaMKII, CaMKIV y ERK.

La figura 7D muestra los resultados del análisis
20 cuantitativo de la intensidad de la señal de las bandas obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias como se muestra en la figura 7C. Las diferencias significativas con respecto a Sham (simulado) (grupo no tratado con fármacos) están indicadas por **, y una
25 diferencia significativa con respecto al grupo no tratado con

fármacos (-) de ratones OBX está indicada por ++.

La figura 8A es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con deficiencia en el canal Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba del laberinto en forma de Y para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014.

La figura 8B es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con deficiencia en el canal Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba del laberinto en forma de Y para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014. Una diferencia significativa en la tasa de respuesta correcta (alteración) en la memoria y aprendizaje observada al comparar los ratones con deficiencia en Kir6.2 con aquellos del tipo silvestre (WT) está indicada por * o **.

La figura 8C es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con deficiencia en el canal Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba de reconocimiento de un objeto nuevo para determinar el efecto que mejora de la función cognitiva del tratamiento con TP-014. Una diferencia significativa observada al comparar los resultados novedosos (nuevo objeto) con los resultados

familiares (mismo objeto) en cada grupo de ratones está indicada por **.

La figura 8D es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con
5 deficiencia en el canal Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba de acondicionamiento por miedo para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con TP-014. En las pruebas de retención, una diferencia significativa con
10 respecto a WT está indicada por *.

La figura 8E muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con deficiencia en el canal Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron analizados por medio de una prueba electrofisiológica con
15 respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria.

La figura 8F muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con deficiencia en el canal Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron
20 analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria.

La figura 8G muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con deficiencia en el canal
25 Kir6.2 fueron tratados con TP-014 durante dos meses y fueron

analizados por medio de una prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como un índice de la formación de la memoria. Una diferencia significativa con respecto a WT está indicada por

5 ** o *.

La figura 9A es un conjunto de bandas (imágenes de bandas) obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias, que muestran los resultados del análisis de fosforilación de las proteínas por medio de la

10 inmunotransferencia usando anticuerpos contra CaMKII, CaMKIV y ERK.

La figura 9B muestra los resultados del análisis cuantitativo de la intensidad de la señal de las bandas obtenidas por medio de la electroforesis de las

15 inmunotransferencias como se muestra en la figura 9A. Una diferencia significativa con respecto a WT (-) (grupo no tratado con fármacos) está indicada por ** o *.

La figura 10 muestra los resultados de la tinción de las secciones del cerebro cortadas de los ratones APP23,

20 que demuestran el efecto del compuesto de la presente invención sobre la agregación de A β .

La figura 11A muestra los resultados de una prueba de suspensión de la cola llevada a cabo para determinar el efecto del compuesto de la presente invención para mejorar un

25 síntoma semejante a la depresión en los ratones OBX. Una

diferencia significativa con respecto a Sham (simulado) (grupo de control) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control de ratones OBX está indicada por +.

5 La figura 11B muestra los resultados de una prueba de natación forzada llevada a cabo para determinar el efecto del compuesto de la presente invención para mejorar un síntoma semejante a la depresión en los ratones OBX. Una diferencia significativa con respecto a Sham (simulado)
10 (grupo de control) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control de ratones OBX está indicada por +.

 La figura 12A muestra los resultados de una prueba llevada a cabo para confirmar que el compuesto de la presente
15 invención ejerce un efecto que mejora la depresión a través de la inhibición de los canales Kir6.1. Una diferencia significativa con respecto a WT (grupo de control) está indicada por **.

 La figura 12B muestra los resultados de una prueba
20 llevada a cabo para confirmar que el compuesto de la presente invención ejerce un efecto que mejora la depresión a través de la inhibición de los canales Kir6.1. Una diferencia significativa con respecto a WT (grupo de control) está indicada por **.

25 La figura 13A muestra los resultados de una prueba

llevada a cabo para confirmar que el compuesto de la presente invención ejerce un efecto que mejora la depresión a través de la inhibición de los canales Kir6.1 y la activación de CaMKIV. Una diferencia significativa con respecto a WT (grupo de control) está indicada por **.

La figura 13B muestra los resultados de una prueba llevada a cabo para confirmar que el compuesto de la presente invención ejerce un efecto que mejora la depresión a través de la inhibición de los canales Kir6.1 y la activación de CaMKIV. Una diferencia significativa con respecto a WT (grupo de control) está indicada por **.

La figura 14 muestra los resultados de una prueba llevada a cabo para confirmar que el compuesto de la presente invención tiene un efecto hipoglucémico. Las "semanas" se refieren a un período de tiempo de tratamiento crónico. Una diferencia significativa con respecto a ob/ob (portador) en cada semana está indicada por *.

La figura 15 es una ilustración que muestra el mecanismo de acción de TP-014. Cuando se inhibe el canal Kir6.2 localizado en la columna vertebral, el potasio intracelular no puede fluir hacia fuera, lo que conduce a la despolarización del potencial de la membrana celular. Luego, se abre el canal de calcio dependiente del voltaje, promoviendo así la entrada de calcio desde las células externas, desencadenando la activación de CaMKII, y activando

GluA1 (Ser-831) (aceptor de AMPA) corriente abajo de CaMKII, por lo que se logra una mejora de la función cognitiva. Además, TP-014 inhibe el canal Kir6.1 localizado en el cuerpo de las células nerviosas, y el calcio se introduce a las
5 células por medio del mismo mecanismo. El calcio introducido activa CaMKIV, activa CREB (Ser-133) e induce la neurogénesis, por lo que se logra una mejora de la depresión. TP-014 es un nuevo fármaco que mejora la función cognitiva que tiene tanto un efecto que mejora la función cognitiva
10 (síntoma central de la enfermedad de Alzheimer) a través de la inhibición de los canales Kir6.2 como un efecto que mejora la depresión (síntoma periférico de la enfermedad de Alzheimer) a través de la inhibición de los canales Kir6.1.

La figura 16 es un diagrama que muestra la
15 estructura del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.2.

La figura 17A es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.2.

La figura 17B es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.2.

20 La figura 17C es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.2.

La figura 17D es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.2.

25 La figura 17E es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.2.

La figura 18A es una gráfica que muestra una actividad de CaMKIV mejorada por medio del compuesto de la presente invención en las células que sobreexpresan el canal Kir6.1 (células Neuro2A). Todas las diferencias
5 significativas que se muestran en la figura están relacionadas con el grupo de control (C: grupo no tratado con fármacos de células que sobreexpresan el canal Kir6.1).

La figura 18B muestra los resultados de la inmunotransferencia de las células que sobreexpresan el canal
10 Kir6.1 usando un anticuerpo del canal anti-Kir6.1 para determinar la expresión de los canales Kir6.1 en las células N2A. Una diferencia significativa con respecto al grupo no tratado con fármacos (-) está indicada por **.

La figura 18C muestra los resultados de un ensayo
15 de pinzamiento de parche común llevado a cabo en las células que sobreexpresan el canal Kir6.1 para medir la corriente de potasio descargada fuera de las células.

La figura 19A muestra los resultados de determinar la vulnerabilidad por ansiedad de los grupos de ratones
20 probados por medio de la prueba del laberinto en forma de cruz elevada. Con respecto al tiempo de permanencia de los ratones en las ramificaciones abiertas, una diferencia significativa con respecto a WT (-) está indicada por ** o *, y una diferencia significativa con respecto a WT (CORT) está
25 indicada por ++.

La figura 19B es una fotografía de un aparato usado en una prueba del laberinto en forma de cruz elevada.

La figura 19C muestra los resultados de una prueba de luz/oscuridad. Una diferencia significativa con respecto a
5 WT (-) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto a WT (CORT) está indicada por ++.

La figura 19D es una fotografía de un aparato usado en una prueba de luz/oscuridad.

La figura 19E muestra los resultados de una prueba
10 de enterramiento de canicas. Una diferencia significativa con respecto a WT (-) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto a WT (CORT) está indicada por +.

La figura 19F es una fotografía de un aparato usado en una prueba de enterramiento de canicas.

La figura 19G muestra los resultados de una prueba
15 de campo abierto. Una diferencia significativa con respecto a WT (-) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto a WT (CORT) está indicada por ++.

La figura 19H es una fotografía de un aparato usado
20 en una prueba de campo abierto.

La figura 19I muestra los resultados de una prueba de acondicionamiento por miedo. Una diferencia significativa con respecto a WT (-) está indicada por ** o *, y una diferencia significativa con respecto a WT (CORT) está
25 indicada por ++.

La figura 20 es un diagrama que muestra la estructura del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.1.

La figura 21A es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.1.

5 La figura 21B es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.1.

La figura 21C es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.1.

10 La figura 21D es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.1.

La figura 21E es un diagrama que muestra la secuencia del vector plasmídico: pcDNA3.1-Kir6.1.

La figura 22A muestra los resultados de una prueba de suspensión de la cola llevada a cabo para determinar el efecto del compuesto de la presente invención para mejorar un síntoma semejante a la depresión en los ratones OBX. Una diferencia significativa con respecto a Sham (simulado) (grupo de control) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control de ratones OBX está indicada por + o ++.

15

20

La figura 22B muestra los resultados de una prueba de natación forzada llevada a cabo para determinar el efecto del compuesto de la presente invención para mejorar un síntoma semejante a la depresión en los ratones OBX. Una diferencia significativa con respecto a Sham (simulado)

25

(grupo de control) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control de ratones OBX está indicada por + o ++.

La figura 22C es una gráfica que muestra los
5 resultados de un experimento en el que los ratones con
bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la
enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con una sola dosis
de cada uno de los diferentes compuestos de prueba semejantes a
TP-014, y después de esto (después de 1 h) fueron analizados por
10 medio de la prueba del laberinto en forma de Y para determinar
el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con el
compuesto. Con respecto a las entradas totales a la ramificación
en los ratones OBX, una diferencia significativa con respecto a
Sham (simulado) está indicada por **, y una diferencia
15 significativa con respecto al grupo de control (grupo no
tratado) de ratones OBX está indicada por + o ++.

La figura 22D es una gráfica que muestra los
resultados de un experimento en el que los ratones con
bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de
20 la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con una sola
dosis de cada uno de los diferentes compuestos de prueba
semejantes a TP-014, y después de esto (después de 1 h)
fueron analizados por medio de la prueba del laberinto en
forma de Y para determinar el efecto que mejora la función
25 cognitiva del tratamiento con el compuesto. Con respecto a la

tasa de respuesta correcta (alteración) en la memoria y aprendizaje en los ratones OBX, una diferencia significativa con respecto a Sham (simulado) está indicada por **, y una diferencia significativa con respecto al grupo de control
5 (grupo no tratado) de ratones OBX está indicada por ++.

La figura 22E es una gráfica que muestra los resultados de un experimento en el que los ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) usados como un modelo de la enfermedad neurodegenerativa fueron tratados con una sola
10 dosis de cada uno de los diferentes compuestos de prueba semejantes a TP-014, y después de esto (después 1 h) fueron analizados por medio de una prueba de reconocimiento de un objeto nuevo para determinar el efecto que mejora la función cognitiva del tratamiento con el compuesto. Una diferencia
15 significativa observada al comparar los resultados novedosos (nuevo objeto) con los resultados familiares (mismo objeto) en cada grupo de ratones está indicada por * o **.

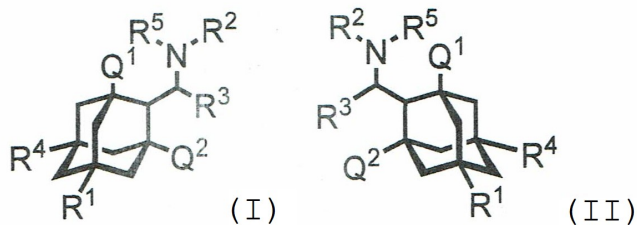
Descripción Detallada de la Invención

En las siguientes páginas, la presente invención
20 será descrita más específicamente.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno cognitivo, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), un enantiómero
25 del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo. Más específicamente, el compuesto de esta invención incluye compuestos representados por la fórmula (I) o (II) como se mostrará a continuación.

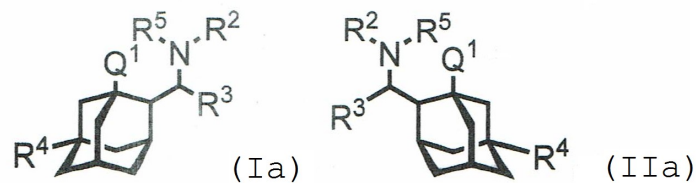
5



10

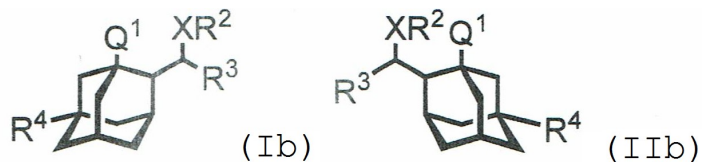
Además, el compuesto de esta invención incluye los compuestos representados por la fórmula (Ia) o (IIa) como se mostrará a continuación.

15



Además, el compuesto de esta invención incluye compuestos representados por la fórmula (Ib) o (IIb) como se mostrará a continuación.

20



25

Como se usa aquí, el término "alquilo de C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-
 5 metilpentilo, 3-etilbutilo, 2-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclopropilmetilo. Por ejemplo, también se incluyen alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₃.

Como se usa aquí, el término "alcoxi de C₁₋₆" se
 10 refiere a un grupo alquiloxi [-O-(alquilo de C₁₋₆)] que tiene, como una porción de alquilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como ya se ha definido. Los ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, i-butoxi, t-butoxi, n-
 15 pentoxi, 3-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 1-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 1-metilpentoxi, 3-etilbutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y ciclopropilmetiloxi. Por ejemplo, también se incluyen alcoxi de C₁₋₄ y alcoxi de C₁₋₃.
 20 Como se usa aquí, el término "alcoxi de C₁₋₄" incluye, por ejemplo, alcoxi de C₁₋₃.

Como se usa aquí, el término "alqueniloxi de C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueniloxi [-O-(alquenilo de C₂₋₆)] que tiene un grupo alquenilo lineal, ramificado, cíclico o
 25 parcialmente cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El

grupo alquenilo tiene uno o más, preferentemente de 1 a 3, más preferentemente un doble enlace. Los ejemplos del alqueniloxi de C₂₋₆ incluyen viniloxi, 2-propeniloxi, 1-propeniloxi, 1-metilviniloxi, 3-buteniloxi, 2-buteniloxi, y
5 1-buteniloxi.

Como se usa aquí, el término "alquiniloxi de C₂₋₆" se refiere a un grupo alquiniloxi [-O-(alquinilo de C₂₋₆)] que tiene un grupo alquinilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico que tiene de 2 a 6 átomos
10 de carbono. El grupo alquinilo tiene uno o más, preferentemente de 1 a 3, más preferentemente un triple enlace. Los ejemplos del alquiniloxi de C₂₋₆ incluyen etiniloxi, 2-propiniloxi, 1-propiniloxi, 3-butiniloxi, 2-butiniloxi, y 1-butiniloxi.

15 Como se usa aquí, el término "(alquilo de C₁₋₆)sulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo que tiene, como una porción de alquilo, un grupo alquilo de C₁₋₆ como ya se ha definido. Los ejemplos del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, y
20 (alquilo de C₁₋₃)sulfonilo.

Como se usa aquí, el término "(alcoxi de C₁₋₆)carbonilo" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo que tiene, como una porción de alcoxi, un grupo alcoxi de C₁₋₆ como ya se ha definido. Los ejemplos del mismo incluyen
25 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, y

(alcoxi de C₁₋₃)carbonilo.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo de 5 o 6 elementos" no está particularmente limitado siempre que el mismo sea un heteroarilo compuesto de un anillo de 5
5 elementos o un anillo de 6 elementos que tenga uno o más heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Los ejemplos del mismo incluyen piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazilo, furanilo(furilo), tiofenilo(tienilo), oxazolilo, isoxazoilo,
10 oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y triazolilo.

Los ejemplos de los átomos de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un
15 átomo de yodo.

Los ejemplos de "(alquilo de C₁₋₆)sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno", como se usa aquí, incluyen trifluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, y
20 perfluoroetilsulfonilo.

Como se usa aquí, el término "(alquilo de C₁₋₆)carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno" se refiere a ese tipo de grupo (alquilo de C₁₋₆)carbonilo como se definió anteriormente, en donde la
25 porción de alquilo está opcionalmente sustituida con uno o

más, por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, átomos de halógeno. La porción de alquilo puede no estar sustituida. Los ejemplos del mismo incluyen trifluoroacetilo, y pentafluoropropionilo.

5 Como se usa aquí, el término "alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno" se refiere a ese tipo de grupo alquilo de C₁₋₆ como se definió anteriormente, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, átomos
10 de halógeno. El alquilo puede no estar sustituido. Los ejemplos del mismo incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

 Como se usa aquí, el término "alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno" se
15 refiere a ese tipo de grupo alcoxi de C₁₋₆ como se definió anteriormente, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, átomos de halógeno. El alcoxi puede no estar sustituido. Los ejemplos del mismo incluyen trifluorometoxi,
20 pentafluoroetoxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi.

 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo de C₃₋₈" se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
25 cicloheptilo, y ciclooctilo.

Como se usa aquí, el término "fenilaminocarboilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 " se refiere a un grupo -CONHPh en donde la porción de fenilo puede tener uno o más sustituyentes (por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3) seleccionados de X^1 . La porción de fenilo puede no estar sustituida.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de X^1 " se refiere a un grupo heterocíclico aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, e incluye grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 elementos, y grupos heteroarilo bicíclicos de 8 a 10 elementos. El número de sustituyente(s) seleccionados de X^1 puede ser uno o más, por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, más específicamente uno. El heteroarilo puede no estar sustituido. Los ejemplos de los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 elementos incluyen piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazilo, furanilo(furilo), tiofenilo(tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo bicíclicos de 8 a 10 elementos incluyen

benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo,
 benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo,
 benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo,
 quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo,
 5 quinoxalinilo, benzodioxolilo, indolizininilo, e
 imidazopiridilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo no
 aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 10 seleccionados de X^1 " se refiere a un grupo heterocíclico no
 aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados
 de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de
 azufre, y puede ser un heterociclilo monocíclico o bicíclico
 siempre que el mismo tenga de 5 a 10 elementos. El número de
 15 sustituyente(s) seleccionados de X^1 puede ser uno o más, por
 ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, más
 específicamente uno. El heterociclilo puede no estar
 sustituido. Los ejemplos del mismo incluyen
 tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo,
 20 piperazinilo, y morfolinilo. En el heterociclilo bicíclico no
 aromático, es aceptable que siempre que un anillo sea un
 grupo cíclico no aromático, el otro anillo puede ser un grupo
 cíclico aromático. Los ejemplos de tal heterociclilo no
 aromático bicíclico incluyen 2,3-dihidroindolilo, 2,3-
 25 dihidrobenzofuranilo, y 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo.

Como se usa aquí, el término "alquileno de C_{1-3} " se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado divalente que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, el cual puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno y propileno.

Como se usa aquí, el término "alquenileno de C_{1-3} " se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente que tiene 2 o 3 átomos de carbono, el cual tiene un doble enlace y puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos del mismo incluyen etileno y propileno. Otros ejemplos del mismo incluyen etenileno y propenileno.

Como se usa aquí, el término "arilo de C_{6-10} " se refiere a fenilo, 1-naftilo, o 2-naftilo. Cuando el mismo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, el número de sustituyente(s) puede ser, por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, más específicamente uno. El arilo puede no estar sustituido.

Como se usa aquí, el término "metileno presente en el grupo adamantilo" se refiere a un grupo CH_2 que corresponde a una porción de puente que une las metinas de la cabeza de puente en una estructura de adamantano. Cuando el metileno está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , e hidroxilo, el número de sustituyente(s) es, por ejemplo de 1 a 5, específicamente de 1 a 3, más específicamente uno o dos. Un grupo metileno puede

tener dos sustituyentes. Todos los enantiómeros, diastereómeros y otros isómeros resultantes de la sustitución están incluidos en el alcance de la presente invención. El alquilo o alcoxi puede estar sustituido con uno o más átomos
5 de halógeno.

Con respecto a la fórmula $-\text{COYR}^6$, cuando Y es un enlace directo, la fórmula representa $-\text{COR}^6$, e incluye, por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo, y benzoilo.

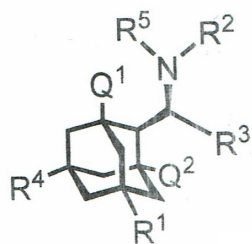
Si el compuesto representado por la fórmula (I)
10 forma un solvato tal como un hidrato, la presente invención se puede practicar por medio del uso de tal solvato. Además, el compuesto de la presente invención se puede usar según sea apropiado en la forma de una mezcla, solución, polimorfo cristalino o semejantes.

