

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 423**

51 Int. Cl.:

C07C 233/79	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4412	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07C 233/00	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)		
C07D 215/48	(2006.01)		
C07D 231/14	(2006.01)		
C07D 241/44	(2006.01)		
C07D 333/38	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2009 E 09790560 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2310356**

54 Título: **Derivados de adamantil diamida y usos de los mismos**

30 Prioridad:

25.07.2008 US 83563 P
17.03.2009 US 160804 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottliavej 9
2500 Valby-Copenhagen , DK

72 Inventor/es:

JIMENEZ, HERMOGENES, N.;
LI, GUIYING;
DOLLER, DARIO;
GRENON, MICHEL;
WHITE, ANDREW, D.;
GUO, MAOJUN y
MA, GIL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 433 423 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de adamantil diamida y usos de los mismos

Campo de la invención

La presente invención proporciona derivados de adamantil diamida, así como composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento usando los mismos.

Antecedentes de la invención

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

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal del sistema nervioso central de los mamíferos. Un medio de modulación de la neurotransmisión del glutamato es a través de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR); otro medio son los receptores ionotrópicos. En la actualidad, se han clonado y clasificado ocho mGluR en tres grupos basándose en la homología de secuencia, la ruta de transducción de señal preferente y la farmacología. El Grupo I de mGluR incluye mGluR1 y mGluR5, mientras que el Grupo II comprende mGluR2 y mGluR3 y el Grupo III comprende los receptores de mGlu4, 6, 7 y 8.

Los receptores de mGlu desempeñan un papel esencial en las funciones cerebrales normales, así como en trastornos neurológicos, psiquiátricos, y neuromusculares. Los receptores de mGlu5 se localizan principalmente de forma postsináptica y se expresan en alto nivel en las regiones cerebrales límbicas. Los receptores de mGlu5 también se expresan en el tálamo, médula espinal, y sistemas nerviosos vagos, así como periféricamente en la piel sobre las terminaciones nerviosas y fibras C.

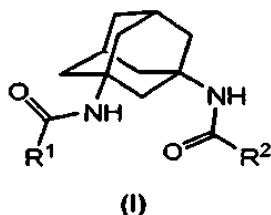
Se ha mostrado que los ligandos de los receptores de mGlu5 son prometedores para trastornos del sistema nervioso central y periférico. Véase, por ejemplo, G. Jaeschke y col., "mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic potential," *Expert Opin. Ther. Patents*, **2008**, 18, 2: 123-142. Sin embargo existen algunas advertencias de que los análogos de glutamato que se dirigen al sitio de unión ortostérico pueden estar limitados por una baja penetración cerebral e insuficiente selectividad con respecto a los diferentes subtipos de mGluR. Los agonistas sintéticos pueden conducir a la estimulación continua del receptor dado que a menudo se diseñan para ser metabólicamente estables. Esta estimulación continua no es necesariamente deseable, debido a problemas potenciales de desensibilización del receptor. Además, con respecto a la ocupación del receptor, los antagonistas sintéticos pueden conducir a un bloqueo prolongado de la función del receptor, que puede no ser compatible con la cinética de la patología de un trastorno del sistema nervioso central.

Sin embargo, es factible una acción del receptor de mGlu5 más selectiva y con un control más preciso a través de la modulación alostérica. Véase, por ejemplo, P. Bach y col., "Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications," *Expert Opin. Ther. Patents*, **2007**, 17, 4: 371-381. La modulación alostérica se refiere a la unión mediante un ligando modulador en un sitio de un receptor que es diferente al sitio de unión del ligando o sustrato primario ortostérico. Este proceso de unión del ligando da como resultado cambios conformacionales, que pueden influir profundamente en la función de la proteína (por ejemplo, receptores acoplados a proteína G tales como mGluR, incluyendo mGluR5). El documento de Patente WO00/73283 desvela derivados de amidas que incluyen un grupo adamantilo como moduladores de mGluR, en particular moduladores de mGluR1 y mGluR5.

Los nuevos ligandos de mGluR5 que modulan alostéricamente el receptor de mGlu5 pueden mejorar la ventana terapéutica de los agentes tradicionales del sistema nervioso central y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La presente invención se refiere a estos, y a otros fines importantes.