15 Como se usa aquí, el término "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución con, por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes.

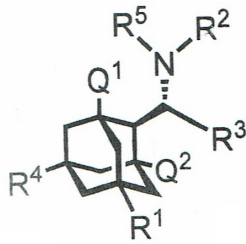
La presente invención que está relacionada con un compuesto representado por la fórmula (I) como
20 se mostró anteriormente incluye varios estereoisómeros del mismo, tales como un tautómero, un isómero geométrico y un isómero óptico, diastereómeros del mismo, y mezclas de estos. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (I)
25 incluye compuestos representados por las fórmulas (I-

1) a (I-8) como se mostrará a continuación.

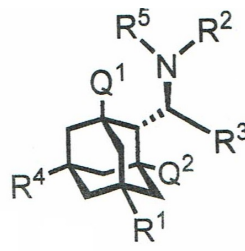
5



(I-1)

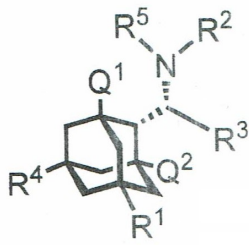


(I-2)

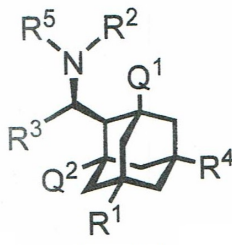


(I-3)

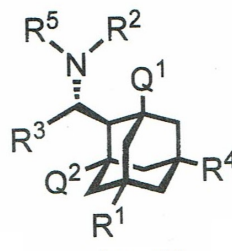
10



(I-4)

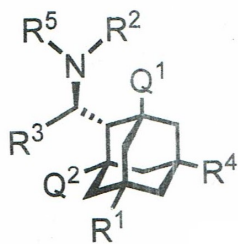


(I-5)

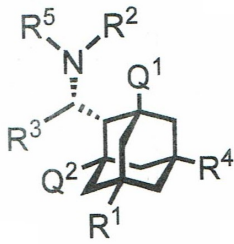


(I-6)

15



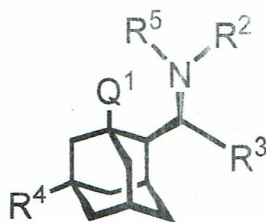
(I-7)



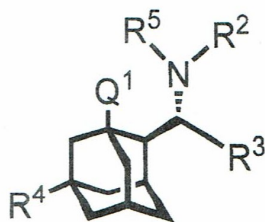
(I-8)

Además, el compuesto representado por la fórmula (I) incluye compuestos representados por las fórmulas (Ia-1) a (Ia-8) como se mostrará a continuación.

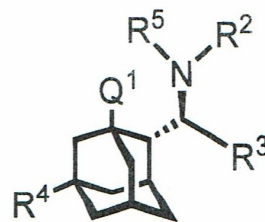
20



(Ia-1)

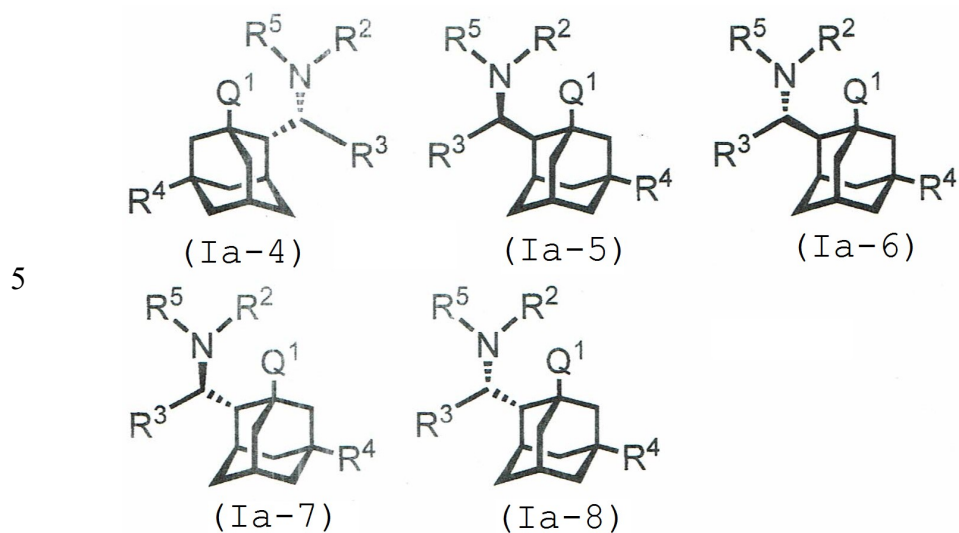


(Ia-2)

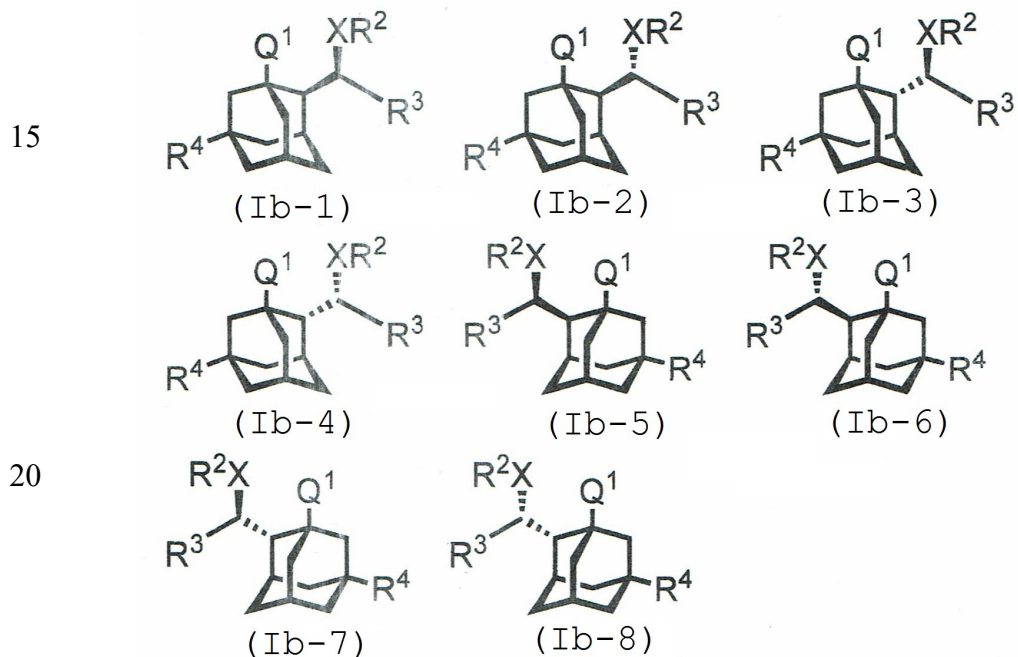


(Ia-3)

25



10 Además, el compuesto representado por la fórmula (I) incluye compuestos representados por las fórmulas (Ib-1) a (Ib-8) como se mostrará a continuación.



25 Como los ejemplos de los compuestos de la presente invención, se pueden usar los compuestos descritos en los

ejemplos provistos aquí. Más específicamente, se pueden usar los siguientes compuestos:

2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo (TP-014); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-048); 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R,7S)-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo (TP-049); 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7R)-5-(2-metoxietoxi)-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo (TP-050); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(piridin-3-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-051); 2,2,2-trifluoro-N-((R)-((1S,2R,3S,5R,7S)-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida (TP-052); 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7R)-5-metoxi-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo (TP-053); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-054); clorhidrato de (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (TP-055); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida (TP-056); ((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)carbamato de metilo (TP-057); 1-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-3-fenilurea (TP-058); (2-((R)-

((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)amino)-2-oxoetil) carbamato de bencilo (TP-059); 2-amino-N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)acetamida (TP-060); N-((R)-

5 ((1S,2R,3S,5S,7S)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)metanosulfonamida (TP-061); 2-bromo-N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)acetamida (TP-062); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-2-(prop-2-in-1-

10 iloxi)acetamida (TP-063); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (TP-064); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-2-nitrobencenosulfonamida (TP-065); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)-4-

15 nitrobencenosulfonamida (TP-066); N-((S)-((1S,3S,5S,7S)-adamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-067); N-((R)-((1R,3R,5R,7R)-adamantan-2-il) (fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-068); 2,2,2-trifluoroacetato de

20 (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-5-(feniltio)adamantan-1-ilo (TP-069); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)benzamida (TP-070); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il) (fenil)metil)picolinamida (TP-071);

25 N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-

il) (fenil)metil)bencenosulfonamida (TP-072); 2,2,2-
 trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-2-((S)-
 fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo (TP-
 073); N-((1R)-((1R,2S,3R,5R,7R)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 5 il) (fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-074); 2,2,2-
 trifluoroacetato de (1R,2S,3R,5R,7R)-5-cloro-2-((R)-
 fenil(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)adamantan-1-ilo (TP-
 075); (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-amino(fenil)metil)-5-
 cloroadamantan-1-ol (TP-076); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-
 10 cloro-1-hidroxiadamantan-2-il) (fenil)metil)acetamida (TP-
 077); N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)propionamida (TP-078); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)butilamida (TP-079); N-((R)-
 15 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)hexanamida (TP-080); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)ciclopropanocarboxamida (TP-081); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 20 il) (fenil)metil)isobutilamida (TP-082); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)pivalamida (TP-083); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)ciclobutanocarboxamida (TP-084); N-((R)-
 25 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-

il) (fenil)metil)ciclopentanocarboxamida (TP-085); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)-2,2-difluoroacetamida (TP-086); N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 5 il) (fenil)metil)-2,2-dimetilbutanamida (TP-087); y N-((R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il) (fenil)metil)-3-metilbutanamida (TP-088).

La "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto
 representado por la fórmula (I) no está particularmente
 10 limitada siempre que la misma sea una sal que puede ser usada
 como un producto farmacéutico. Los ejemplos de una sal
 formada por el compuesto de la presente invención con una
 base incluyen sales con bases inorgánicas tales como sodio,
 potasio, magnesio, calcio y aluminio; y sales con bases
 15 orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina. La
 sal puede ser una sal de adición de ácido. Los ejemplos de la
 sal de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido
 con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, ácido
 bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico
 20 y ácido fosfórico; y sales de adición de ácido con ácidos
 orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido
 propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico,
 ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico,
 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido
 25 etanosulfónico.

Los átomos (por ejemplo, un átomo de hidrógeno, átomo de carbono, átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre) contenidos en el compuesto representado por la fórmula (I) pueden ser átomos de isótopos diferentes de los isótopos que están presentes de manera natural más
5 frecuentes. Tales átomos de los isótopos pueden ser átomos de isótopos radiactivos. Más específicamente, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) como ya se ha definido aquí
10 que está etiquetado con un átomo de isótopo, o una sal del mismo. Como se mencionó anteriormente, el etiquetado con un átomo de isótopo puede ser, por ejemplo, un etiquetado con un isótopo radiactivo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{32}P). Desde el punto de vista de la facilidad de preparación del compuesto, se
15 prefiere el etiquetado con ^3H .

En una modalidad de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I), un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como un
20 profármaco y se convierte en un compuesto activo *in vivo*.

Los ejemplos del tratamiento de una enfermedad o trastorno cognitivo, como se hace referencia aquí, incluyen los tratamientos de la demencia tipo Alzheimer, demencia cerebrovascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia
25 frontotemporal, enfermedad de Parkinson, una enfermedad

mental y una enfermedad neurodegenerativa. En la presente invención, la composición farmacéutica se puede usar para mejorar diversas alteraciones de la función cerebral, tales como aquellas alteraciones provocadas por un trastorno

5 vascular cerebral, lesión cerebral, tumor cerebral, encefalitis viral, encefalopatía hipóxica e intoxicación alcohólica. La presente invención se puede aplicar particularmente a las alteraciones de la función cognitiva tales como las alteraciones de la memoria, déficit de

10 atención, trastorno de la función ejecutiva y trastorno del comportamiento social. Los ejemplos de las alteraciones de la función cognitiva incluyen enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick y enfermedad de Huntington),

15 enfermedades mentales (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, fobia, trastorno del sueño, adicción a las drogas) y trastornos generalizados del desarrollo (autismo, síndrome de Asperger, retraso mental, trastorno de hiperactividad, trastorno de tics).

20 En la presente invención, los ejemplos de las complicaciones diabéticas incluyen hiperglucemia, coma diabético, coma cetónico, coma hiperosmolar no cetónico, acidosis láctica, coma hipoglucémico, infección aguda, microangiopatía, retinopatía diabética, nefropatía

25 diabética, neuropatía diabética, macroangiopatía, trastorno

vascular cerebral, enfermedad cardíaca isquémica, gangrena diabética, hiperlipidemia, infección crónica, colelitiasis y cataratas.

En una modalidad de la presente invención, el
5 compuesto representado por la fórmula (I), un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa como un inhibidor del canal Kir6.2 o un inhibidor del canal Kir6.1. Más específicamente, el compuesto representado por la
10 fórmula (I), un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar para tratar o prevenir enfermedades asociadas con el canal Kir6.2, tales como una enfermedad o trastorno cognitivo, hiperglucemia, diabetes y complicaciones
15 diabéticas, así como enfermedades asociadas con el canal Kir6.1, tales como una enfermedad o trastorno cognitivo, hiperglucemia, diabetes, complicaciones diabéticas y enfermedades mentales.

La composición farmacéutica de la presente
20 invención puede estar en diversas formas de dosificación, por ejemplo, formas de dosificación oral tales como tabletas, cápsulas, medicina en polvo, gránulos, píldoras, medicina líquida, emulsión, suspensión, solución, bebida alcohólica, jarabe, extracto, y elixir. La composición farmacéutica de la
25 presente invención también puede estar en diversas formas de

dosificación parenteral, que incluyen pero no están limitadas a: inyecciones tales como una inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, e inyección intraperitoneal; parche, ungüento o loción para
5 administración transdérmica; formulación sublingual y parche oral para administración intraoral; y aerosol para administración transnasal. Tales formas de dosificación se pueden preparar por medio de un método conocido comúnmente usado en la preparación de fármacos.

10 La composición farmacéutica puede contener varios componentes usados comúnmente, tales como uno o más excipientes, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, agentes saborizantes, colorantes, edulcorantes, correctores, agentes de suspensión, agentes de humectación, emulsionantes,
15 dispersantes, adyuvantes, conservadores, soluciones amortiguadoras, aglutinantes, estabilizadores, y agentes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una forma de dosificación de acción prolongada o de liberación
20 sostenida.

La dosis del agente terapéutico, el agente profiláctico o la composición farmacéutica de la presente invención se puede seleccionar según sea apropiado dependiendo de, por ejemplo, la ruta de administración, la
25 forma del cuerpo, la edad o el estado físico del paciente,

la gravedad de la enfermedad, y/o el tiempo transcurrido después del inicio de la enfermedad. La composición farmacéutica de esta invención puede comprender una cantidad terapéuticamente efectiva y/o una cantidad profilácticamente efectiva del compuesto representado por la fórmula (I). En esta invención, el compuesto representado por la fórmula (I) se puede usar generalmente en una dosis de 1 a 1000 mg/día/adulto o de 0.01 a 20 mg/día/kg de peso corporal. La composición farmacéutica se puede administrar en una sola
5
10 dosis o en múltiples dosis.

En la composición para administración oral que comprende el compuesto de la presente invención, el contenido del compuesto por forma de dosificación unitaria está en el intervalo de, por ejemplo, 0.001 a 1000 mg, específicamente
15 de 0.01 a 500 mg, particularmente de manera específica de 0.005 a 100 mg. Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, específicamente TP-014 o TP-048, o una
20 sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, más específicamente TP-048 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

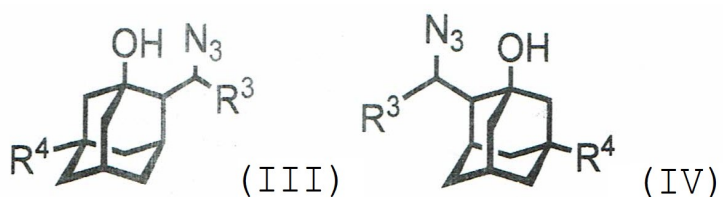
La composición farmacéutica de la presente invención puede contener, si es necesario, componentes
25 conocidos tales como un colorante, conservador, sabor,

agente saborizante, agente de recubrimiento, antioxidante, vitamina, aminoácido, péptido, proteína, y mineral (por ejemplo, hierro, zinc, magnesio, yodo). El agente terapéutico o agente profiláctico de la presente invención se puede preparar en diferentes formas adecuadas, por ejemplo, para una composición farmacéutica, alimento funcional, alimento saludable, bebida y suplemento - por ejemplo, en la forma de preparaciones sólidas tales como un gránulo (que incluyen el jarabe seco), cápsula (cápsula blanda, cápsula dura), tableta (que incluye la medicina masticable), medicina en polvo (polvo) y píldora; o preparaciones líquidas tales como una solución de medicina interna (que incluye la medicina líquida, suspensión, jarabe). El agente terapéutico o agente profiláctico de esta invención también se puede usar, tal como está, como una composición farmacéutica, alimento funcional, alimento saludable, suplemento o semejantes.

Los ejemplos de los aditivos usados para la preparación de fármacos incluyen un excipiente, lubricante, aglutinante, desintegrante, agente fluidificante, dispersante, agente de humectación, conservador, agente espesante, ajustador de pH, colorante, agente aromatizante, agente tensioactivo y agente solubilizante. Cuando el compuesto se formula en la forma de una medicina líquida, se puede agregar un espesante tal como una pectina, goma de

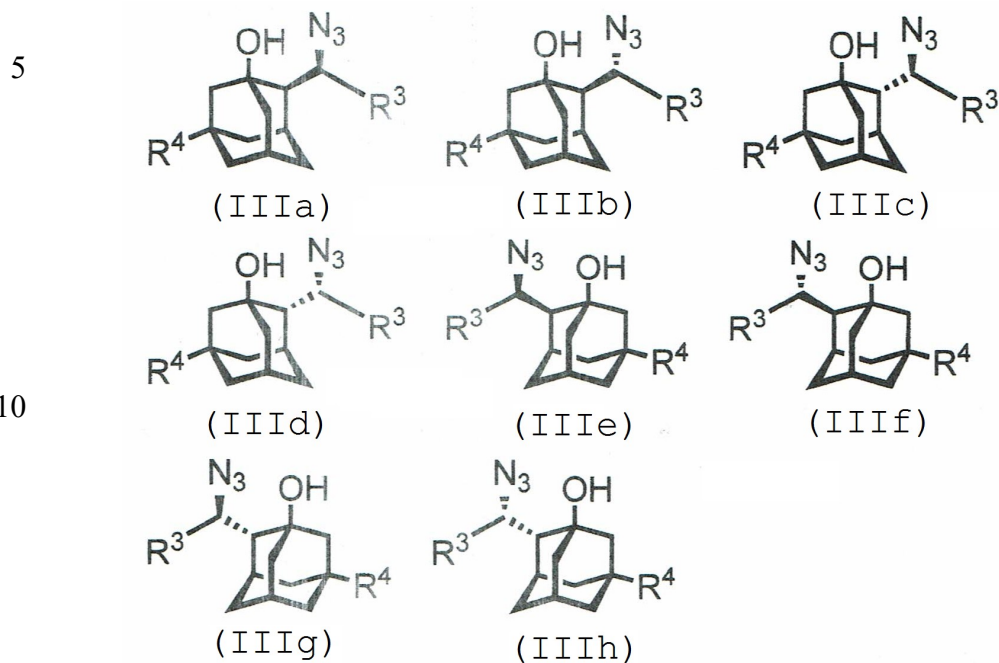
xantano o goma de guar. Además, el compuesto se puede formular en una tableta recubierta usando un agente de recubrimiento, o en un pegamento pastoso. Además, cuando el compuesto se formula en otras formas, la preparación del fármaco se puede llevar a cabo siguiendo un método convencional.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (III), el cual es un compuesto intermedio sintético útil para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I) o semejantes, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o una sal del mismo. Más específicamente, el compuesto de esta invención incluye compuestos representados por las fórmulas (III) y (IV) como se mostrará a continuación.



La presente invención que está relacionada con el compuesto representado por la fórmula (I) como se mostró anteriormente incluye varios estereoisómeros del mismo tales como un tautómero, un isómero geométrico y un isómero óptico, diastereómeros del mismo, y mezclas de estos. Por ejemplo, el compuesto representado por la

fórmula (I) incluye compuestos representados por las fórmulas (IIIa) a (IIIh) como se mostrará a continuación.



15 En una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (III), en donde R^4 representa un átomo de halógeno, y R^3 representa fenilo opcionalmente sustituido. En una modalidad preferida, el compuesto es un compuesto representado por la fórmula

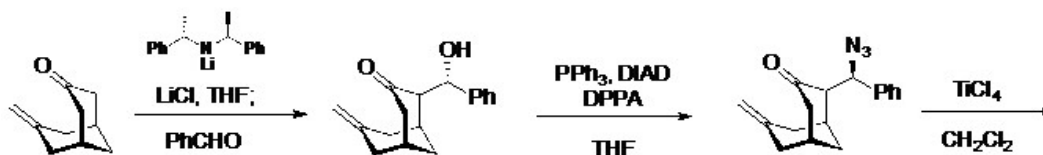
20 (IIIa).

EJEMPLOS

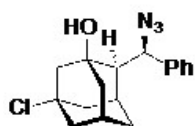
A continuación, la presente invención será descrita más específicamente por medio de los ejemplos de trabajo, pero esta invención no está limitada a estos

25 ejemplos.

Ejemplo 1



5



Etapla 1 - Preparación de la (1S,2R,5R)-2-((S)-
 10 **hidroxi(fenil)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona**

A una solución de la bis((S)-1-feniletil)amina (10.0 ml, 44 mmol) y cloruro de litio (3.4 g, 80 mmol) en THF (100 ml), se agregó por goteo una solución de n-butil litio en hexano (1.56 M, 28.2 ml, 44 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la solución de la reacción se enfrió gradualmente hasta una temperatura de -78 °C. A la mezcla de la reacción, se agregó por canulación una solución de 7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (6.00 g, 40 mmol) en THF (60 ml). Después de agitar durante una hora, se agregó por canulación una solución de benzaldehído (6.1 ml, 60 mmol) en THF (40 ml). Después de agitar durante dos horas, se agregaron secuencialmente ácido acético y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de la reacción, y luego la mezcla se extrajo con

15

20

25

éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para
 5 obtener la (1S,2R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (8.3 g, 81%) como un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir del éter dietílico para proporcionar un cristal incoloro semejante
 10 a una aguja.

p.f. 122 °C; $[\alpha]_D^{21} = -17.9$ (c = 0.32, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 4.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.64 (dd, J = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 2.48-2.18 (m, 6H),
 15 2.01 (d amp., J = 14.3 Hz, 1H); RMN^{-13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 141.6, 128.8, 127.6, 114.8, 74.6, 62.7, 45.7, 42.2, 41.3, 32.4, 31.9, 28.4; IR (puro, cm^{-1}): 3390, 1711; MS (EI): m/z 256 (M^+), 95 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (M^+) 256.1463, encontrado 256.1450.

20 **Etapla 2 - Preparación del (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-cloroadamantan-1-ol**

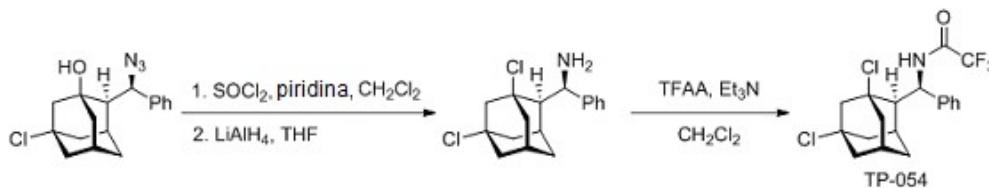
A una solución de la (1S,2R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (1.00 g, 3.9 mmol), DPPA (0.93 ml, 4.3 mmol) y trifenilfosfina (1.1
 25 g, 4.3 mmol) en THF (20 ml), se agregó DIAD (0.85 ml, 4.3

mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante una hora a la misma temperatura, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice
 5 (hexano:acetato de etilo = 30:1 a 8:1) para obtener una azida sin refinar.

A la azida sin refinar resultante, se agregó diclorometano (18 ml), y se agregó TiCl_4 (0.12 ml, 1.1 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura
 10 ambiente durante una hora, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina y se secó sobre MgSO_4 . Los
 15 residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 a 4:1) para obtener el
 (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-cloroadamantan-1-ol (969.9 mg, 83%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{27} = +154.2$ (c = 0.99, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.24 (m, 5H), 4.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.13-1.98 (m, 8H), 1.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 14.3 Hz, 2H), 0.93 (s, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 139.7, 129.1, 128.6, 127.5, 71.8, 66.6, 65.5, 56.8, 53.2, 47.8, 46.5, 38.6, 33.5, 32.0, 28.8; IR (puro, cm^{-1}):
 25 3418; MS (EI): m/z 275 ($\text{M}^+ - \text{N}_3$), 104 (100%); HRMS (EI):

calculado para $C_{17}H_{20}OCl$ ($M^+ - N_3$) 275.1295, encontrado 275.1186.



5

Etapa 3 - Preparación de la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-cloroadamantan-1-ol (229 mg, 0.721 mmol) en diclorometano (7 ml), se agregaron piridina (0.15 ml, 1.8 mmol) y cloruro de tionilo (0.11 ml, 1.4 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, se agregó cloruro de tionilo (0.22 ml, 2.9 mmol). Después de que la solución de la reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento durante la noche, se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener el (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-1,5-dicloroadamantano (156 mg, 64%) como un producto aceitoso incoloro.

25

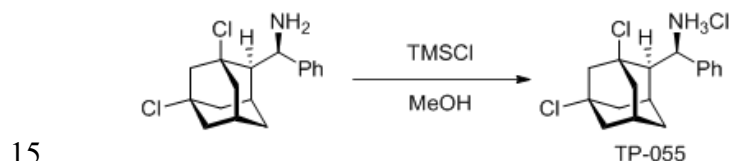
A una solución del compuesto de azida resultante (156 mg, 0.463 mmol) en THF (5 ml), se agregó LiAlH_4 (26 mg, 0.69 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción, y la mezcla se filtró a través de Celite®. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina como un producto aceitoso incoloro.

A una solución de la amina resultante (23.5 mg, 0.0757 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron trietilamina (42 μl , 3.03 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 21 μl , 0.15 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-054, 30.3 mg, 98%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +146.6$ (c = 0.469, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz,

CDCl_3): δ 7.39–7.26 (m, 5H), 6.49 (d amp., $J = 9.7$ Hz, 1H),
 5.52 (dd, $J = 9.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.69 (d amp., $J = 8.9$ Hz,
 1H), 2.53–2.43 (m, 4H), 2.33 (s amp., 1H), 2.24–2.15 (m, 2H),
 2.09 (s amp., 2H), 1.92 (d amp., $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.77 (d
 5 amp., $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.46 (d amp., $J = 12.1$ Hz, 1H); RMN-
 ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0 (c, $J = 37.1$ Hz), 141.6, 129.0,
 128.2, 127.2, 115.8 (c, $J = 288.4$ Hz), 68.2, 65.3, 59.1,
 54.1, 52.9, 47.5, 45.8, 40.8, 35.4, 32.7, 28.7; IR (puro, cm^{-1}):
 3308, 2944, 1696, 1552, 1206, 1183; MS (EI): m/z 405 (M^+),
 10 202 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}$ (M^+)
 405.0874, encontrado 405.0864.

Ejemplo 2

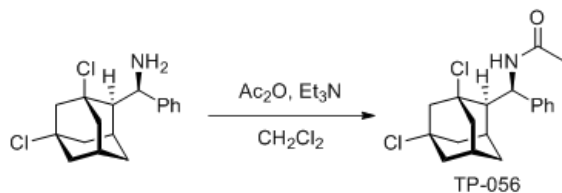


A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-
 dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (19.6 mg, 0.0632
 mmol) en metanol (1 ml), se agregó clorotrimetilsilano
 (TMSCl, 30 μl , 0.24 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después
 20 de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, el
 disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida
 para obtener el clorhidrato de (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-
 dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (TP-055, 20.1 mg,
 92%) como un sólido blanco.

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +32.5$ (c = 0.2775, MeOH); RMN- ^1H (400

MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (amp., 3H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 4.73 (d amp., J = 10.6 Hz, 1H), 3.16 (s amp., 1H), 2.80 (d amp., J = 10.6 Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 4H), 2.06 (s amp., 2H), 1.93 (d amp., J = 14.0 Hz, 1H), 1.79 (d amp., J = 13.0 Hz, 1H), 1.42 (d amp., J = 13.0 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 139.8, 128.7, 128.4, 128.2, 68.8, 67.1, 58.4, 54.2, 51.1, 45.8, 44.9, 33.9, 32.7, 27.5; IR (puro, cm^{-1}): 3299, 2937; HRMS (ESI): calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N$ ($M^+ - Cl$) 310.1129, encontrado 310.1120.

Ejemplo 3



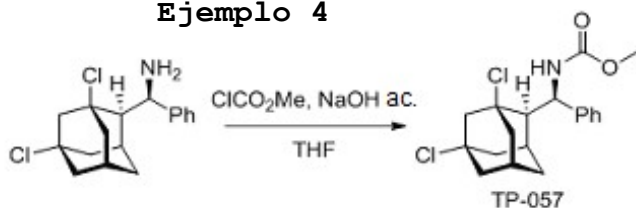
A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (23.6 mg, 0.0762 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregaron trietilamina (21 μ l, 0.15 mmol) y anhídrido acético (11 μ l, 0.11 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de

etilo = 1:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida (TP-056, 16.4 mg, 61%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{23} = +67.9$ (c = 0.276, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (m, 5H), 5.61-5.50 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.31 (s amp., 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.08 (s amp., 2H), 1.93-1.86 (m, 5H), 1.39 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 144.1, 128.7, 127.4, 127.3, 68.8, 66.0, 59.1, 53.1, 52.9, 47.7, 46.0, 40.8, 35.6, 32.9, 28.7, 23.7; IR (puro, cm^{-1}): 3277, 2942, 1645, 1547; MS (EI): m/z 351 (M^+), 148 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$ (M^+) 351.1157, encontrado 351.1167.

Ejemplo 4

15



A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (49.8 mg, 0.161 mmol) en THF (2 ml), se agregaron una solución acuosa de NaOH 2 M (1 ml) y cloroformiato de metilo (25 μl , 0.32 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una

25

solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 a 4:1) para obtener el

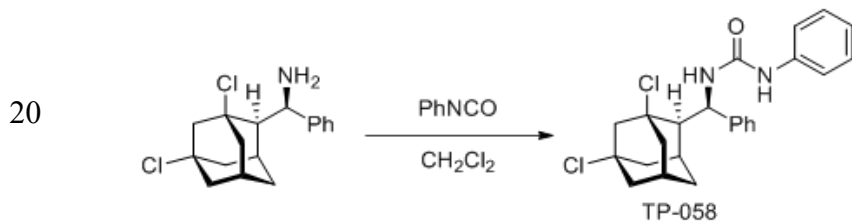
5 el ((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)carbamato de metilo (TP-057, 54.4 mg, 92%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{23} = +115.9$ (c = 0.272, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 5.22 (dd, J = 9.7, 8.7 Hz, 1H),

10 4.91 (d amp., J = 9.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58-2.45 (m, 5H), 2.34 (s amp., 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.90 (d amp., J = 11.6 Hz, 1H), 1.43 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2, 144.1, 128.7, 127.3, 126.9, 68.9, 66.0, 59.2, 55.3, 53.4, 52.3, 47.8, 46.0, 40.8, 35.1, 32.9, 29.0;

15 IR (puro, cm^{-1}): 3327, 2943, 1692, 1537; MS (EI): m/z 367 (M^+), 164 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (M^+) 367.1106, encontrado 367.1123.

Ejemplo 5



A una solución de la ((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (56.2 mg, 0.181 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregó isocianato de fenilo (24 μl , 0.22

25 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma

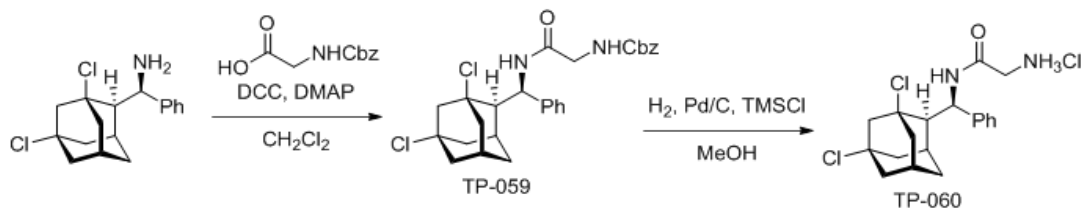
temperatura durante 15 minutos, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida.

5 El sólido blanco resultante se recrystalizó a partir del metanol-cloroformo para proporcionar la 1-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-3-fenilurea (TP-058, 63.8 mg, 82%) como un cristal incoloro.

$[\alpha]_D^{23} = +91.8$ ($c = 0.351$, MeOH); RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7.88 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 3H), 2.30 (s amp., 1H), 2.10 (s amp., 2H), 2.08 (s amp., 2H), 2.00 (d amp., $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.89 (d amp., $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.45 (d amp., $J = 13.5$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ 156.9, 146.4, 140.8, 129.8, 129.5, 128.3, 127.9, 123.5, 120.1, 70.5, 67.3, 60.6, 54.9, 54.5, 49.6, 48.9, 47.2, 42.0, 36.5, 34.5, 29.8; IR (puro, cm^{-1}): 3310, 2941, 1642, 1154, 748; MS (EI): m/z 428 (M^+), 132 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 428.1422, encontrado 428.1416.

20

Ejemplo 6



25

A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-

dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (49.1 mg, 0.158 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregaron benciloxycarbonilglicina (preparada de acuerdo con el método descrito en F.-T. Tsai, *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 4626.) (50 mg, 0.24 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 49 mg, 0.24 mmol), y N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP, 2 mg, 0.02 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el (2-(((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (TP-059, 55.11 mg, 69%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25} = +73.1$ (c = 0.621, CHCl₃); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.23 (m, 10H), 6.52 (amp., 1H), 5.52 (dd, J = 9.8, 8.8 Hz, 1H), 5.36 (amp., 1H), 5.10 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 16.3, 5.9 Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.37 (s amp., 1H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.31 (m, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167.7, 156.8, 143.5, 136.0, 128.64, 128.61, 128.4, 128.0, 127.4, 127.2, 68.8, 67.3, 65.9, 59.1, 53.3, 52.9, 47.7, 45.9, 45.1, 40.8, 35.1,

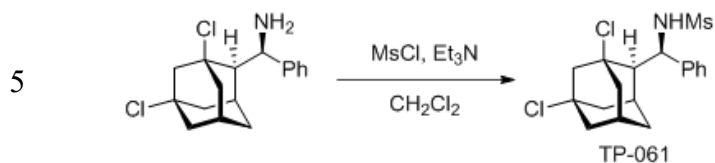
32.8, 28.8; IR (puro, cm^{-1}): 3306, 2938, 1712, 1655, 1528, 1262; MS (EI): m/z 392 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}$), 189 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}$) 392.1058, encontrado 392.1043.

A una solución de la 2-amino-N-((R)-
 5 ((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida (TP-059, 82.8 mg, 0.165 mmol) en metanol (1.5 ml), se agregaron clorotrimetilsilano (104 μl , 0.83 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (10 mg). Después de agitar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente
 10 durante la noche, la solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida para obtener TP-060 (70.6 mg, cuant.) como un sólido amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79.5$ ($c = 0.824$, CHCl_3); RMN- ^1H (400
 15 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.13 (amp., 1H), 8.12 (amp., 2H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.2, 7.0$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.56 (d amp., $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.46 (d amp., $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.24 (s amp., 1H), 2.14 (s amp.,
 20 2H), 2.05 (s amp., 2H), 1.86 (d amp., $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.35 (d amp., $J = 13.0$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.4, 144.1, 128.0, 127.8, 126.7, 70.4, 67.7, 58.4, 52.3, 52.2, 46.6, 45.2, 40.2, 34.6, 32.6, 28.0; IR (puro, cm^{-1}): 3210, 2937, 1684, 1558; HRMS

(ESI): calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2N_2O$ ($M^+ - Cl$) 367.1338, encontrado 367.1331.

Ejemplo 7



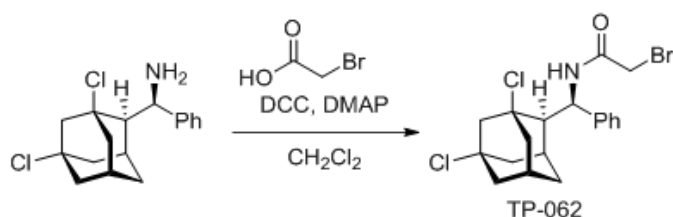
A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (35.2 mg, 0.114 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron cloruro de metanosulfonilo (10.5 μ l, 0.14 mmol) y trietilamina (24 μ l, 0.17 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)metanosulfonamida (TP-061, 35.8 mg, 81%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25} = +47.7$ ($c = 0.380$, $CHCl_3$); RMN- ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.28 (m, 5H), 4.88 (m, 2H), 2.67 (s amp., 1H), 2.58 (d amp., $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 7H), 2.21-2.06 (m, 5H), 1.90 (d amp., $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.46 (d amp., $J =$

25

14.0 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 143.0, 129.0, 128.0, 127.2, 69.0, 65.8, 59.3, 58.4, 54.5, 47.7, 45.9, 41.7, 40.7, 34.7, 32.9, 28.5; IR (puro, cm⁻¹): 3263, 2941, 1456, 1319, 1157; HRMS (ESI): calculado para C₁₈H₂₃Cl₂NNaO₂S (M⁺+Na) 410.0724, encontrado 410.0719.

Ejemplo 8



10

A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (51.4 mg, 0.166 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregaron ácido bromoacético (27 mg, 0.20 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 41 mg, 0.20 mmol), y N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP, 2 mg, 0.02 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para obtener la 2-bromo-N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-

15

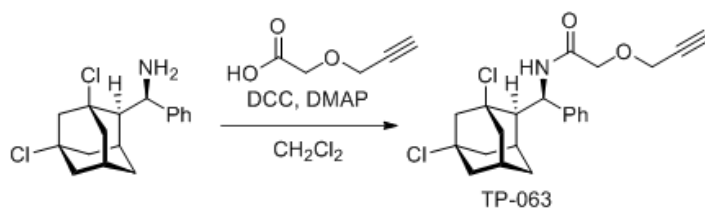
20

25

1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)acetamida (TP-062, 64.3 mg, 90%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{28} = +84.9$ ($c = 0.256$, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.82 (d amp., $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.62-2.33 (m, 5H), 2.21 (s amp., 1H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.90 (d amp., $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.84 (d amp., $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.45 (d amp., $J = 13.7$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 163.8, 142.9, 128.8, 127.6, 127.1, 68.7, 65.7, 59.1, 53.7, 53.3, 47.8, 45.9, 40.8, 35.1, 32.7, 29.6, 29.0; IR (puro, cm^{-1}): 3276, 2942, 1647; MS (EI): m/z 350 (M^+-Br), 226 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}$ (M^+-Br) 350.1078, encontrado 350.1075.

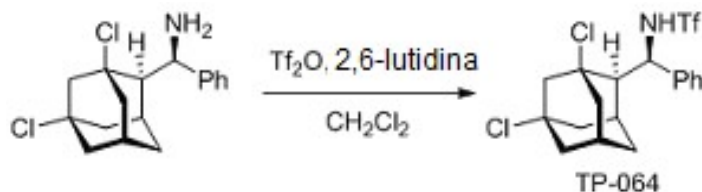
15 Ejemplo 9



20 A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (21.0 mg, 0.0678 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron el ácido 2-(2-propiniloxi)acético (preparado de acuerdo con el método descrito en X. Zhang, *et al.*, Green Chem. 2011, 13, 397) (15
25 mg, 0.13 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 20 mg,

0.097 mmol), y N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP, 1 mg, 0.008 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se
 5 extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a
 10 2:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2-(prop-2-in-1-iloxi)acetamida (TP-063, 19.25 mg, 70%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20} = +96.2$ (c = 0.283, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400
 15 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.25 (m, 5H), 6.75 (d amp., J = 10.1 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.33 (s amp., 1H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.41
 20 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 143.5, 128.7, 127.4, 127.3, 78.0, 75.9, 69.1, 68.7, 65.9, 59.2, 58.7, 53.3, 52.2, 47.8, 46.0, 40.8, 35.2, 32.9, 28.9; IR (puro, cm^{-1}): 3295, 2938, 1658, 1528, 1107; MS (EI): m/z 404 ($\text{M}^+ - \text{H}$), 202 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ ($\text{M}^+ - \text{H}$) 404.1184, encontrado 404.1201.