Compendio de la invención

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



;

en la que:

R^1 es alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , - NHR^3 , - $N(alquilo)R^3$, - $C(O)NHR^3$, - $C(O)N(alquilo)R^3$, - $NHC(O)R^3$, - $N(alquilo)C(O)R^3$, -OH u - OR^3 , y

R^2 es alquilo C_2-C_6 , cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , - NHR^3 , - $N(alquilo)R^3$, - $C(O)NHR^3$, - $C(O)N(alquilo)R^3$, - $NHC(O)R^3$, - $N(alquilo)C(O)R^3$, -OH u - OR^3 , en los que:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

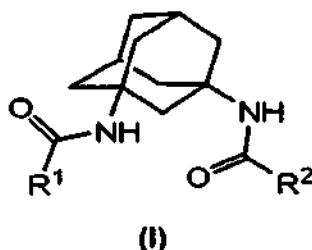
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero con necesidad del mismo, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central. En algunas realizaciones del método, se trata un síntoma de la enfermedad o el trastorno.

Descripción detallada de la invención

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



;

en la que:

R^1 es alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , - NHR^3 , - $N(alquilo)R^3$, - $C(O)NHR^3$, - $C(O)N(alquilo)R^3$, - $NHC(O)R^3$, - $N(alquilo)C(O)R^3$, -OH u - OR^3 , y

R^2 es alquilo C_2-C_6 , cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , $-NHR^3$, $-N(alquilo)R^3$, $-C(O)NHR^3$, $-C(O)N(alquilo)R^3$, $-NHC(O)R^3$, $-N(alquilo)C(O)R^3$, $-OH$ u $-OR^3$, en los que:

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

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

- 10 $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis(3\text{-metoxi-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 899289-36-2);
- $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis(4\text{-etoxi-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 899289-24-8);
- $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis(4\text{-metoxi-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 899259-96-2);
- 15 $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis(3,4,5\text{-trimetoxibenzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 173068-46-7);
- $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis(2\text{-yodo-benzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 899259-92-8);
- 20 $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis\text{-benzamida}$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 103307-81-9);
- $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis(3\text{-nitrobenzamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 350024-39-4); y
- $N,N'-(1,3\text{-adamantilen})bis\text{-}(3\text{-piridinacarboxamida})$ (es decir, el compuesto que tiene el número de registro CAS 371933-95-8); o
- 25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- El término "alquilo", empleado solo o como parte de un grupo, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquilo contiene 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 átomos de carbono. Cuando el término "alquilo" aparece en la presente memoria sin ningún intervalo de átomos de carbono significa un intervalo C_1-C_8 . Ejemplos de restos alquilo de hidrocarburo saturado incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares.
- 30

- El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como $-O-alquilo$, en el que "alquilo" es como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metoxi, etoxi, isopropoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, y homólogos, isómeros, y similares. Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como un grupo alquilo ciclado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, en el que "alquilo" es como se ha definido la presente memoria. Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
- 35

- Como se usa en la presente memoria, el término "cetocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como un cicloalquilo que tiene un radical ceto unido al mismo, en el que "cicloalquilo" es como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos incluyen ciclopentanona o ciclohexanona.
- 40

- Los términos "halo" o "halógeno", empleados solos o en combinación con otros términos, se definen en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como flúor, cloro, bromo, o yodo.
- 45

El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono. Ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como fenilo, bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en la presente memoria.

- El término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como un anillo hidrocarburo aromático monocíclico que comprende uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Un grupo heteroarilo

comprende hasta 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,-) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 2-quinolinilo, 2-quinazolinilo, 3-fenil-2-quinolinilo y similares. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en la presente memoria.

- 5 El término "heterociclilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como un grupo univalente formado por la retirada un átomo de hidrógeno de cualquier átomo del anillo de un heterociclo.

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

- 10

El término "aminoalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como alquil-amino, en el que el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y el término "amino" es -NH₂, -NH- o -N<. Ejemplos no limitantes incluyen -CH₃NH-, CH₃CH₂NH-, (alquilo C₁-C₃)NH-, (alquilo C₁-C₃)₂N-, y similares.

- 15 El término "alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, como amino-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y el término "amino" es -NH₂, -NH- o -N<. Ejemplos no limitantes incluyen -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, y similares.

- 20 En algunas realizaciones de la presente invención, R¹ y R² son ambos arilo. En algunas realizaciones, R¹ y R² son ambos heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ es arilo y R² es heteroarilo. En algunas realizaciones de la presente invención, al menos un arilo es fenilo. En algunas realizaciones, al menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, o benzofuranilo. En algunas realizaciones, ambos arilos son fenilo. En algunas realizaciones, ambos heteroarilos se seleccionan entre un grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, y benzofuranilo.