Ejemplo 10

5

A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (24.2 mg, 0.0781 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron 2,6-lutidina (27 μ l, 0.23 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (15.7 μ l, 0.094 mmol) a -78°C . Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 . El

15 disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1 a 8:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-

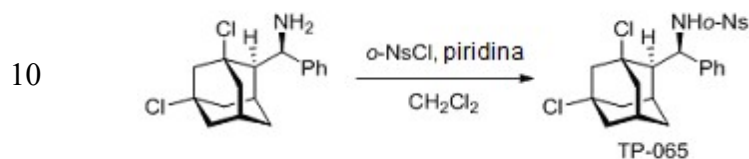
20 il)(fenil)metil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (TP-064, 27.8 mg, 81%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +54.1$ ($c = 0.494$, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37–7.25 (m, 5H), 5.42 (s amp., 1H), 5.01 (s amp., 1H), 2.61 (s amp., 1H), 2.48–2.44 (m, 4H), 2.36 (s amp., 1H), 2.23–2.03 (m, 5H), 1.90 (d amp., $J = 12.7$

25

Hz, 1H), 1.50 (d amp., $J = 13.7$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 141.2, 128.8, 128.4, 127.0, 120.0 (c, $J = 321.7$ Hz), 68.6, 65.3, 60.4, 59.3, 55.0, 47.7, 45.8, 40.5, 34.9, 32.7, 28.5; IR (puro, cm^{-1}): 3263, 2950, 1457, 1364, 1196; MS (EI): m/z 441 (M^+), 238 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (M^+) 441.0544, encontrado 441.0521.

Ejemplo 11



A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (26.1 mg, 0.0841 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron piridina (14 μl , 0.19 mmol) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (22 mg, 0.10 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 3 horas, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 a 4:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-2-nitrobencenosulfonamida (TP-065, 17.1 mg, 41%) como un

15

20

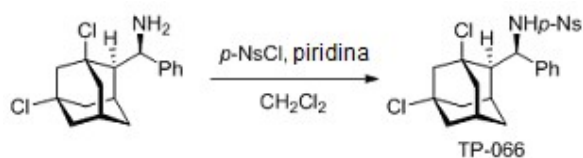
25

sólido blanco.

$[\alpha]_D^{29} = +202.4$ ($c = 0.290$, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 5H), 5.99 (d
5 amp., $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 10.4$, 7.8 Hz, 1H), 2.78 (s amp., 1H), 2.49 (d amp., $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 5H), 1.91 (d amp., $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.55 (d amp., $J = 13.2$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 146.7, 140.8, 134.5, 132.9, 132.7, 131.0, 128.1,
10 127.4, 127.2, 125.2, 69.0, 656.8, 59.5, 54.5, 47.6, 46.0, 40.8, 34.7, 32.9, 38.7; IR (puro, cm^{-1}): 3223, 2940, 1537, 1168; HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 517.0732, encontrado 517.0721.

Ejemplo 12

15

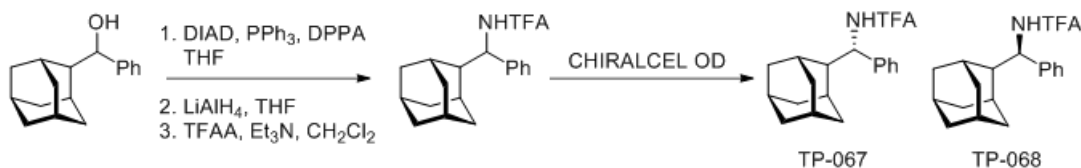


A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (11.7 mg, 0.0363
20 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron piridina (6.0 μl , 0.073 mmol) y cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (10 mg, 0.044 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, se agregó agua destilada a la solución de la reacción, y la mezcla se
25 extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se

secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 a 4:1) para obtener la N-((R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-
 5 1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metil)-4-nitrobencenosulfonamida (TP-066, 11.3 mg, 63%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{29} = +21.4$ ($c = 0.253$, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.5$
 10 Hz, 2H), 7.03–6.97 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.79 (dd, $J = 9.8, 85.3$ Hz, 1H), 2.70 (s amp., 1H), 2.52 (d amp., $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.45–2.39 (m, 4H), 2.20–2.09 (m, 5H), 1.90 (d amp., $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.52 (d amp., $J = 13.2$ Hz, 1H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 149.5,
 15 145.8, 141.5, 128.4, 128.2, 127.6, 126.9, 123.7, 68.9, 65.5, 59.2, 58.8, 54.7, 47.7, 45.9, 40.7, 34.8, 32.8, 28.6; IR (puro, cm^{-1}): 3279, 2939, 1159; HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 517.0732, encontrado 517.0728.

20

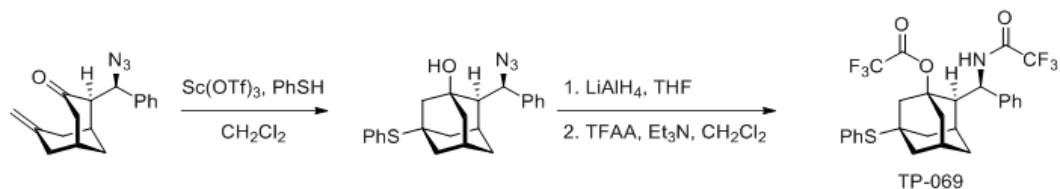
Ejemplo 13

A una solución del 2-adamantil(fenil)metanol
 25 (preparada de acuerdo con el método descrito en N.

Arunkumar, *et al.*, J. Org. Chem. 2002, 67, 8339; 944 mg, 3.90 mmol), azida de difenilfosforilo (DPPA, 921 μ l, 4.29 mmol) y trifenilfosfina (1.12 g, 4.29 mmol) en THF (20 ml), se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 841 μ l, 4.29 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener una azida sin refinar. A una solución de la azida sin refinar resultante en THF (20 ml), se agregó LiAlH_4 (222 mg, 5.84 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de que la temperatura se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente, seguido por la agitación durante la noche, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: cloroformo/metanol = 10:1) para obtener una amina sin refinar. A una solución de la amina sin refinar resultante en diclorometano (15 ml), se agregaron trietilamina (1.0 ml, 7.8 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 0.83 ml, 5.8 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma

temperatura durante 10 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener la N-(2-adamantil(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (379 mg, 29%). Las partes del producto se sometieron a HPLC preparativa (CHIRALCEL OD) para obtener la N-((S)-((1S,3S,5S,7S)-adamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-067) y la N-((R)-((1R,3R,5R,7R)-adamantan-2-il)(fenil)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (TP-068).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.29 (m, 5H), 6.36 (d amp., $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.4$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 2.12-1.90 (m, 7H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.44 (d amp., $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.34 (s amp., 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.4 (c, $J = 36.6$ Hz), 139.7, 129.0, 128.1, 127.0, 115.9 (c, $J = 288.4$ Hz), 55.0, 49.0, 38.8, 38.7, 37.9, 31.6, 31.4, 28.9, 28.7, 27.7, 27.4; IR (puro, cm^{-1}): 3295, 2911, 1695, 1557, 1186; MS (EI): m/z 337 (M^+), 135 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}$ (M^+) 337.1653, encontrado 337.1662.

Ejemplo 14

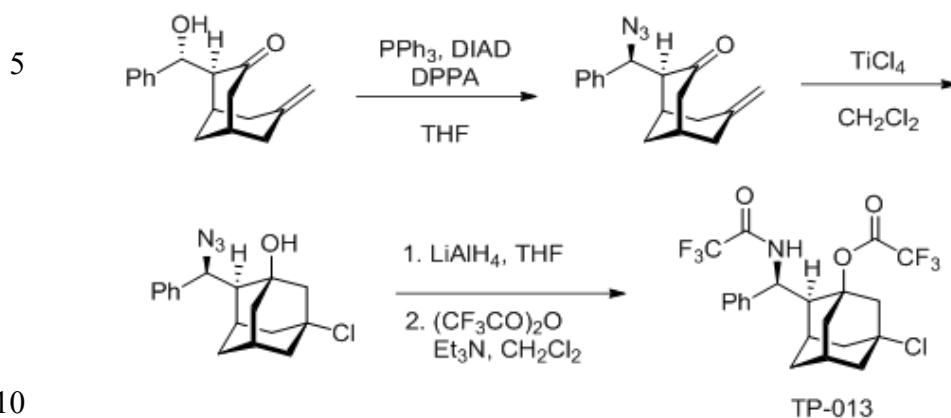
- 5 A una solución de la (1S,2R,5R)-2-((R)-azido(fenil)metil)-7-metilenbicyclo[3.3.1.]nonan-3-ona (88.1 mg, 0.315 mmol) en diclorometano (3 ml), se agregaron tiofenol (97 μ l, 0.95 mmol) y trifluorometanosulfonato de escandio (8 mg, 0.016 mmol) bajo enfriamiento con hielo.
- 10 Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , y el disolvente se eliminó por destilación bajo
- 15 presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:10 a 1:4) para obtener el (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-(feniltio)adamantan-1-ol (50.7 mg, 41%) como un producto aceitoso incoloro.
- 20 A una solución del compuesto de azida resultante (31.5 mg, 0.085 mmol) en THF (1 ml), se agregó LiAlH_4 (5 mg, 0.13 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción bajo
- 25 enfriamiento con hielo. La solución de la reacción se

filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (1 ml), y luego se agregaron trietilamina (56 μ l, 0.4 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 34 μ l, 0.24 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 40 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:10) para obtener TP-069 (23.6 mg, 52%) como un sólido blanco.

[α]_D²³ = +50.1 (c = 0.357, CHCl₃); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 6H), 7.23-7.22 (m, 2H), 6.34 (d amp., J = 9.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 1H), 3.08 (d amp., J = 11.0 Hz, 1H), 2.68 (d amp., J = 11.7 Hz, 1H), 2.37-2.36 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 7H), 1.36 (d amp., J = 12.2 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (c, J = 37.1 Hz), 154.9 (c, J = 42.1 Hz), 139.3, 137.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.6, 127.0, 116.3 (c, J = 288.9 Hz), 115.7 (c, J = 288.1 Hz), 87.2, 53.4, 48.4, 48.1, 46.8, 43.1, 42.1, 36.0, 33.8, 31.0, 29.0; IR (puro, cm⁻¹): 3302, 2933, 1776, 1697, 1552, 1222, 1172, 1148; MS (EI): m/z 557 (M⁺),

202 (100%); HRMS (EI): calculado para $C_{27}H_{25}F_6NO_3S$ (M^+) 557.1459, encontrado 557.1461.

Ejemplo 15



A una solución de la (1R,2S,5S)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (preparada de acuerdo con el método descrito en J. Am Chem. Soc. 2014, 136, 17591-17600; 750 mg, 2.9 mmol), azida de

15 difenilfosforilo (DPPA, 820 μ l, 3.81 mmol) y trifenilfosfina (1.20 g, 4.4 mmol) en THF (15 ml), se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 2.2 ml, 4.4 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión

20 reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (15 ml), y luego se agregó $TiCl_4$ (820 μ l, 2.3 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ bajo enfriamiento con hielo. La solución de la reacción se filtró

25 a través de Celite®, y el filtrado se extrajo con éter

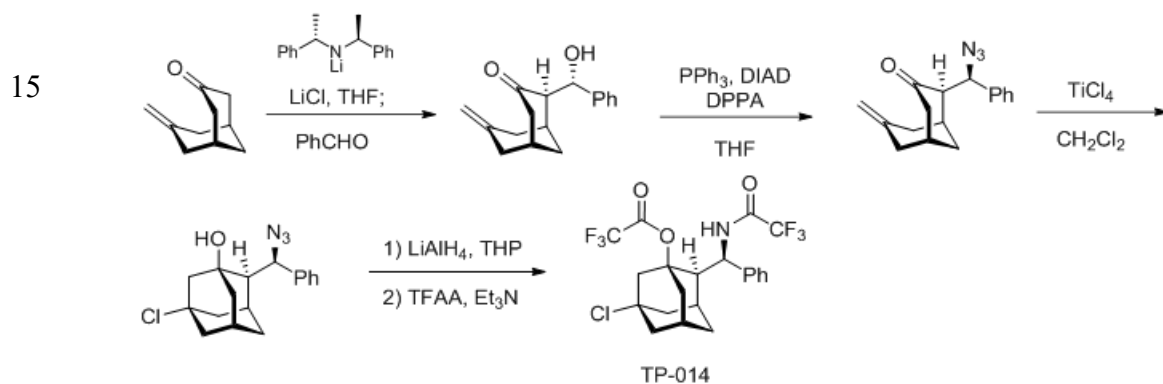
dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener el (1R,2S,3R,5R,7R)-2-((S)-azido(fenil)metil)-5-cloroadamantan-1-ol (756 mg, 92%) como un sólido blanco.

A una solución del compuesto de azida resultante (750 mg, 2.67 mmol) en THF (14 ml), se agregó LiAlH_4 (300 mg, 8.00 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (15 ml), y luego se agregaron trietilamina (2.2 ml, 16.0 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 1.2 ml, 8.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener TP-013 (871 mg, 56%) como un sólido blanco.

p.f. 83-85 °C (cristal incoloro semejante a una

aguja, n-hexano-Et₂O); $[\alpha]_D^{31} = -84.1$ ($c = 1.08$, CHCl₃); RMN-¹H
 (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.63 (d, $J = 11.1$ Hz,
 1H), 5.44 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H),
 2.99 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m,
 5H), 1.96 (d amp., $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.47 (d amp., $J = 14.0$
 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.2 (c, $J = 37.4$ Hz),
 154.9 (c, $J = 42.3$ Hz), 139.1, 129.2, 128.7, 127.1, 115.8 (c,
 $J = 288.1$ Hz), 113.3 (c, $J = 287.3$ Hz), 86.6, 65.1, 53.4,
 50.2, 48.0, 46.9, 46.1, 35.6, 34.6, 31.7, 28.5; IR (puro, cm⁻¹):
 3296, 2945, 1775, 1698; MS (EI): m/z 483 (M⁺), 202 (100%);
 HRMS (EI): calculado para C₂₁H₂₀ClF₆NO₃ (M⁺) 483.1036,
 encontrado 483.1046.

Ejemplo 16



20 A una solución de la bis((S)-1-feniletil)amina
 (10.0 ml, 44 mmol) y cloruro de litio (3.4 g, 80 mmol) en THF
 (100 ml), se agregó por goteo una solución de n-butil litio
 en hexano (1.56 M, 28.2 ml, 44 mmol) bajo enfriamiento con
 hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30
 25 minutos, la solución de la reacción se enfrió a -78 °C. A la

mezcla de la reacción, se agregó por canulación una solución de 7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (6.00 g, 40 mmol) en THF (60 ml). Después de agitar durante 1 hora, se agregó por canulación una solución de benzaldehído (6.1 ml, 60 mmol) en THF (40 ml). Después de agitar durante 2 horas, se agregaron secuencialmente ácido acético y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de la reacción, y luego la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener la (1S,2R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (8.3 g, 81%) como un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir del éter dietílico para proporcionar un cristal incoloro semejante a una aguja.

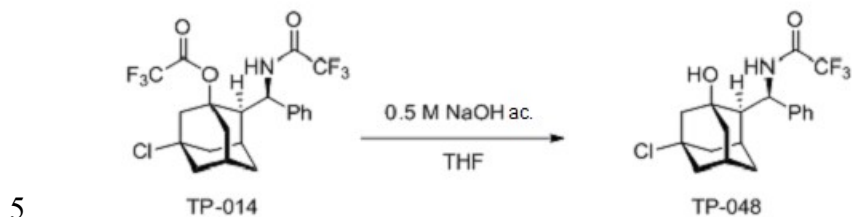
p.f. 122 °C; $[\alpha]_D^{21} = -17.9$ (c = 0.32, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.25 (m, 5H), 4.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.64 (dd, J = 15.7, 6.8 Hz, 1H), 2.48–2.18 (m, 6H), 2.01 (d amp., J = 14.3 Hz, 1H); RMN^{-13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 141.6, 128.8, 127.6, 114.8, 74.6, 62.7, 45.7, 42.2, 41.3, 32.4, 31.9, 28.4; IR (puro, cm^{-1}): 3390, 1711; MS (EI): m/z 256 (M^+), 95 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$

(M⁺) 256.1463, encontrado 256.1450.

A una solución de la (1S,2R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (2.00 g, 7.5 mmol), DPPA (2.3 ml, 11 mmol) y trifenilfosfina (3.0 g, 11 mmol) en THF (38 ml), se agregó DIAD (2.2 ml, 11 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (38 ml), y luego se agregó TiCl₄ (0.8 ml, 7.5 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ bajo enfriamiento con hielo. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y se agregó tetrahidropirano (THP, 40 ml) a los residuos. A la mezcla, se agregó LiAlH₄ (430 mg, 11 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (40 ml), y luego se agregaron trietilamina (6.3 ml, 45 mmol)

y TFAA (3.2 ml, 23 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica
 5 resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener un producto sin refinar como un sólido blanco. El sólido se recrystalizó
 10 a partir del éter dietílico/hexano para proporcionar TP-014 (1.27 g, 35%) como un sólido blanco.

p.f. 89 °C; $[\alpha]_D^{21} = +89.1$ (c = 0.31, CHCl₃); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.1 Hz, 1H),
 15 2.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 1.96 (d amp., J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (d amp., J = 14.0 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.2 (c, J = 37.4 Hz), 154.9 (c, J = 42.3 Hz), 139.1, 129.2, 128.7, 127.1, 115.8 (c, J = 288.1 Hz), 113.3 (c, J = 287.3 Hz), 86.6, 65.1, 53.4,
 20 50.2, 48.0, 46.9, 46.1, 35.6, 34.6, 31.7, 28.5; IR (puro, cm⁻¹): 3296, 2945, 1775, 1698; MS (EI): m/z 483 (M⁺), 202 (100%); HRMS (EI): calculado para C₂₁H₂₀ClF₆NO₃ (M⁺) 483.1036, encontrado 483.1046; análisis elemental: calculado para C₂₁H₂₀ClF₆NO₃: C, 52.13; H, 4.17; N, 2.89, encontrado C, 52.27;
 25 H, 4.18; N, 2.88.

Ejemplo 17

A una solución de TP-014 (84.7 mg, 0.175 mmol) en THF (2 ml), se agregó una solución acuosa de NaOH 0.5 M (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de NH_4Cl , y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 a 4:1) para obtener TP-048 (65.5 mg, 96%) como un sólido blanco.

10

15

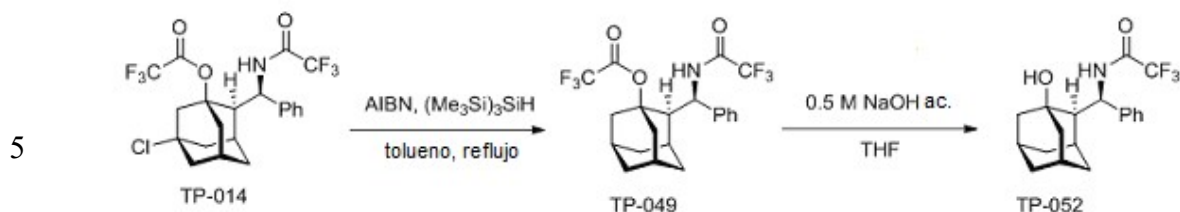
$[\alpha]_D^{26} = +109.2$ ($c = 0.772$, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41–7.32 (m, 5H), 6.98 (amp., 1H), 5.34 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.36–2.29 (m, 3H), 2.19–2.00 (m, 7H), 1.77 (d amp., $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.41–1.33 (m, 2H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.2 (c, $J = 37.1$), 140.5, 129.4, 128.6, 127.4, 115.8 (c, $J = 288.1$ Hz), 72.3, 66.1, 56.7, 54.2, 52.4, 47.7, 46.3, 38.6, 34.4, 31.8, 28.8; IR (puro, cm^{-1}): 3553, 3297, 2940, 1698, 1552, 1208, 1183, 1165; MS (EI): m/z 387 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (M^+) 387.1213,

20

25

encontrado 387.1196.

Ejemplo 18



A una solución de TP-014 (30.0 mg, 0.062 mmol) en tolueno (2 ml), se agregaron tris(trimetilsilil)silano (29 μl , 0.095 mmol) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 2.0 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante la noche, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 15:1) para obtener TP-049 (23.0 mg, 83%) como un sólido blanco.