- 25 En algunas realizaciones de la presente invención, al menos un arilo o heteroarilo está sustituido como se ha descrito previamente. En algunas de tales realizaciones, los 1, 2 o 3 sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilaminoetoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, fluoro, furanilo y tiofenilo.

- 30 En algunas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre un grupo que consiste en fenilo, 3 o 4-metil-fenilo, 3 o 4-cloro-fenilo, 3 o 4-fluoro-fenilo, 3 o 4-dimetilamino-etoxi-fenilo, 3 o 4-dimetilamino-fenilo, 3 o 4-ciano-fenilo, 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 4- o 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ilo, 5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, indazol-3-ilo, 2-metil-2H-indazol-3-ilo, benzofuranilo, benzofuran-5-ilo.

- 35 En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto que se desvela posteriormente en la Sección Experimental. En algunas realizaciones, el compuesto es uno de la Tabla 1, 2, 3 o 4 indicada posteriormente.

- 40 En algunas realizaciones de la presente invención, R¹ y R² son ambos arilo. En algunas realizaciones, R¹ y R² son ambos heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ es arilo y R² es heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ o R² es heteroarilo. En algunas realizaciones, R¹ o R² es arilo.

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

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

En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridinilo, y el piridinilo está mono, di, o trisustituido como se ha definido previamente. En algunas de tales realizaciones, las mono, di, o trisustituciones son independientemente heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo-R³, -NHR³, -N(alquilo)R³, en los que R³ es como se ha definido anteriormente.

- 55 En algunas realizaciones de la presente invención, R¹ es arilo o heteroarilo y R² es cicloalquilo, cetocicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, R¹ o R² es cicloalquilo. En algunas realizaciones, al menos un cicloalquilo es

ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o ciclopropilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está además sustituido más allá de la trisustitución que se ha definido previamente, es decir, el cicloalquilo está sustituido más de tres veces como se ha descrito previamente; por ejemplo, el cicloalquilo está tetrasustituido con flúor.

- 5 En algunas realizaciones de la presente invención, al menos un cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido como se ha descrito previamente. En algunas de tales realizaciones, los 1, 2 o 3 sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, flúor, furanilo y tiofenilo.

- 10 En algunas realizaciones, los mono, di, o tri-sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en amino, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, flúor, $-C(O)NHCH_3$, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto que se desvela posteriormente en la Sección Experimental. En algunas realizaciones, el compuesto es uno de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4, indicada posteriormente.

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

Una composición de la presente invención se puede adaptar para cualquier vía de administración, tal como por vía oral (incluyendo sublingual), mediante implantes, por vía parenteral (incluyendo intravenosa, intraperitoneal, intraarticular e inyecciones subcutáneas), por vía rectal, por vía intranasal, por vía tópica, por vía ocular (mediante gotas oculares), por vía vaginal, y por vía transdérmica.

- 20 El compuesto de la presente invención se puede usar en forma de una base libre o en forma de una sal derivada de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. La sal incluye sin limitación las siguientes: sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido pamoico, y ácido para-toluenosulfónico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio, o con bases orgánicas, incluyendo sales de amonio cuaternario. Otros ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las que se listan en [S.M. Berge y col., *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1: 2, y G.S. Paulekuhn, y col., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 26: 6665-6672].

- 30 Un compuesto de la presente invención también se puede usar en forma de un éster, carbamato y otra forma convencional de profármaco, que generalmente será un derivado funcional del compuesto que se convierte fácilmente *in vivo* en el resto activo. También se describen metabolitos de un compuesto de la presente invención definidos como especies activas producidas después de la introducción del compuesto en un sistema biológico.

- 35 Cuando un compuesto de la presente invención se emplea como se ha descrito anteriormente, se puede combinar con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares. Tales preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, formulaciones de liberación temporal y liberación sostenida), píldoras, grageas, aerosoles, polvos dispersables, gránulos, soluciones, suspensiones (que contienen, por ejemplo, un agente de suspensión, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 % de agente de suspensión), jarabes (que contienen, por ejemplo, azúcar o un sustituto de azúcar tal como aspartamo, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 % de azúcar o sustituto de azúcar), elixires y similares, o por vía parenteral en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 % de un agente de suspensión en un medio isotónico. Tales preparaciones pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 90 % del ingrediente activo en combinación con el vehículo, más generalmente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % en peso. La dosificación eficaz empleada de un ingrediente activo (por ejemplo, un compuesto o sal de la presente invención y un profármaco o un metabolito del mismo) puede variar dependiendo del compuesto, sal, profármaco o metabolito usado en particular, la vía de administración, la edad, peso, sexo y estado médico del paciente, y la gravedad de la enfermedad, trastorno, afección, y/o sistema que se va a tratar. La selección de la forma apropiada de administración y dosificación para un mamífero individual será evidente para los expertos en la materia. Tales determinaciones son rutinarias para un médico, veterinario o clínico experto habitual en la materia (véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Anthony Fauci y col. (eds.) 14^a ed. Nueva York: McGraw Hill (1998)). Además, el régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente según indican las necesidades de la situación terapéutica.