10

15

$[\alpha]_D^{29} = +106.4$ ($c = 0.385$, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.27 (m, 5H), 6.31 (d amp., $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 10.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.20 (d amp., $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.60 (d amp., $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.45 (d amp., $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.28-2.27 (m, 3H), 2.04-1.80 (m, 6H), 1.72 (s amp., 2H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0 (c, $J = 37.1$ Hz), 155.1 (c, $J = 41.8$ Hz), 139.8, 129.0, 128.4, 127.2, 115.8 (c, $J = 288.1$ Hz), 113.5 (c, $J = 287.3$ Hz), 87.5, 53.6, 49.4, 41.3, 37.2, 36.1, 33.0, 30.6, 30.4, 30.2; IR (puro, cm^{-1}): 3335,

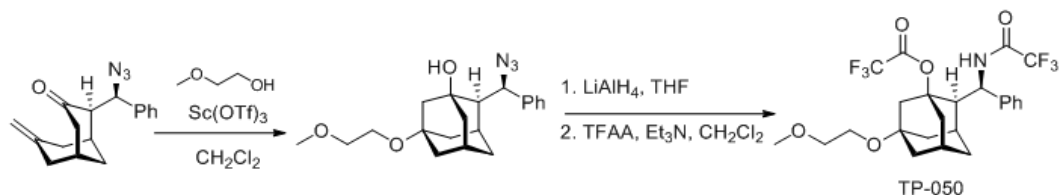
20

25

2927, 1775, 1700, 1556, 1218, 1169; MS (EI): m/z 449 (M^+),
202 (100%); HRMS (EI): calculado para $C_{21}H_{21}F_3NO_3$ (M^+)
449.1426, encontrado 449.1447.

A una solución de TP-049 (61.5 mg, 0.137 mmol) en
5 THF (1.4 ml), se agregó una solución acuosa de NaOH (0.5 M,
0.5 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la
misma temperatura durante 5 minutos, se agregó ácido
clorhídrico 2 M a la solución de la reacción, y la mezcla se
extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se
10 lavó con una solución salina saturada y se secó sobre $MgSO_4$.
El disolvente se eliminó por destilación bajo presión
reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en
columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a
2:1) para obtener TP-052 (49.4 mg, cuant.) como un sólido
15 blanco.

TP-052: $[\alpha]_D^{14} = +130.7$ ($c = 0.243$, $CHCl_3$); $RMN-^1H$
(400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.31 (m, 5H), 6.77 (d amp., $J = 8.9$
Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 9.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.32 (d amp., $J =$
9.7 Hz, 1H), 2.31-2.07 (m, 4H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.72-1.57
20 (m, 5H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.29 (amp., 1H); $RMN-^{13}C$ (100 MHz,
 $CDCl_3$): δ 156.1 (c , 37.1 Hz), 140.7, 129.4, 128.5, 127.5,
115.9 (c , 288 Hz), 77.2, 54.3, 53.0, 50.5, 48.5, 41.4, 39.6,
39.4, 33.2, 30.6, 29.6; IR (puro, cm^{-1}): 3566, 3291, 2919,
1698, 1183; MS (EI): m/z 353 (M^+), 151 (100%); HRMS (EI):
25 calculado para $C_{19}H_{22}F_3NO_2$ (M^+) 353.1603, encontrado 353.1604.

Ejemplo 19

5 A una solución de la (1S,2R,5R)-2-(R-azido(fenil)metil)-7-metilenbicyclo[3.3.1.]nonan-3-ona (57.4 mg, 0.204 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregaron secuencialmente 2-metoxietanol (78 μ l, 1.0 mmol) y trifluorometanosulfonato de escandio (5.0 mg, 0.01 mmol) bajo

10 enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó por destilación

15 bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 a 1:1) para obtener el (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-(2-metoxietoxi)adamantan-1-ol (41.2 mg, 56%) como un producto aceitoso incoloro.

20 A una solución del compuesto de azida resultante (39.6 mg, 0.111 mmol) en THF (1 ml), se agregó LiAlH₄ (8.0 mg, 0.21 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de que la temperatura se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente, seguido por la agitación durante 1 hora, la

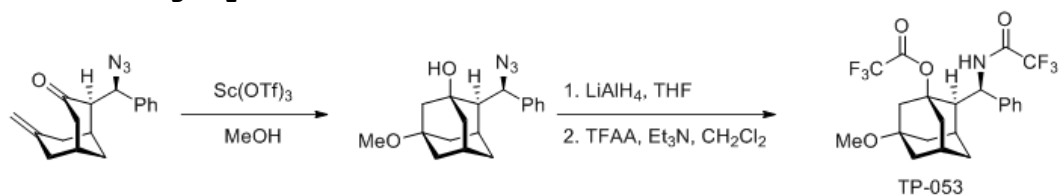
25 solución de la reacción se enfrió con hielo, y se agregó

LiAlH₄ (8.0 mg, 0.21 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, el
 5 filtrado se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (1 ml), y luego se agregaron trietilamina (77 µl, 0.56 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 47 µl, 0.33 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a
 10 temperatura ambiente durante 5 horas, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se
 15 sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 a 1:2) para obtener TP-050 (31.6 mg, 54%) como un producto aceitoso incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +72.1$ (c = 0.965, CHCl₃); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 6.33 (d amp., J = 9.9 Hz, 1H),
 20 5.44 (dd, J = 10.9, 9.9 Hz, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (d amp., J = 10.9 Hz, 1H), 2.65 (d amp., J = 10.6 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 7H), 1.38 (d amp., J = 11.6 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.1 (c, J = 37.4 Hz), 154.9 (c, J = 42.1 Hz), 139.4,
 25 129.1, 128.5, 127.2, 115.8 (c, J = 288.1 Hz), 113.4 (c, J =

287.3 Hz), 87.6, 73.7, 72.3, 60.2, 59.1, 53.5, 48.5, 45.0, 41.1, 39.9, 36.3, 30.5, 29.2; IR (puro, cm^{-1}): 3303, 2936, 1775, 1698, 1554, 1221, 1172; MS (EI): m/z 523 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NO}_5$ (M^+) 523.1793, encontrado 523.1797.

Ejemplo 20



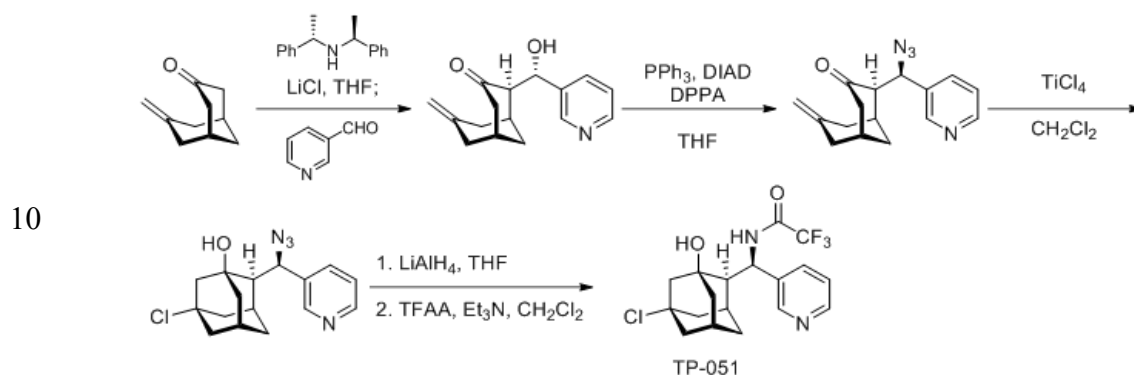
A una solución de la (1S,2R,5R)-2-(R-azido(fenil)metil)-7-metilenbicyclo[3.3.1.]nonan-3-ona (238 mg, 0.848 mmol) en metanol (8.5 ml), se agregó trifluorometanosulfonato de escandio (20 mg, 0.04 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 , y luego el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 a 1:2) para obtener el (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-metoxiadamantan-1-ol (225 mg, 85%) como un producto aceitoso incoloro.

A una solución del compuesto de azida resultante (225 mg, 0.716 mmol) en THF (4 ml), se agregó LiAlH_4 (41 mg, 1.1 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción. La solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (4 ml), y luego se agregaron trietilamina (497 μl , 3.86 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 299 μl , 2.15 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:8 a 1:2) para obtener TP-053 (262 mg, 75%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{14} = +97.2$ (c = 0.179, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 5H), 6.35 (d amp., J = 9.9 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 10.6, 9.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (d amp., J = 10.6 Hz, 1H), 2.61 (d amp., J = 10.6 Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 3H), 1.97-1.73 (m, 7H), 1.39 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0 (c, J = 37.4 Hz), 155.0 (c, J = 41.8 Hz), 139.4, 129.1, 128.6, 127.1, 115.8 (c, 288.1 Hz),

113.4 (c, 287.0 Hz), 87.7, 75.5, 53.5, 48.7, 48.6, 44.5, 40.8, 39.5, 36.3, 33.3, 30.4, 29.3; IR (puro, cm^{-1}): 3299, 2941, 1776, 1697, 1221, 1172; MS (EI): m/z 479 (M^+), 202 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_4$ (M^+) 479.1531, encontrado 479.1486.

Ejemplo 21



A una solución de la bis((S)-1-feniletil)amina (2.5 ml, 11 mmol) y cloruro de litio (850 mg, 20 mmol) en THF (25 ml), se agregó por goteo una solución de n-butil litio en hexano (1.56 M, 7.1 ml, 11 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la solución de la reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó por canulación una solución de 7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (1.52 g, 10 mmol) en THF (15 ml) a la mezcla de la reacción. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó por canulación una solución de nicotinaldehído (1.1 ml, 12 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 40 minutos, se agregaron secuencialmente ácido acético y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de la reacción, y la mezcla se

15

20

25

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre K_2CO_3 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetona = 3:2 a 1:2) para obtener la
5 (1S,2R,5R)-2-((S)-hidroxi(piridin-3-il)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (2.7 g, 81%) como un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir del acetato de etilo para proporcionar un cristal incoloro (99% ee).

10 A una solución del alcohol resultante (258 mg, 1.0 mmol), azida de difenilfosforilo (DPPA, 237 μ l, 1.1 mmol) y trifenilfosfina (239 mg, 1.1 mmol) en THF (5 ml), se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 214 μ l, 1.1 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de que la temperatura se
15 elevó lentamente hasta la temperatura ambiente, seguido por la agitación durante 5 horas, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para obtener la
20 (1S,2R,5R)-2-((R)-azido(piridin-3-il)metil)-7-metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona (187 mg, 66%) como un producto aceitoso incoloro.

A una solución del compuesto de azida resultante (187 mg, 0.66 mmol) en diclorometano (7 ml), se agregó $TiCl_4$
25 (300 μ l, 0.27 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de

agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo, y el filtrado se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con éter dietílico frío para obtener el (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(piridin-3-il)metil)-5-cloroadamantan-1-ol (98.5 mg, 92%).

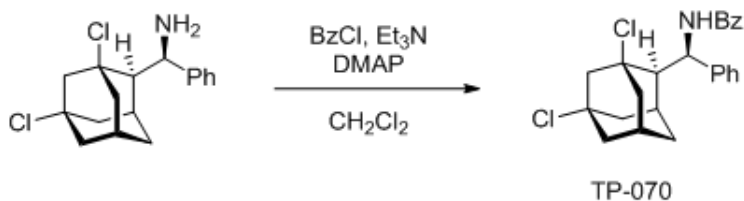
10 A una solución del compuesto resultante (75.4 mg, 0.257 mmol) en THF (2 ml), se agregó LiAlH_4 (23 mg, 0.61 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se agregó agua amoniacal a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo. La
15 solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. Los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 :metanol = 1:0 a 4:1) para obtener una amina sin refinar.

20 A la amina sin refinar resultante, se agregó diclorometano (2 ml), y luego se agregaron trietilamina (178 μl , 1.28 mmol) y anhídrido trifluoroacético (TFAA, 107 μl , 0.76 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de que la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, seguido
25 por la agitación durante 4 horas, se agregó una solución

acuosa saturada de NaHCO_3 bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se
 5 sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:4) para obtener TP-051 (48.8 mg, 49%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20} = +53.9$ ($c = 0.379$, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d amp., $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d amp., $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.8$, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 9.8$, 9.3 Hz, 1H), 2.40–2.38 (m, 2H), 2.29 (s amp., 1H), 2.22–1.99 (m, 7H), 1.75 (amp., 1H), 1.68 (d amp., $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.48 (d amp., $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.42 (d amp., $J = 13.2$ Hz, 1H); RMN^{-13}C (100
 15 MHz, CDCl_3): δ 156.4 (c , $J = 37.1$ Hz), 148.2, 147.7, 138.3, 136.5, 124.0, 115.8 (c , $J = 287.8$ Hz), 71.9, 66.1, 57.3, 52.6, 51.7, 47.6, 46.3, 38.3, 34.3, 31.6, 28.6; IR (puro, cm^{-1}): 3292, 2938, 1700, 1558, 1212, 1184, 1161, 759; MS (EI): m/z 388 (M^+), 203 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+)
 20 388.1165, encontrado 388.1177.

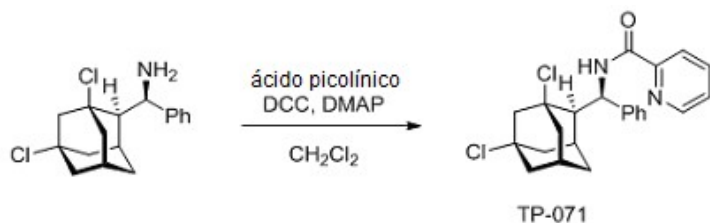
Ejemplo 22



25 A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-

dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (25.0 mg, 0.0806 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron trietilamina (17 μ l, 0.13 mmol), DMAP (1 mg) y cloruro de benzoilo (11 μ l, 0.097 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de
 5 agitar durante 20 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo
 10 presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener TP-070 (28.0 mg, 84%) como un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H),
 15 7.49–7.25 (m, 8H), 6.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 9.5, 9.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.39 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H); RMN-¹³C (100
 20 MHz, CDCl₃): δ 166.1, 143.9, 134.4, 131.7, 128.8, 128.6, 127.5, 127.3, 126.8, 69.0, 66.0, 59.2, 53.44, 53.39, 47.8, 46.0, 40.9, 35.8, 32.9, 28.8; IR (puro, cm⁻¹): 3583, 3290, 2940, 2092, 1631, 1536; MS (EI): m/z 413 (M⁺), 210 (100%), HRMS (EI): calculado para C₂₄H₂₅Cl₂NO (M⁺) 413.1313,
 25 encontrado 413.1314.

Ejemplo 23

5 A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (29.6 mg, 0.0955 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron ácido picolínico (18 mg, 0.14 mmol), DCC (30 mg, 0.14 mmol) y DMAP (1 mg, 10% mol) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar bajo

10 enfriamiento con hielo durante 1 hora, se agregó agua a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una

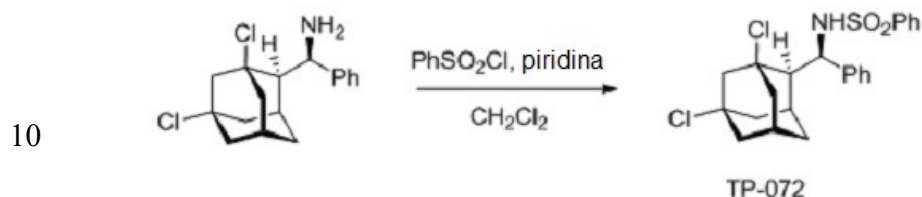
15 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-071 (29.8 mg, 75%) como un producto aceitoso amarillo.

 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 7.7, 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.66 (d amp., J = 13.0 Hz, 1H), 2.57-2.48 (m, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.01 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H), 1.91 (d amp., J = 13.0 Hz, 1H), 1.81 (d amp., J = 13.5 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz,

25

CDCl₃): δ 162.8, 149.6, 148.1, 143.7, 137.4, 128.7, 127.24, 127.20, 126.3, 122.5, 69.0, 66.1, 59.3, 53.7, 52.8, 47.9, 46.1, 40.9, 35.1, 32.9, 29.1; IR (puro, cm⁻¹): 3583, 3369, 2939, 2092, 1673, 1513; MS (EI): m/z 414 (M⁺), 211 (100%);
 5 HRMS (EI): calculado para C₂₃H₂₄Cl₂N₂O (M⁺) 414.1266, encontrado 414.1279.

Ejemplo 24

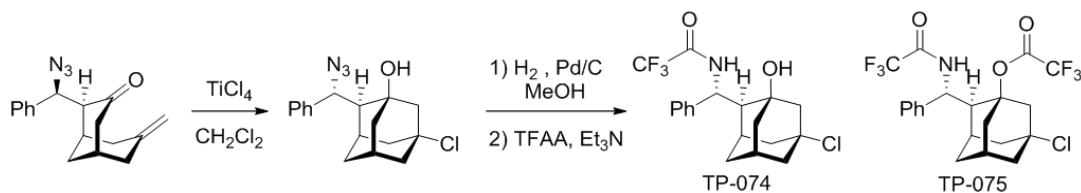


A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1,5-dicloroadamantan-2-il)(fenil)metanamina (18.8 mg, 0.0604 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron piridina (10 μ l, 0.12 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (12 μ l, 0.091 mmol)
 15 bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 2.5 horas, se agregó agua a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, el disolvente se
 20 eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) para obtener TP-072 (11.1 mg, 41%) como un producto aceitoso amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H),
 25 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.02-6.98

(m, 3H), 6.84-6.82 (dd, $J = 1.4, 1.9$ Hz, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.55 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.28 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.25 (s, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 142.3, 140.1, 132.2, 128.7, 128.3, 127.1, 127.0, 126.4, 69.4, 65.9, 59.3, 58.4, 55.0, 47.9, 46.0, 40.6, 34.8, 33.0, 28.6; IR (puro, cm^{-1}): 3583, 3276, 2938, 1589, 1454; MS (EI): m/z 246 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$), 246 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2$) 246.0589, encontrado 246.0591.

Ejemplo 25



15

A una solución de la (1R,2S,5S)-2-((S)-azido(fenil)metil)-7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (418 mg, 1.48 mmol) en diclorometano (8 ml), se agregó tetracloruro de titanio (0.10 ml, 0.89 mmol) a -30 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la solución de la reacción se diluyó con éter dietílico. La reacción se detuvo por medio de la adición de agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica resultante se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión

25

reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener el (1R,2S,3R,5R,7R)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-cloroadamantan-1-ol (446 mg, 95%) como un producto aceitoso
5 incoloro.

A una solución del alcohol resultante (72.1 mg, 0.227 mmol) en metanol (1 ml), se agregó paladio al 10% sobre carbono (7 mg). Después de agitar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche, la
10 solución de la reacción se filtró a través de Celite®, y el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. A los residuos, se agregó diclorometano (1 ml), y luego se agregaron secuencialmente trietilamina (157 µl, 1.14 mmol) y TFAA (96 µl, 0.68 mmol) bajo enfriamiento con
15 hielo. Después de agitar bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con diclorometano y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una
20 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener TP-074 (20.1 mg, 18%) y TP-075 (12.7 mg, 12%), respectivamente, como sólidos incoloros.

Además, TP-073 se sintetizó a partir de la
25 (1S,2R,5R)-2-((R)-azido(fenil)metil)-7-

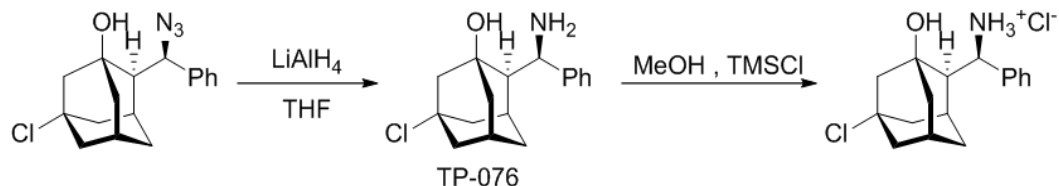
metilenbiciclo[3.3.1]nonan-3-ona usando el mismo procedimiento.

TP-074

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (s, 1H), 7.37-7.27
 5 (m, 5H), 4.90-4.86 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H),
 2.11-2.05 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.87-1.83
 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.32 (d, J
 = 13.5 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.6 (c, J = 36.1
 Hz), 140.5, 128.8, 127.9, 127.0, 115.8 (c, 287.5 Hz), 74.1,
 10 65.7, 57.4, 56.3, 51.3, 47.1, 46.3, 38.7, 33.3, 32.0, 28.7;
 IR (puro, cm⁻¹): 3584, 3256, 2938, 1711, 1543; MS (EI): m/z
 387 (M⁺), 202 (100%).

TP-075

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 6.63
 15 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 10.6 Hz, 10.1 Hz, 1H),
 3.26 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.45-
 2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 1.96 (d amp., J = 12.4 Hz,
 2H), 1.47 (d amp., J = 14.0 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃):
 δ 156.2 (c, 37.4 Hz), 154.9 (c, 42.3 Hz), 139.1, 129.2,
 20 128.7, 127.1, 115.8 (c, 288.1 Hz), 113.3 (c, 287.3 Hz), 86.6,
 65.1, 53.4, 50.2, 48.0, 46.9, 46.1, 35.6, 34.6, 31.7, 28.5;
 IR (puro, cm⁻¹): 3296, 2945, 1775, 1698, 1172; MS (EI): m/z
 483 (M⁺), 202 (100%); HRMS (EI): calculado para C₂₁H₂₀ClF₆NO₃
 (M⁺), 483.1036, encontrado 483.1046.