Se pueden emplear vehículos sólidos, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, vehículos líquidos, por ejemplo, agua estéril, polietilenglicoles, glicerol, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, cacahuete y sésamo, según sea apropiado por la naturaleza del

ingrediente activo y la forma particular de administración deseada. Se pueden incluir ventajosamente adyuvantes empleados habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes incluyen agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes conservantes, y antioxidantes, tales como vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

5 Un compuesto activo también se puede administrar por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Se pueden preparar soluciones o suspensiones del compuesto activo en forma de base libre, compuesto neutro o sal farmacológicamente aceptable en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y las mezclas de los mismos en aceites. Estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos en las condiciones habituales de almacenamiento y uso.

10 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable o en infusión incluyen soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas estériles, y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones, suspensiones o dispersiones estériles inyectables o para infusión. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista una fácil inyectabilidad e infusión. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe evitar la acción contaminante de microorganismos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, y poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), las mezclas adecuadas de los mismos, y aceite vegetal.

15 Además, los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o transdérmica usando vehículos adecuados para el suministro intranasal o transdérmico conocidos por los expertos habituales en la materia. La administración transdérmica incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y las cubiertas interiores de los conductos corporales incluyendo los tejidos epitelial y mucoso, usando sistemas de vehículo tales como lociones, cremas, espumas, pastas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectales y vaginales). Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones semisólidas o líquidas viscosas de tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuadas las pastas compuestas de polvos absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrofílico que contienen el ingrediente activo. Se pueden usar una diversidad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tales como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Se conocen en la bibliografía otros dispositivos oclusivos. Cuando se usa un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será continua en lugar de una dosis diaria individual o dividida.

20 Un compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de un sistema de suministro de liposomas en el que se forma la bicapa lipídica liposomal a partir de una diversidad de fosfolípidos. Un compuesto de la presente invención también se puede suministrar mediante el uso de un vehículo tal como anticuerpos monoclonales a los que se acopla el compuesto. Otros vehículos a los que también se puede acoplar un compuesto de la presente invención son un polímero soluble o un polímero biodegradable útil para conseguir la liberación controlada de un ingrediente activo.

25 Los expertos en la materia entenderán que algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros incluyendo diastereómeros individuales y resueltos, estereoisómeros enantioméricamente puros, así como racematos, y todas las demás variaciones de estereoisómeros, y mezclas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que posean la actividad indicada. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no se limitan a, separaciones cromatográficas quirales, formación de sales diastereoméricas, resolución cinética, y síntesis asimétrica. También se entiende que la presente invención incluye todos los posibles regioisómeros, isómeros endo-exo, y las mezclas de los mismos que posean la actividad indicada. Tales isómeros se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, y cromatografía líquida de alto rendimiento. Los expertos en la materia entenderán que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser quirales debido a la rotación impedida, y dar lugar a atropisómeros, que se pueden resolver y obtener en forma pura mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia. Los expertos en materia también entenderán que algunos de los compuestos de la presente invención incluyen isómeros estructurales, incluyendo tautómeros.

También se incluyen en la presente invención todos los polimorfos e hidratos de los compuestos de la presente invención.

30 También se describe un método para el uso de los compuestos de la presente invención. También se describe el uso simultáneo, secuencial o por separado de cualquier combinación de los compuestos de la presente invención con cualquier composición farmacéutica útil en los métodos que se describen en la presente memoria.

El método descrito incluye la administración de una cantidad eficaz de una combinación de dos o más de los compuestos que se describen en la presente memoria, o las sales de los mismos. Se pretende específicamente que las expresiones "combinación de dos o más de los compuestos que se describen en la presente memoria, o las

sales de los mismos", "al menos un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", o cualquier expresión similar que describa compuestos específicos, incluyan la administración de tales compuestos en cualquier proporción y combinación de las formas neutra, de sal, o de base libre; es decir, incluyen la administración de tales compuestos cada uno en la forma de base, cada uno en la forma neutra o cada uno en la forma de sal, o uno o más en la forma de base y uno o más en la forma neutra, o uno o más en la forma de base y uno o más en la forma de sal, o uno o más en la forma neutra y uno o más en la forma de sal, en cualquier proporción de los compuestos neutros y/o básicos y/o sales.