Ejemplo 26

5

A una solución del (1S,2R,3S,5S,7S)-2-((R)-azido(fenil)metil)-5-cloroadamantano (156 mg, 0.49 mmol) en THF (5 ml), se agregó hidruro de litio y aluminio (26 mg, 0.74 mmol) bajo enfriamiento con

10 hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la reacción se detuvo por medio de la adición de agua amoniacal al 28%; después de esto, la solución de la reacción se filtró a través de Celite®, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión

15 reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener TP-076 (75 mg, 52%) como un producto aceitoso incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.35 (m, 5H), 4.13

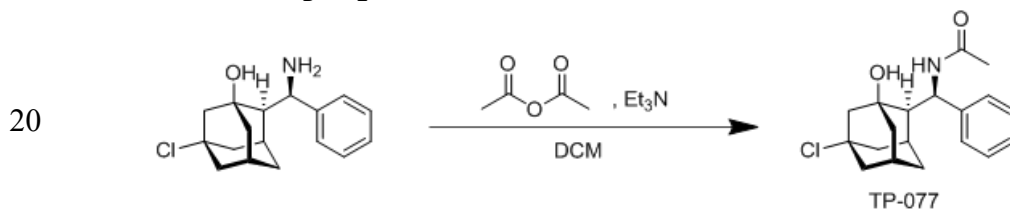
20 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.66 (s amp., 1H), 2.30 (s amp., 1H), 2.21-1.98 (m, 8H), 1.80 (d amp., J = 13.0 Hz, 1H), 1.60-1.46 (m, 3H), 1.44 (d amp., J = 13.5 Hz, 2H); IR (puro, cm⁻¹): 3581, 3300, 3359, 2935, 2861, 1600, 1492, 1453; MS (EI): m/z 291 (M⁺), 106 (100%); HRMS (ESI): calculado para C₁₇H₂₃NOCl

25 (M⁺+H), 292.1459, encontrado 292.1463.

A una solución de TP-076 (62 mg, 0.21 mmol) en metanol (2.6 ml), se agregó clorotrimetilsilano (32.6 μ l, 0.74 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida para obtener la sal de cloruro de (R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (27 mg, 39%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{24} = +18.4$ (c = 0.50, MeOH); RMN- ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.80 (s amp., 2H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.14 (s amp., 1H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.23-1.88 (m, 8H), 1.48-1.35 (m, 2H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CD_3COCD_3): 140.4, 129.7, 129.1, 128.9, 72.2, 68.2, 66.1, 58.2, 52.2, 48.4, 47.3, 38.7, 34.5, 32.8, 29.8; IR (puro, cm^{-1}): 3583, 3294, 2933, 2864; HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$ ($\text{M}^+-\text{NH}_4\text{Cl}$), 274.1124, encontrado 274.1153.

Ejemplo 27



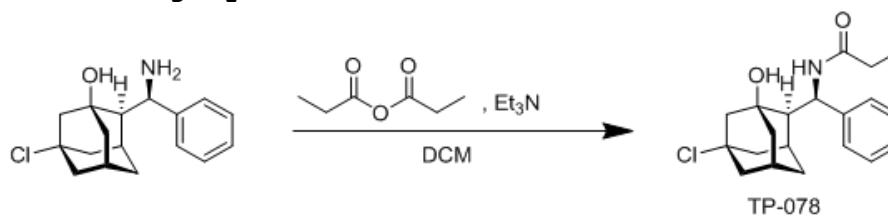
A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanamina (70.0 mg, 0.240 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron anhídrido acético (34.0 μ l, 0.360 mmol) y trietilamina

25

(100 μ l, 0.720 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica
 5 resultante se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener TP-077 (69.7 mg, 87%) como un sólido incoloro.

10 $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.28 (m, 5H), 5.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.06–2.03 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 13.5 Hz, 1H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.3,
 15 142.2, 129.2, 127.9, 127.2, 71.9, 66.8, 56.3, 53.0, 52.6, 47.9, 46.5, 38.7, 33.8, 32.0, 29.2, 23.4; IR (puro, cm^{-1}): 3567, 3278, 2935, 2863, 1645, 1541; MS (EI): m/z 333 (M^+), 148 (100%), HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ (M^+) 333.1496, encontrado 333.1496.

20 **Ejemplo 28**

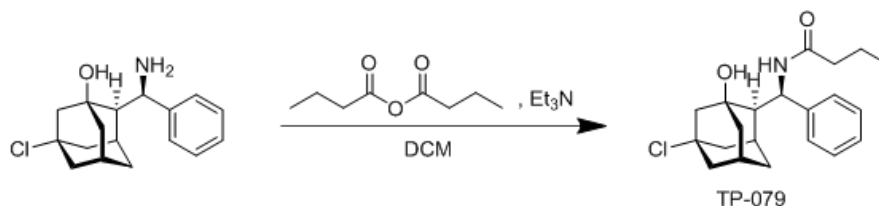


A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanamina
 25 (70.0 mg,

0.240 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron anhídrido propiónico (46.4 μ l, 0.360 mmol) y trietilamina (100 μ l, 0.720 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener TP-078 (76.9 mg, 92%) como un sólido incoloro.

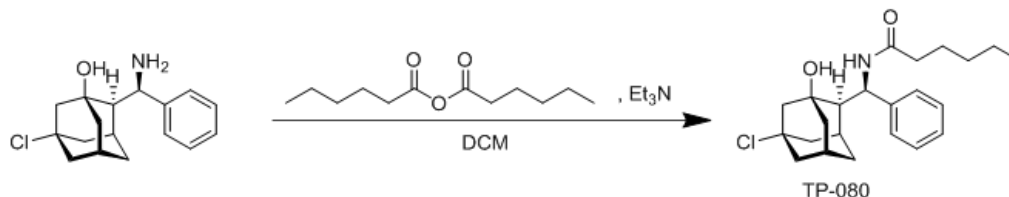
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.28 (m, 5H), 6.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 2.20-2.09 (m, 4H), 2.06-2.04 (m, 7H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 173.0, 142.2, 129.2, 127.8, 127.1, 71.9, 66.8, 56.4, 53.1, 52.4, 48.0, 46.5, 38.7, 33.8, 32.0, 29.8, 29.3, 9.6; IR (puro, cm⁻¹): 3550, 3285, 2937, 2864, 1639, 1543; MS (EI): m/z 347 (M⁺), 162 (100%), HRMS (EI): calculado para C₂₀H₂₆ClNO₂ (M⁺) 347.1652, encontrado 347.1644.

Ejemplo 29



A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanamina (100 mg, 0.342 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron anhídrido butírico (85.4 μ l, 0.516 mmol) y trietilamina (144 μ l, 1.03 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-079 (118 mg, 95%) como un sólido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 5.91 (s, 1H), 5.43 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.09-2.03 (m, 8H), 1.93 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.60 (c, J = 16.6 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 142.4, 129.0, 127.7, 127.1, 71.9, 66.8, 56.4, 52.9, 52.4, 47.9, 46.5, 38.68, 38.66, 33.8, 31.9, 29.1, 19.0, 13.6; IR (puro, cm⁻¹): 3554, 3289, 3063, 3031, 2936, 2866, 2246, 1637, 1541; MS (EI): m/z 361 (M⁺), 106 (100%), HRMS (EI): calculado para C₂₁H₂₈ClNO₂ (M⁺) 361.1809, encontrado 361.1811.

Ejemplo 30

5 A una solución de la (R)-((1S,2R,3S,5S,7R)-1-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanamina (60.0 mg, 0.206 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron anhídrido hexanoico (71.2 μ l, 0.308 mmol) y trietilamina (86.0 μ l, 0.617 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente

10 durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una

15 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-080 (73.5 mg, 92%) como un sólido incoloro.

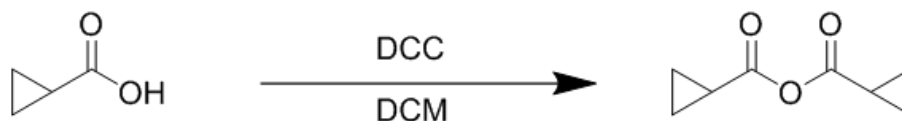
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.29 (m, 5H), 5.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.05-2.03 (m, 6H), 1.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.28-1.20 (m, 5H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

20 RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 143.2, 129.2, 127.8, 127.1, 71.9, 66.8, 56.4, 53.0, 52.4, 48.0, 46.5, 38.7, 36.8, 33.8,

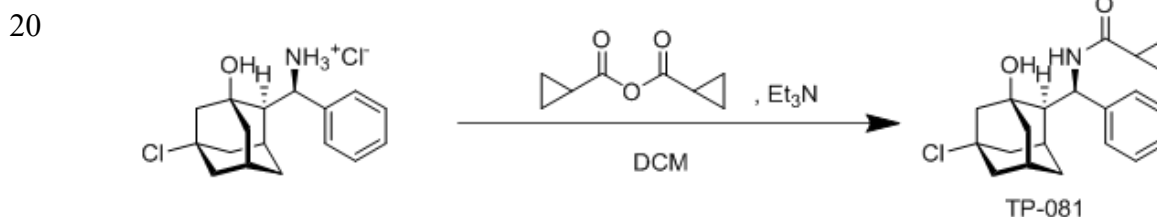
25

32.0, 31.2, 29.2, 25.2, 22.2, 13.8; IR (puro, cm^{-1}): 3578, 3286, 2932, 2862, 1637, 1542; MS (EI): m/z 389 (M^+), 106 (100%), HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$ (M^+) 389.2122, encontrado 389.2107.

5 Ejemplo 31



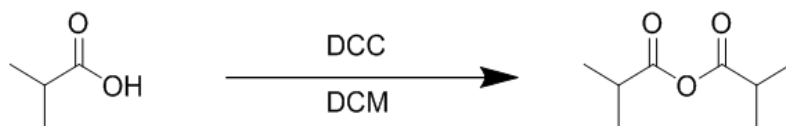
A una solución del ácido ciclopropanocarboxílico
 10 (80 mg, 0.929 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregó DCC (105 μl , 0.465 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de la reacción se diluyó con hexano frío y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado resultante se destiló
 15 bajo presión reducida para eliminar el disolvente, para obtener un producto sin refinar del anhídrido ciclopropanocarboxílico (141 mg). El producto obtenido se usó sin purificación para la reacción que se muestra a continuación.



A una solución de la sal de cloruro de (R)-
 25 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-

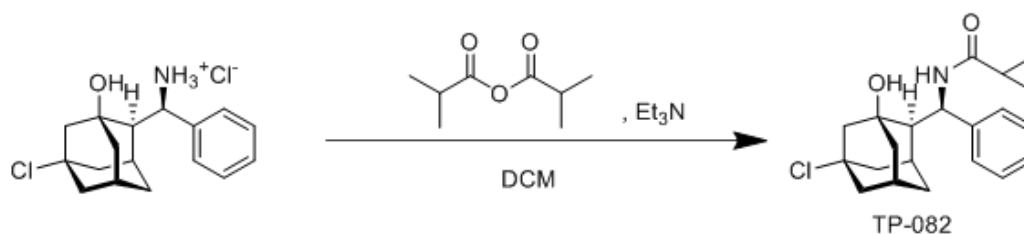
il) (fenil)metanoamonio (60.3 mg, 0.184 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron el producto sin refinar de anhídrido ciclopropanocarboxílico (141 mg) y trietilamina (86.8 μ l, 0.918 mmol) a temperatura ambiente. Después de
 5 agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por destilación
 10 bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-081 (55.7 mg, 84%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{24} = +51.1$ (c = 0.109, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.29 (m, 5H), 5.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 2H), 2.07-2.03 (m, 6H), 1.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 182.1, 142.1, 129.3, 127.9, 127.0, 88.4, 71.8, 56.4, 53.5, 52.6, 48.2, 46.6, 38.8, 33.6, 32.1, 29.5, 15.1, 7.6, 7.2; IR (puro, cm^{-1}): 3554, 3299, 2937, 2864, 2361, 1637, 1542; MS (EI): m/z 359 (M^+), 174 (100%), HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$ (M^+) 359.1652, encontrado
 25 359.1655.

Ejemplo 32

5 A una solución del ácido isobutírico (80 mg, 0.908 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregó DCC (102 μ l, 0.454 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de la reacción se diluyó con hexano frío y se filtró a través de un tapón de
 10 algodón. El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente, para obtener un producto sin refinar de anhídrido isobutírico (121 mg). El producto obtenido se usó sin purificación para la reacción que se muestra a continuación.

15

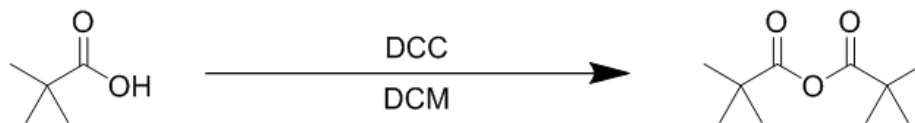


A una solución de la sal de cloruro de (R)-
 20 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (55.1 mg, 0.168 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron el producto sin refinar de anhídrido isobutírico (121 mg) y trietilamina (88.1 μ l, 0.839 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a
 25 temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una

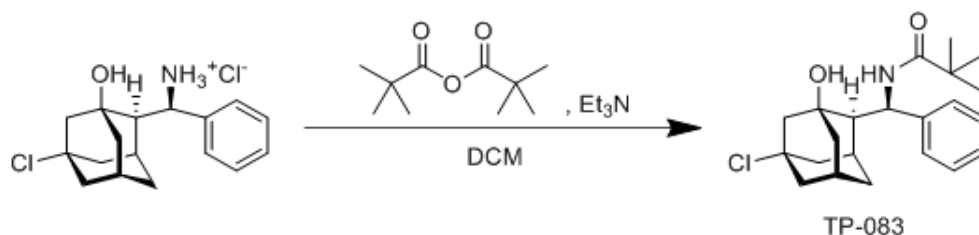
solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por
 5 destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-082 (57.0 mg, 94%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +83.1$ ($c = 0.234$, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.27 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.28-2.23 (m, 3H), 2.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H);
 15 RMN^{-13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 176.2, 142.2, 129.1, 127.7, 127.0, 71.8, 66.9, 56.4, 53.1, 52.2, 48.1, 46.5, 38.6, 35.6, 33.7, 31.9, 29.2, 19.5, 19.2; IR (puro, cm^{-1}): 3566, 3300, 2934, 2864, 1643, 1540; MS (EI): m/z 361 (M^+), 106 (100%), HRMS
 20 (EI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$ (M^+) 361.1809, encontrado 361.1818.

Ejemplo 33



A una solución del ácido pivalico (100 mg, 0.980 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregó DCC (101 mg, 0.490 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de la reacción se diluyó con hexano frío y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente, para obtener un producto sin refinar de anhídrido pivalico (156 mg). El producto obtenido se usó sin purificación para la reacción que se muestra a continuación.

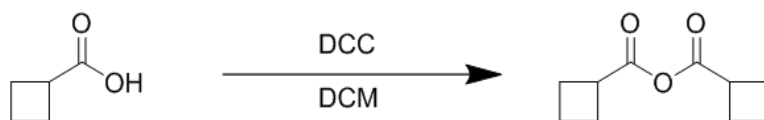


A una solución de la sal de cloruro de (R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (45.0 mg, 0.137 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron el producto sin refinar de anhídrido pivalico (156 mg) y trietilamina (38.9 μ l, 0.279 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por

destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-083 (46.7 mg, 91%) como un sólido blanco.

- 5 $[\alpha]_D^{28} = +89.2$ ($c = 0.149$, CHCl_3); RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.29 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.11–2.00 (m, 7H), 1.85 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H);
- 10 RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 177.7, 142.1, 129.2, 127.8, 126.8, 71.7, 66.9, 56.4, 53.4, 52.2, 48.3, 46.6, 38.7, 38.6, 33.5, 32.0, 29.5, 27.4; IR (puro, cm^{-1}): 3346, 2934, 2864, 2362, 1638, 1516; MS (EI): m/z 375 (M^+), 190 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$ (M^+) 375.1965, encontrado
- 15 375.1969.

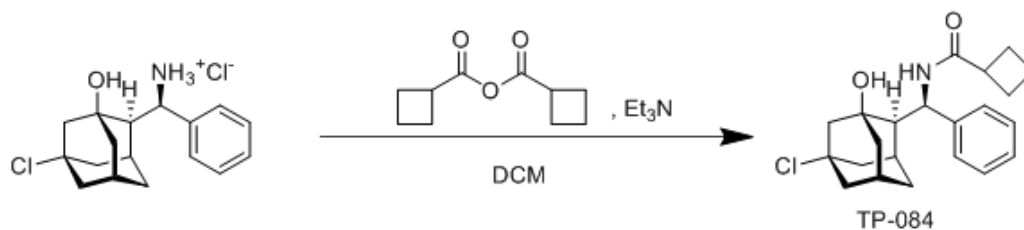
Ejemplo 34



- 20 A una solución del ácido ciclobutanocarboxílico (100 mg, 0.999 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregó DCC (112 μl , 0.499 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de la reacción se diluyó con hexano frío y se filtró a través de un
- 25 tapón de algodón. El filtrado resultante se destiló bajo

presión reducida para eliminar el disolvente, para obtener un producto sin refinar de anhídrido ciclobutanocarboxílico (120 mg). El producto obtenido se usó sin purificación para la reacción que se muestra a continuación.

5

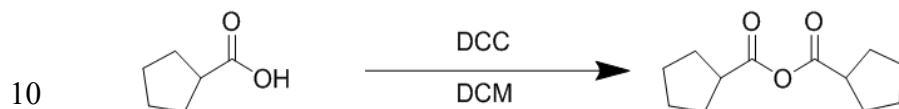


A una solución de la sal de cloruro de (R)-
 10 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (43.2 mg, 0.132 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron el producto sin refinar de anhídrido ciclobutanocarboxílico (120 mg) y trietilamina (61.9 μ l, 0.658 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a
 15 temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida,
 20 y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-084 (43.8 mg, 89%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{26} = +87.3$ ($c = 0.171$, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.21 (m 5H), 5.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H),
 25 5.43 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.96 (quint., 1H), 2.31 (s amp.,

2H), 2.26-1.78 (m, 15H), 1.50 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174.2, 142.2, 129.2, 127.8, 127.0, 71.8, 66.9, 56.4, 53.3, 52.2, 48.1, 46.5, 39.9, 38.7, 33.7, 32.0, 29.4, 25.3, 24.9, 18.1; IR (puro, cm^{-1}): 3567, 3296, 2938, 2863, 1637, 1540; MS (EI): m/z 373 (M^+), 106 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$ (M^+) 373.1809, encontrado 373.1800.

Ejemplo 35

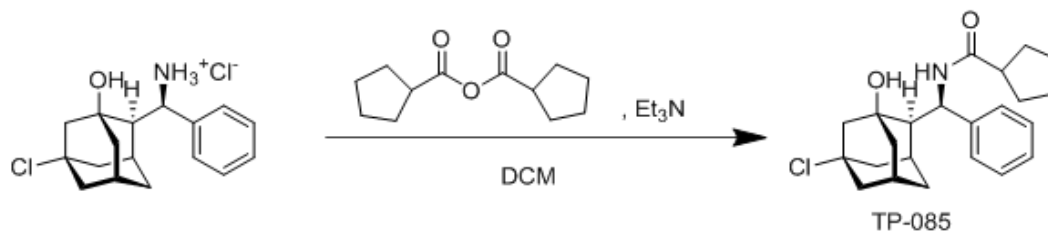


A una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (100 mg, 0.876 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregó DCC (98 μl , 0.438 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de la reacción se diluyó con hexano frío y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente, para obtener un producto sin refinar de anhídrido ciclopentanocarboxílico (157 mg). El producto

15

20

obtenido se usó sin purificación para la reacción que se muestra a continuación.

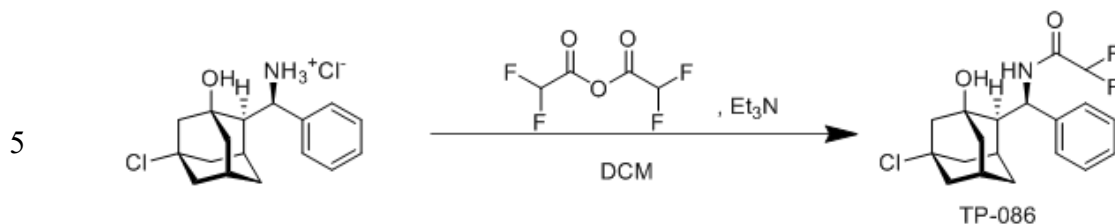


A una solución de la sal de cloruro de (R)-
 ((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-
 il)(fenil)metanoamonio (50.0 mg, 0.152 mmol) en
 diclorometano (1 ml), se agregaron el producto sin refinar
 5 de anhídrido ciclopentanocarboxílico (157 mg) y
 trietilamina (61.9 μ l, 0.658 mmol) a temperatura ambiente.
 Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora,
 se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de
 sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo
 10 con diclorometano. Después de que la capa orgánica
 resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó
 por destilación bajo presión reducida, y los residuos se
 sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice
 (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-085 (54.5
 15 mg, 92%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{26} = +82.5$ (c = 0.171, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz,
 CDCl_3): δ 7.42-7.19 (m, 5H), 5.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43
 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.30 (s,
 1H), 2.19-1.97 (m, 9H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.78-1.62 (m,
 20 5H), 1.62-1.46 (m, 3H), 1.38 (d, 13.5 Hz, 1H); RMN^{-13}C (100
 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 142.2, 129.2, 127.8, 127.0, 71.8,
 66.9, 56.4, 53.3, 52.3, 48.1, 46.6, 46.0, 38.7, 33.7, 32.0,
 30.5, 29.9, 29.4, 25.9, 25.7; IR (puro, cm^{-1}): 3555, 3303,
 2940, 2866, 1638, 1536; MS (EI): m/z 387 (M^+), 106 (100%);
 25 HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$ (M^+) 387.1965,

encontrado 387.1959.

Ejemplo 36



A una solución de la sal de cloruro de (R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (30.0 mg, 0.0914 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron anhídrido difluoroacético (34.1 μ l, 0.274 mmol) y trietilamina (63.7 μ l, 0.457 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener TP-086 (11.5 mg, 34%) como un sólido incoloro.

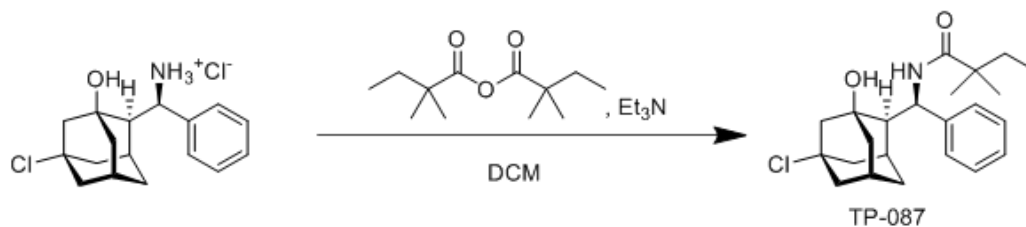
$[\alpha]_D^{29} = +100.2$ ($c = 0.171$, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.32 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.84 (t, $J = 54.1$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H), 2.18 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H),

1.40 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.10 (s, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 161.5 (t, $J = 25.0$ Hz), 141.2, 129.5, 128.5, 127.3, 108.5 (t, $J = 252.7$ Hz), 72.1, 66.3, 56.6, 53.0, 52.8, 47.8, 46.4, 38.8, 34.2, 31.9, 29.0; IR (puro, cm^{-1}): 3288, 2931, 2864, 2361, 1678, 1548; MS (EI): m/z 369 (M^+), 184 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{NO}_2$ (M^+) 369.1307, encontrado 369.1285.

Ejemplo 37

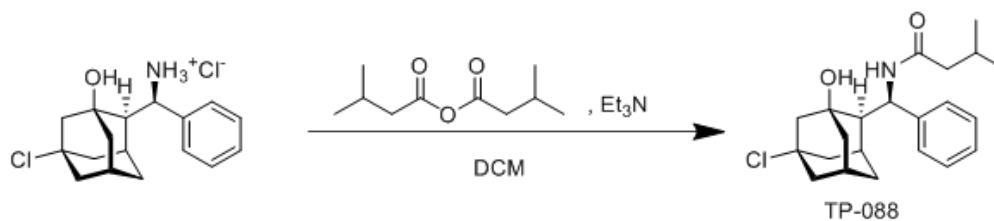


A una solución de ácido 2,2-dimetilbutírico (200 mg, 1.72 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregó DCC (193 μl , 0.861 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de la reacción se diluyó con hexano frío y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente, para obtener un producto sin refinar de anhídrido 2,2-dimetilbutírico (271 mg). El producto obtenido se usó sin purificación para la reacción que se muestra a continuación.



A una solución de la sal de cloruro de (R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (83.0 mg, 0.253 mmol) en diclorometano (2 ml), se agregaron el producto sin refinar de anhídrido 2,2-dimetilbutírico (271 mg) y trietilamina (176 μ l, 1.26 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para obtener TP-087 (83.7 mg, 85%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{28} = +100.3$ (c = 0.227, CHCl_3); $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.30 (m, 5H), 5.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 8H), 1.87 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.51-1.48 (m, 3H), 1.37 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H), 0.70 (t, J = 7.6 Hz, 3H); $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 177.0, 142.5, 129.2, 127.8, 126.9, 71.9, 66.8, 56.4, 53.1, 52.3, 48.2, 46.6, 42.4, 38.7, 33.8, 33.7, 32.0, 29.3, 24.8, 24.7; IR (puro, cm^{-1}): 3574, 3358, 2937, 2865, 1637, 1515; MS (EI): m/z 389 (M^+), 204 (100%); HRMS (EI): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$ (M^+) 389.2111, encontrado 389.2135.

Ejemplo 38

5

A una solución de la sal de cloruro de (R)-((1S,2R,3S,5S,7S)-5-cloro-1-hidroxiadamantan-2-il)(fenil)metanoamonio (30.0 mg, 0.0914 mmol) en diclorometano (1 ml), se agregaron anhídrido isovalérico

10 (54.8 μ l, 0.274 mmol) y trietilamina (63.7 μ l, 0.457 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después

15 de que la capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , el disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y los residuos se sometieron a una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener TP-088 (34.5 mg, 97%) como un sólido incoloro.

20 $[\alpha]_D^{29} = +89.3$ ($c = 0.191$, CHCl_3); RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.27 (m, 5H), 5.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 25.6$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.16-1.99 (m, 10H), 1.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.50 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 13.5$

25 Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H);

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 171.7, 142.5, 129.2, 127.9, 127.1, 72.0, 66.8, 56.4, 52.9, 52.4, 48.0, 46.5, 46.3, 38.8, 34.0, 32.1, 29.2, 26.1, 22.4, 22.3; IR (puro, cm⁻¹): 3556, 3285, 2935, 2867, 1636, 1540; MS (EI): m/z 375 (M⁺), 106 (100%);
5 HRMS (EI): calculado para C₂₂H₃₀ClNO₂ (M⁺) 375.1965, encontrado 375.2003.

Ejemplo de prueba 1

El vector plasmídico que tiene insertado en el mismo el ADNc del canal Kir6.2: pcDNA3.1-Kir6.2, se obtuvo
10 del Dr. Toru Ishizuka de la Graduate School of Life Sciences, Tokohu University. El vector plasmídico, pcDNA3.1-Kir6.2, se preparó usando el kit GenElute HP Plasmid Maxiprep (producido por Sigma-Aldrich) de acuerdo con el manual adjunto. Un medio de cultivo DMEM (Gibco) (compuesto de 450 ml del medio de
15 cultivo DMEM complementado con 50 ml de suero bovino y 100 unidades de penicilina/estreptomicina), en el que se cultivaron células Neuro2A (células N2A, National Instituted of Biomedical Innovation), fue reemplazado con Opti-Mem (Gibco) complementado con el vector pcDNA3.1-Kir6.2 (1 µg/µl)
20 preparado anteriormente (que contiene lipofectamina R2000 a 1 µg/1 ml), y el cultivo de células se continuó durante 5 horas para obtener las células N2A modificadas genéticamente para sobreexpresar los canales Kir6.2. El medio de cultivo se reemplazó de nuevo con un medio de cultivo DMEM, y el cultivo
25 de células se continuó durante dos días. Luego, se agregó

cualquiera de la memantina (producida por Sigma-Aldrich) y los compuestos de la presente invención (n=4 por grupo) a cada alícuota del medio de cultivo (DMEM, Gibco) para proporcionar una concentración de 10 nM, y las alícuotas se
5 dejaron reposar durante una hora. Después de esto, se recolectaron las células N2A que sobreexpresan los canales Kir6.2, se suspendieron en una solución amortiguadora de la muestra de SDS, y se analizaron para la activación de CaMKII por medio de la inmunotransferencia usando un anticuerpo de
10 CaMKII anti-fosforilado (Fukunaga K., *et al.*, J. Biol. Chem. 1992, 267, 22527-22533) como un anticuerpo primario y un anticuerpo de IgG de anti-conejo (producido por SouthernBiotech) como un anticuerpo secundario (siguiendo las condiciones de inmunotransferencia convencionales excepto por
15 el uso de los anticuerpos mencionados anteriormente). Los resultados se muestran en la figura 1.

En la figura 1, se muestran los niveles de activación de CaMKII en los grupos tratados con los compuestos de prueba con respecto a aquellos del grupo no
20 tratado con un compuesto de prueba (control: c), que se toma como el 100%.

Ejemplo de prueba 2

Las células que sobreexpresan el canal Kir6.2 obtenidas en el ejemplo de prueba 1 se usaron para medir la
25 corriente de potasio descargada fuera de las células por

medio de un ensayo de pinzamiento de parche convencional. Los resultados se muestran en las figuras 2A y 2B. Los canales de potasio sensibles a ATP (canales Kir6.2) se localizan en las membranas celulares de las células nerviosas. Cuando los

5 canales se inhiben y se cierran, el umbral de las membranas de las células nerviosas aumenta para crear una condición análoga a la generación temporal del potencial de acción, con el resultado de que la corriente de potasio intracelular es

10 corriente de calcio extracelular a las células. La inmunotransferencia de las células que sobreexpresan el canal Kir6.2 (preparadas por medio del método mencionado anteriormente) usando un anticuerpo del canal anti-Kir6.2 (preparado por medio de un método convencional) (n=5, bajo

15 las mismas condiciones que en el ejemplo de prueba 1, excepto por el uso del anticuerpo del canal anti-Kir6.2) confirmó que los canales Kir6.2 fueron sobreexpresados en las células N2A (figura 2A; superior: imágenes de la tinción de la inmunotransferencia; inferior: representaciones cuantitativas

20 de la intensidad de la señal de las bandas de tinción). No se observaron cambios en los niveles de la β tubulina del producto del gen constitutivo (las condiciones fueron las mismas que aquellas para la detección de Kir6.2, excepto por el uso de un anticuerpo anti- β tubulina obtenido de Sigma-

25 Aldrich). La figura 2B muestra los resultados de una prueba

(n=5 por grupo) que confirma que cuando las células que sobreexpresan el canal Kir6.2 se dejaron reposar en una solución amortiguadora de análisis electrofisiológico complementada con TP-014 a una concentración de 10 nM, se
5 suprimió la corriente de potasio que fluye hacia fuera para cambiar el potencial de la membrana de las células nerviosas a positivo. Los resultados revelaron que TP-014 inhibió los canales Kir6.2 y evitó que la corriente de potasio intracelular fuera descargada fuera de las células.

10 **Ejemplo de prueba 3**

Las mismas células que sobreexpresan el canal Kir6.2 que se usaron en el ejemplo de prueba 1 fueron usadas para medir, por medio de la formación de imágenes de calcio, los niveles de calcio que se introducen a las células después
15 del tratamiento con TP-014. Los resultados se muestran en las figuras 3A y 3B. La formación de imágenes de calcio es un método en el que las células nerviosas cultivadas son tratadas con un medio del cultivo complementado con un tinte fluorescente de calcio (Fura2, producido por Dojindo
20 Laboratories) a una concentración de 4 μ M, y se midieron los niveles de calcio con base en la intensidad de la fluorescencia. La formación de imágenes se llevó a cabo usando un aparato de formación de imágenes (LAMBDA10-2, producido por Sutter Instrument) de acuerdo con el manual
25 adjunto. La figura 3A muestra los resultados de la medición

durante 4 minutos del cambio dependiente de la concentración de TP-014 durante el transcurso del tiempo en los niveles de calcio en los grupos tratados con TP-014 (1 a 100 nM) o memantina (100 nM). La figura 3B muestra los resultados de la medición de los niveles de calcio a los 4 minutos después del tratamiento con memantina (100 nM) o TP-014 (1-100 nM) (n=5 por grupo). TP-014 es más potente para mejorar los niveles de calcio que la memantina. Se confirmó que el tratamiento con TP-014 aumentó significativamente los niveles de calcio intracelular a través de la inhibición de la descarga de potasio fuera de las células como se observa en el ejemplo de prueba 2.

Ejemplo de prueba 4

Los ratones del modelo de la enfermedad de Alzheimer (ratones APP23; Sturchler-Pierrat, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 1997, 94, 13287-13292) (12 meses de edad) fueron tratados crónicamente (por vía oral) con TP-014 (1 mg/kg) una vez al día durante dos meses y, como resultado, se observó un efecto que mejora la función cognitiva significativo. Los resultados se muestran en las figuras 4A a 4G. El compuesto de prueba se administró oralmente en un estado disuelto en una solución acuosa al 0.5% de carboximetilcelulosa (portador) (lo mismo se aplica a continuación).

Las figuras 4A a 4D muestran los resultados de los

análisis del comportamiento. Las figuras 4A y 4B muestran los resultados del análisis de la función de atención en los ratones del tipo silvestre (C57BL/6J, Japón SLC) contra los ratones APP23 (n=5 por grupo) por medio de la prueba del laberinto en forma de Y convencional. Se observó que el tratamiento con TP-014 mejoró significativamente la función de atención en los ratones. En la prueba del laberinto en forma de Y, a los ratones se les permitió caminar libremente entre tres ramificaciones durante 8 minutos. Aquí, las diferentes ramificaciones se designaron como A, B y C. Un ratón colocado en la ramificación A se puede mover a la ramificación B o C. Si el ratón se mueve a la ramificación B, entonces el ratón se puede mover a la ramificación C. Tal ratón que se mueve secuencialmente entre las ramificaciones A, B y C se considera como un ratón que proporciona la respuesta correcta. Por el contrario, un ratón que se mueve de la ramificación A a B y luego regresa a A y no ingresa a una ramificación nueva se considera un ratón que proporciona una respuesta incorrecta. Las ramificaciones a las que se mueve un ratón se registran en el orden en que son elegidas por el ratón, y el número de veces que un ratón se mueve entre tres ramificaciones dentro de un tiempo especificado se cuenta y se considera como "entradas totales a la ramificación". Además, el número de respuestas correctas (el número de veces que un ratón se mueve secuencialmente entre

tres ramificaciones diferentes) se cuenta y se considera como el número de comportamientos de alternancia ("número de alternancias"). El porcentaje del "número de alternancias" con respecto al número obtenido restando 2 de las "entradas
5 totales a la ramificación" se expresa como un porcentaje de alternancia (%) que sirve como un índice para el comportamiento de alternancia normal (tasa de respuesta correcta en la memoria de trabajo espacial).

Los ratones tienden a preferir un objeto nuevo. Los
10 ratones normales muestran una tasa de respuesta correcta del 70%, mientras que los ratones APP23 muestran una reducción en la tasa de respuesta correcta hasta aproximadamente 50%. El análisis de la función de atención (función cognitiva) se llevó a cabo usando este porcentaje de alternancia como un
15 índice.

La figura 4C muestra los resultados del análisis de la memoria para el reconocimiento de un objeto nuevo en los ratones WT contra los ratones APP23 (ambos, n=5) por medio de una prueba de reconocimiento de un objeto nuevo convencional.
20 En la prueba de reconocimiento de un objeto nuevo, se colocaron dos bloques de construcción de la misma forma en una jaula de ratón, y se permitió que un ratón jugara con estos bloques (durante 10 minutos; este juego se llama prueba de práctica). Una hora después, uno de los bloques de
25 construcción es reemplazado con una forma diferente del

bloque. Un ratón normal muestra interés en un objeto nuevo, y juega más tiempo con la forma diferente del bloque de construcción. Por el contrario, un ratón con enfermedad de Alzheimer no reconoce un objeto nuevo y tiene problemas de memoria. Después del reemplazo con una forma diferente del bloque, se permitió que el ratón jugara libremente durante otros 5 minutos (este juego se llama prueba de retención). Durante las pruebas de práctica y retención, se cuenta el número de veces que un ratón hace contacto con cada uno de los dos objetos. El porcentaje (%) del número de contactos con la forma diferente del bloque de construcción con respecto al número total de contactos durante la prueba de retención se calcula como un índice de discriminación.

La figura 4D muestra los resultados del análisis de la memoria por miedo por medio de una prueba convencional de acondicionamiento por miedo (n=5 por grupo). La prueba de acondicionamiento por miedo es un método de análisis que aprovecha la preferencia característica de los ratones por un lugar oscuro sobre un lugar brillante. El día 1, se colocó un ratón en un lugar brillante. El ratón, que prefiere la oscuridad, ingresa a un lugar oscuro (caja oscura), pero luego se suministra una estimulación eléctrica al ratón. El ratón se sorprende, regresa al lugar brillante, y nunca ingresa al lugar oscuro. En el día 2, el ratón se colocó nuevamente en el lugar brillante (el mismo lugar que en el

día 1) y se observó durante 5 minutos para ver si el ratón ingresaba a un lugar oscuro. Si el ratón ingresa inmediatamente al lugar oscuro, se determina que el ratón experimenta una reducción en la memoria por miedo. "Latencia" se refiere al número de segundos hasta que el ratón colocado en el lugar brillante del día 2 ingresa a un lugar oscuro. Los ratones APP23 ingresaron inmediatamente a un lugar oscuro y se observó que experimentaron una reducción en la memoria por miedo. Sin embargo, se observó que estos ratones tratados con TP-014 durante dos meses mostraron una mejora en la memoria por miedo.

Las figuras 4E a 4G muestran los resultados del análisis por miedo de la prueba electrofisiológica con respecto al fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) que sirve como índice para la formación de la memoria. El hipocampo en el cerebro desempeña un papel importante en la memorización. Una muestra del hipocampo se cortó en rodajas (400 μm de espesor), y las rodajas se recolectaron a 34 °C durante dos horas en un líquido cefalorraquídeo artificial (compuesto de NaCl 126 mM, KCl 5 mM, NaHCO₃ 26 mM, MgSO₄-7H₂O 1.3 mM, KH₂PO₄ 1.26 mM, CaCl₂-2H₂O 2.4 mM, y glucosa 10 mM) saturado con un gas de O₂ al 95%/CO₂ al 5%. Las rodajas del hipocampo se transfirieron a una cámara de medición y se perfusionaron con un líquido cefalorraquídeo artificial complementado con TP-014. El registro de la actividad de las

células nerviosas después de la estimulación eléctrica y la medición del potencial de la masa postsináptica (fEPSP) se tomaron para evaluar el grado de mejora en LTP. Las formas de la onda registradas se muestran en la figura 4E. Después de esto, se aplicó estimulación eléctrica (100 Hz) para producir un cambio flexible en el hipocampo (se cree que la memoria se forma por medio de un cambio flexible en el hipocampo). Se observó que el aumento porcentual en la excitabilidad de las células nerviosas se redujo en los ratones APP23, pero mejoró en aquellos ratones tratados crónicamente con TP-014, lo que demuestra que la memoria y el aprendizaje mejoraron por medio de la mejora en LTP.

Ejemplo de prueba 5

Las muestras del hipocampo se extrajeron de los ratones APP23, y las rodajas del hipocampo se suspendieron en una solución amortiguadora de la muestra de SDS y se analizaron para la fosforilación de las proteínas por medio de la inmunotransferencia usando anticuerpos contra CaMKII, CaMKIV y ERK (CaMKII: Fukunaga, *et al.*, J. Biol. Chem. 1992, 267, 22527-22533; CaMKIV: Kasahara, *et al.*, J. Biol. Chem. 2001, 276, 24044-24050; ERK: producido por Sigma-Aldrich). Los resultados se muestran en las figuras 5A y 5B. CaMKII, CaMKIV y ERK se consideran todos como moléculas que desempeñan un papel importante en la formación de la memoria. Como resultado del análisis, se observó una fosforilación de

CaMKII reducida en los ratones APP23 no tratados, mientras que se observó una fosforilación de CaMKII aumentada en los ratones APP23 tratados crónicamente por vía oral con TP-014 (las condiciones del tratamiento fueron las mismas que en el ejemplo de prueba 4). Los resultados demuestran que la activación de CaMKII es importante en el efecto del tratamiento con TP-014 para mejorar la memoria en los ratones APP23.

Las rodajas del hipocampo se suspendieron en una solución amortiguadora de la muestra de SDS y se analizaron por medio de la inmunotransferencia para GluA1 (Ser-831), sinapsina I (Ser-603) y CREB (Ser-133), que son conocidos como moléculas que se activan por medio de la activación de CaMKII. Todos los anticuerpos contra estas moléculas se obtuvieron de Millipore. Los resultados se muestran en las figuras 5C y 5D. Los resultados muestran que la activación de GluA1 (Ser-831) y CREB (Ser-133) fue inducida por medio de la activación de CaMKII. Las figuras 5A y 5C muestran las bandas (imágenes de bandas) realmente obtenidas por medio de la electroforesis de las inmunotransferencias. Las figuras 5B y 5D muestran los resultados del análisis cuantitativo de la intensidad de la señal de las bandas mostradas en las figuras 5A y 5C.

Ejemplo de prueba 6

El mismo experimento que en el ejemplo de prueba 4

se llevó a cabo usando ratones con bulbectomía olfativa (ratones OBX) como un modelo de la enfermedad neurodegenerativa. Los resultados se muestran en las figuras 6A a 6G. El deterioro de la función cognitiva en los ratones OBX mejoró significativamente por medio del tratamiento oral crónico con TP-014 (durante 2 semanas). Los ratones OBX fueron preparados a partir de ratones machos DDY de 10 semanas de edad (Nippon SLC, Hamamatsu, Japón). La cirugía de bulbectomía olfativa se llevó a cabo bajo anestesia con pentobarbital sódico (50 mg/kg i.p.; Dainippon, Osaka, Japón). Los ratones se fijaron sobre un aparato estereotáxico para perforar un agujero de 1 mm de diámetro en el cráneo sobre el bulbo olfativo. El bulbo olfativo fue aspirado sin provocar daño a la corteza prefrontal. Se preparó un grupo simulado por medio del mismo procedimiento que aquel para el grupo OBX, sin aspiración del bulbo olfativo. Se permitió una semana para la recuperación de la cirugía, y se llevaron a cabo análisis del comportamiento al día siguiente del tratamiento con el compuesto de prueba durante 14 días (20 semanas).

Los mismos ratones del modelo que se describieron anteriormente se trataron oralmente con una sola dosis de cada uno de los compuestos de prueba (1 mg/kg), y se analizaron después de 1 hora por medio de la prueba del laberinto en forma de Y y la prueba de reconocimiento de un

objeto nuevo. Los resultados se muestran en las figuras 22C y 22D (prueba del laberinto en forma de Y), y la figura 22E (prueba de reconocimiento de un objeto nuevo). Los resultados mostrados en las figuras 22D (prueba del laberinto en forma de Y) y 22E (prueba de reconocimiento de un objeto nuevo) confirmaron que todos los compuestos de prueba exhibieron un efecto que mejora la función cognitiva significativo en los grupos OBX comparado con el grupo simulado.

10 **Ejemplo de prueba 7**

El mecanismo intracelular del deterioro de la función cognitiva en los ratones OBX se investigó por medio del mismo procedimiento que en el ejemplo de prueba 5. Los resultados se muestran en las figuras 7A a 7D. Se descubrió que la activación de CaMKII y CaMKIV es importante en el hipocampo, el cual desempeña un papel importante en la formación de la memoria. Además, se confirmó que la activación de GluA1 (Ser-831) y CREB (Ser-133), que son moléculas corriente abajo de la activación de CaMKII y CaMKIV, también es importante en el hipocampo. Ambos de los anticuerpos contra GluA1 (Ser-831) y CREB (Ser-133) se obtuvieron de Millipore. Los resultados obtenidos en los ejemplos de prueba 4 a 7 revelaron que las actividades de CaMKII y CaMKIV aumentadas son importantes para el efecto que mejora la función cognitiva de TP-014. En vista del

hecho de que no se observó ningún deterioro de la función cognitiva en los ratones con deficiencia en los genes CaMKIV, se considera que CaMKII es importante para mejorar la función cognitiva.

5 **Ejemplo de prueba 8**

Para confirmar que TP-014 actúa para inhibir los canales Kir6.2, los ratones con deficiencia en los canales Kir6.2 se analizaron por medio de las mismas pruebas de comportamiento que en el ejemplo de prueba 4
 10 (figuras 8A y 8B: prueba del laberinto en forma de Y; figura 8C: prueba de reconocimiento de un objeto nuevo; figura 8D: prueba de acondicionamiento por miedo; figuras 8E a 8G: evaluación de la mejora en LTP; n=5 por grupo) para identificar el sitio de acción de TP-014. Los
 15 resultados mostrados en las figuras 8A a 8G confirmaron que se indujo un deterioro de la función cognitiva en los ratones con deficiencia en Kir6.2. Este hecho sugiere que los canales Kir6.2 son importantes para la formación de la memoria. También se descubrió que el deterioro de la
 20 memoria y la atenuación de LTP en los ratones con deficiencia en Kir6.2 no mejoraron por medio del tratamiento crónico con TP-014 (dos meses). Este hecho sugiere que los canales Kir6.2 son el sitio de acción de TP-014. Los métodos de análisis fueron los mismos que en
 25 los ejemplos de prueba 4 a 7. Se obtuvieron los ratones

con deficiencia en Kir6.2 del profesor Susumu Seino, de la School of Medicine of Kobe University (Miki T., y *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A. 1998, 95, 10402-10406).

5 **Ejemplo de prueba 9**

Siguiendo el mismo procedimiento que en los ejemplos de prueba 4 a 7, las rodajas del hipocampo se suspendieron en una solución amortiguadora de la muestra de SDS y se analizaron por medio de la inmunotransferencia para
10 GluA1 (Ser-831), que se conoce como una molécula que se activa por medio de la activación de CaMKII y CaMKIV, para investigar así el mecanismo intracelular del deterioro de la función cognitiva en los ratones con deficiencia en Kir6.2. Los resultados se muestran en las figuras 9A y 9B (figura 9A:
15 imágenes de bandas obtenidas por medio de la inmunotransferencia; figura 9B: resultados de la cuantificación de la intensidad de la señal de las bandas). En el hipocampo de los ratones con deficiencia en Kir6.2, se observó una activación de CaMKII aumentada y no se encontró
20 ningún efecto del tratamiento crónico con TP-014. La deficiencia en los canales Kir6.2 condujo a la anormalidad en la homeostasis del calcio intracelular/extracelular (equilibrio), lo que condujo a una fosforilación de CaMKII aumentada. Se demostró que TP-014 no tuvo ningún efecto sobre
25 la activación de CaMKII, y que los canales Kir6.2 son el

sitio de acción de TP-014.

Ejemplo de prueba 10

La hipótesis del amiloide- β ($A\beta$) con respecto a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer aún es de gran importancia. Se ha confirmado por medio de la inmunotinción que la agregación de $A\beta$ se produce en los ratones APP23 (14 meses de edad). Se prepararon rodajas del cerebro de 50 μ m de cada uno de los ratones WT (control) y APP23, y se tiñeron con 6E10 (anticuerpo anti- $A\beta$, producido por Abcam) y tioflavina. Los resultados (índice para reflejar los agregados) se muestran en la figura 10. Las otras condiciones estuvieron en línea con los métodos de inmunotinción convencionales. Se descubrió que la agregación de $A\beta$ fue mejorada en los ratones APP23 - en particular, se observaron muchos agregados de $A\beta$ en la corteza cerebral (PFC). Por el contrario, se observó poca agregación en el hipocampo (CA1). La agregación de $A\beta$ fue suprimida por medio del tratamiento crónico con TP-014 (tratamiento oral crónico durante 2 meses (1 mg/kg)). Este hecho sugiere que TP-014 tiene un efecto supresor sobre la agregación de $A\beta$.

Ejemplo de prueba 11

Los ratones OBX se usaron como un modelo de la depresión para determinar el efecto de TP-014 (tratamiento oral crónico durante 2 semanas (1 mg/kg)), para mejorar un síntoma semejante a la depresión. Los resultados se muestran

en las figuras 11A y 11B. Se informa que los ratones OBX muestran una reducción en la función cognitiva, pero originalmente han sido establecidos como un modelo de la depresión. El análisis de la depresión se llevó a cabo por medio de una prueba de suspensión de la cola y una prueba de natación forzada. En la prueba de suspensión de la cola, los ratones fueron colgados boca abajo por su cola. Si los ratones colgados se ven afectados por la depresión, los mismos muestran un tiempo de inmovilidad más prolongado. El tiempo de inmovilidad de los ratones normales es más breve ya que los mismos se mueven activamente cuando están colgados. En la prueba de natación forzada, los ratones son forzados a nadar en un vaso lleno de agua. Los ratones con depresión no nadan ni se mueven (solamente flotan). Se midió de tal manera el tiempo (tiempo(s) de inmovilidad) durante el cual los ratones permanecieron quietos. Los ratones OBX mostraron un aumento en el tiempo de inmovilidad en la prueba de suspensión de la cola (figura 11A) y la prueba de natación forzada (figura 11B), pero el tiempo de inmovilidad fue mejorado en aquellos ratones tratados crónicamente con TP-014 (durante 2 semanas por medio del mismo procedimiento que en los ejemplos anteriores). Estos resultados revelaron que TP-014 tiene un efecto de mejora sobre un síntoma semejante a la depresión en los ratones OBX (n=5 por grupo).

Los mismos ratones del modelo se trataron

oralmente con una sola dosis de cada uno de los compuestos de prueba (1 mg/kg), y se analizaron después de 1 hora por medio de una prueba de suspensión de la cola y una prueba de natación forzada. Los resultados se muestran en las figuras 22A (prueba de suspensión de la cola) y 22B (prueba de natación forzada). Los resultados mostrados en las figuras 22A y 22B mostraron que TP-079 y TP-083 mostraron un mayor efecto de mejora sobre un síntoma semejante a la depresión que TP-014.

10 **Ejemplo de prueba 12**

Se usaron ratones con deficiencia en Kir6.1 (heterocigotos, n=5 por grupo) para medir el tiempo de inmovilidad por medio de la prueba de suspensión de la cola (figura 12A) y la prueba de natación forzada (figura 12B) de acuerdo con el mismo procedimiento que en el ejemplo de prueba 11. Los ratones heterocigotos son aquellos con una expresión media de los canales Kir6.1, a diferencia de los ratones homocigotos (ratones con deficiencia en Kir6.1 completo) (los ratones homocigotos mueren de arritmia después del nacimiento). Los resultados se muestran en las figuras 12A y 12B. Los ratones con deficiencia en Kir6.1 mostraron un síntoma semejante a la depresión exacerbado - este hecho indica que Kir6.1 desempeña un papel importante en la depresión. Además, el tratamiento crónico con TP-014 no tuvo efecto en los ratones con deficiencia en Kir6.1 - esto

demuestra que TP-014 (tratamiento oral crónico durante 2 semanas (1 mg/kg)) exhibe un efecto que mejora la depresión a través de la inhibición de los canales Kir6.1. Los ratones con deficiencia en Kir6.1 se obtuvieron del profesor Susumu Seino, de la School of Medicine of Kobe University (Miki T., et al., Nature Medicine, 2002, 8, 466-472).

Ejemplo de prueba 13

Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo de prueba 12, se analizaron los ratones con deficiencia en CaMKIV (n=5* por grupo) para CaMKIV inducido por los canales Kir6.1. Los resultados se muestran en las figuras 13A y 13B. También se observó que los ratones con deficiencia en CaMKIV mostraron un síntoma semejante a la depresión exacerbado - este hecho indica que CaMKIV también desempeña un papel importante en el mecanismo del desarrollo de la depresión. TP-014 (tratamiento oral crónico durante 2 semanas (1 mg/kg)) no tuvo efecto sobre un síntoma semejante a la depresión asociado con CaMKIV (tiempo de inmovilidad aumentado) - esto demuestra que TP-014 exhibe un efecto que mejora la depresión a través de la inhibición de los canales Kir6.1 y la activación de CaMKIV. Los ratones con deficiencia en CaMKIV se obtuvieron del profesor Hiroyuki Sakagami, de la Kitasato University School of Medicine (Takao K., et al., PLoS One 2010, 5, e9460).

Ejemplo de prueba 14

Para determinar el efecto hipoglucémico de TP-014, se midieron los niveles de glucosa en la sangre en los ratones ob/ob usando un kit de ensayo (producido por Technicon International Inc.). Los resultados se muestran en la figura 14. La medición se tomó durante 4 semanas, y el tratamiento crónico con TP-014 (1 mg/kg) se continuó durante 4 semanas. Como resultado, se observó que los niveles de glucosa en la sangre se redujeron significativamente en y después de la semana 3. Se usó la tolbutamida como un fármaco de control. Los canales Kir6.2 se unen a SUR1 (receptores de urea) en la membrana celular para formar los canales. Se considera que el mecanismo de acción va a ser la inhibición de los canales Kir6.2. La tolbutamida inhibe los canales Kir6.2 al unirse a SUR1.

Ejemplo de prueba 15

El vector plasmídico que tiene insertado en el mismo el ADNc del canal Kir6.1: pcDNA3.1-Kir6.1, se obtuvo del profesor Toru Ishizuka de la Graduate School of Life Sciences, Tokohu University. Excepto por el uso del plásmido mencionado anteriormente, las células N2A modificadas genéticamente para sobreexpresar los canales Kir6.1 se obtuvieron por medio del mismo procedimiento que aquel para preparar las células N2A que sobreexpresan los canales Kir6.2 como se adoptó en el ejemplo de prueba 1.

Las células que sobreexpresan el canal Kir6.1 obtenidas se analizaron para la activación de CaMKIV. El análisis se llevó a cabo por medio de la inmunotransferencia de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1 usando un anticuerpo de CaMKIV anti-fosforilado (Kasahara J., y *et al.*, J. Biol. Chem. 2001, 276, 24044-50) como un anticuerpo primario y un anticuerpo de IgG de anti-conejo (producido por SouthernBiotech) como un anticuerpo secundario.

Además, las células que sobreexpresan el canal Kir6.1 obtenidas se usaron para medir la corriente de potasio descargada fuera de las células por medio de un ensayo de pinzamiento de parche convencional. Los resultados se muestran en las figuras 18A a 18C. Los canales de potasio sensibles a ATP (canales Kir6.1) se localizan en las membranas celulares de las células nerviosas. Si los canales se inhiben y se cierran, el umbral de las membranas de las células nerviosas aumenta para crear una condición análoga a la generación temporal del potencial de acción, con el resultado de que la corriente de potasio intracelular es descargada fuera de las células y en su lugar se introduce la corriente de calcio extracelular a las células. La inmunotransferencia de las células que sobreexpresan el canal Kir6.1 (preparadas por medio del método mencionado anteriormente) usando un anticuerpo del canal anti-Kir6.1 (preparado por medio de un método convencional) (n=5, bajo

las mismas condiciones que en el ejemplo de prueba 1, excepto por el uso del anticuerpo del canal anti-Kir6.1) confirmó que los canales Kir6.1 fueron sobreexpresados en las células N2A (figura 18B; superior: imágenes de la tinción de la inmunotransferencia; inferior: representaciones cuantitativas de la intensidad de la señal de las bandas de tinción). No se observaron cambios en los niveles de la β tubulina del producto del gen constitutivo (las condiciones fueron las mismas que aquellas para la detección de Kir6.1, excepto por el uso de un anticuerpo de anti- β tubulina obtenido de Sigma-Aldrich). La figura 18C muestra los resultados de una prueba (n=5 por grupo) que confirma que cuando las células que sobreexpresan el canal Kir6.1 se dejaron reposar en una solución amortiguadora de análisis electrofisiológico complementada con TP-014 a una concentración de 10 nM, se suprimió la corriente de potasio que fluye hacia fuera para cambiar el potencial de la membrana de las células nerviosas a positivo. Los resultados revelaron que TP-014 inhibió los canales Kir6.1 y evitó que la corriente de potasio intracelular fuera descargada fuera de las células.

Ejemplo de prueba 16

Los ratones del tipo silvestre (C57BL/6J, Japón SLC, dos meses de edad) tratados con corticosterona (a una dosis de 5 mg/kg una vez al día durante 2 semanas) y los

ratones con deficiencia en Kir6.1 tratados con corticosterona se usaron como los modelos de la enfermedad que muestran síntomas semejantes a la ansiedad, para llevar a cabo cinco pruebas de comportamiento con respecto a los comportamientos
5 relacionados con la ansiedad. Los ratones con deficiencia en Kir6.1 se obtuvieron del profesor Susumu Seino, de la School of Medicine of Kobe University (Miki T., *et al.*, Nature Medicine 2002, 8, 466-472).

Cuando los ratones WT tratados con corticosterona y
10 los ratones con deficiencia en Kir6.1 fueron tratados crónicamente (por vía oral) con TP-014 (1 mg/kg) una vez al día durante 2 semanas, se obtuvo una mejora significativa de los síntomas exacerbados de la ansiedad. Los resultados se muestran las figuras 19A a 19I.

15 La figura 19A muestra los resultados de determinar la vulnerabilidad por ansiedad de los diferentes grupos de ratones (n=5 por grupo) por medio de una prueba del laberinto en forma de cruz elevada (como se muestra en la figura 19B). El aparato usado en esta prueba consiste de cuatro
20 ramificaciones colocadas en forma de cruz en una posición elevada, que están ya sea abiertas o cerradas. Los ratones vulnerables a la ansiedad permanecen en las ramificaciones cerradas durante un tiempo más prolongado, mientras que aquellos resistentes a la ansiedad permanecen en las
25 ramificaciones abiertas. En la figura 19A, el tiempo

transcurrido en las ramificaciones abiertas se muestra sobre el eje vertical.

La figura 19C muestra los resultados de una prueba de luz/oscuridad (n=5 por grupo) (como se muestra en la figura 19D). Los ratones colocados en una caja negra (lugar oscuro) se sienten ansiosos por la luz. Se midió el tiempo transcurrido hasta que los ratones comenzaron a salir de la caja (a un lugar brillante). En la figura 19C, el tiempo hasta que los ratones comenzaron a salir ("entradas al(a los) compartimento(s) abierto(s)") se muestra sobre el eje vertical.

La figura 19E muestra los resultados de una prueba de enterramiento de canicas (n=5 por grupo) (como se muestra en la figura 19F). En una jaula con un ratón, las astillas de madera se extienden sobre el piso de la jaula y se colocaron 20 canicas sobre el mismo de manera que sean visibles para el ratón. Se permitió que el ratón explorara libremente durante 30 minutos, y se contó la cantidad de canicas enterradas y ocultas por el ratón en las astillas de madera. Puesto que a los ratones no les gusta un objeto brillante, aquellos resistentes a la ansiedad manejan más canicas. En la figura 19E, el número de canicas enterradas se muestra sobre el eje vertical.

La figura 19G muestra los resultados de una prueba de campo abierto (n=5 por grupo) (como se muestra en la

figura 19H). Se colocó un ratón en una caja cuadrada y se le permitió explorar la caja durante 30 minutos. En general, los ratones son muy ansiosos y tienen el hábito de caminar a lo largo de los bordes de la caja. Sin embargo, aquellos
5 resistentes a la ansiedad tienden a caminar con más frecuencia a través del centro de la caja. Esta tendencia se usa como una medida del comportamiento relacionado con la ansiedad. El tiempo de permanencia en el centro de la caja se indica en la figura 19G.

10 La figura 19I muestra los resultados de una prueba de acondicionamiento por miedo (n=5 por grupo). El aparato de prueba usado en esta prueba fue el mismo que aquel usado en el método de la prueba de luz/oscuridad. Se colocó un ratón en un lugar oscuro, y se emitió un sonido (agudo)
15 durante 30 segundos y luego se aplicó una estimulación eléctrica durante 3 segundos. Este ciclo de emisión de sonido seguido por la estimulación eléctrica se repitió tres veces para que el ratón sepa que la emisión de sonido es seguida por la estimulación eléctrica. Al día siguiente,
20 cuando se emitió el sonido durante 5 minutos, el ratón quedó inmovilizado con una sensación de miedo y ansiedad. Se midió tal tiempo de inmovilidad de los ratones. En la figura 19I, el tiempo de inmovilidad se muestra sobre el eje vertical.

Los resultados de todas las pruebas descritas
25 anteriormente confirmaron que el tratamiento crónico con TP-

014 (durante 2 semanas) mejoró los síntomas exacerbados semejantes a la ansiedad. Además, los ratones con deficiencia en Kir6.1 desarrollaron síntomas semejantes a la ansiedad después del tratamiento con corticosterona, pero no se observó ningún efecto de mejora en aquellos ratones que recibieron el tratamiento con TP-014. Este hecho demuestra que el efecto del compuesto de la presente invención para mejorar los síntomas exacerbados semejantes a la ansiedad está mediado por Kir6.1.

10 Con respecto a las diferencias significativas mostradas en las figuras presentadas aquí, ** o ++ representa $P < 0.01$, y + o * representa $P < 0.05$.

 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.