Como se usa en la presente memoria, se pretende que la expresión "cantidad eficaz", cuando se aplica a un compuesto de la presente invención, indique una cantidad suficiente para causar el efecto biológico que se pretende. Se pretende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se aplica a un compuesto de la presente invención, indique una cantidad del compuesto que es suficiente para mejorar, paliar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar el avance del estado de un trastorno o enfermedad, o de un síntoma del trastorno o la enfermedad. En algunas realizaciones, el método de la presente invención proporciona la administración de combinaciones de compuestos. En tales ejemplos, la "cantidad eficaz" es la cantidad de la combinación suficiente para causar el efecto biológico que se pretende.

El término "tratamiento" o "tratar" como se usa en la presente memoria significa curar, mejorar o revertir el avance de una enfermedad o trastorno, o mejorar o revertir uno o más síntomas o efectos secundarios de tal enfermedad o trastorno. "Tratamiento" o "tratar", como se usa en la presente memoria, también significa inhibir o bloquear, como en retardar, detener, contener, impedir u obstruir, el avance de un sistema, afección o estado de una enfermedad o trastorno. Para los fines de la presente invención, "tratamiento" o "tratar" significa además un enfoque para la obtención de resultados clínicos beneficiosos o deseados, en el que los "resultados clínicos beneficiosos o deseados" incluyen, sin limitación, mejora de un síntoma, disminución de la extensión de un trastorno o enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de una enfermedad o trastorno, retraso o ralentización del estado de una enfermedad o trastorno, mejora o efecto paliativo del estado de una enfermedad o trastorno, y remisión de una enfermedad o trastorno, tanto si es parcial o total, detectable o indetectable.

El término "prevenir" o "prevención" como se usa en la presente memoria significa evitar que suceda o exista. El término "administración", como se usa en la presente memoria, se refiere a la administración directa de un compuesto de la presente invención, o a la administración de un profármaco, derivado, o análogo del mismo, que formará una cantidad eficaz del compuesto en el mamífero.

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero con necesidad del mismo, en el que la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

Un compuesto de la presente invención puede modular alostéricamente el receptor de mGlu5. Un modulador alostérico que aumenta o potencia la afinidad de un ligando ortostérico por el receptor mGluR5 y/o aumenta o potencia la eficacia de agonista ortostérico es un aumentador (o potenciador) alostérico o un modulador alostérico positivo (PAM). Véase, por ejemplo, May, L.T. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *47*, 1-51. Un modulador alostérico que reduce o disminuye la afinidad de un ligando ortostérico por el receptor mGluR5 y/o reduce o disminuye la eficacia de agonista ortostérico es un antagonista (o inhibidor) alostérico o un modulador alostérico negativo (NAM). *Idem*.

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

En algunas realizaciones del método, la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico se selecciona entre un grupo que consiste en trastorno anímico, ansiedad, esquizofrenia (incluyendo trastornos esquizoafectivos), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, neurodegeneración inducida por traumatismo, encefalopatía inducida por SIDA, otra encefalopatía relacionada con infección (es decir, encefalopatía no inducida por SIDA), síndrome X frágil, trastorno de espectro autista, y una combinación de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno anímico" se refiere a cualquiera de varios trastornos psicológicos caracterizados por anomalías del estado emocional, tales como, sin limitación, trastornos bipolares, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos anímicos debidos a una afección médica general, trastornos anímicos no especificados en otra categoría y trastornos anímicos inducidos por sustancias; y como se caracterizan mediante *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Cuarta Edición (DSM-IV) (American Psychiatric Association: Arlington, VA, 1994).

Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno de espectro autista" (ASD) se refiere a un trastorno que causa una discapacidad grave y generalizada en el pensamiento, sentimientos, lenguaje, y en la capacidad de relacionarse con los demás, que a menudo se diagnostica por primera vez en la infancia temprana y varía de una

forma grave, denominada trastorno autista (autismo "clásico"), pasando por un trastorno generalizado del desarrollo no especificado en otra categoría (PDD-NOS), y una forma mucho más leve, el síndrome de Asperger. La expresión, como se usa en la presente memoria, también incluye el síndrome de Rett y el trastorno desintegrativo de la infancia y, como se usa en la presente memoria, es sinónimo de la expresión "trastornos generalizados del desarrollo" (PDD).

En algunas de tales realizaciones, el trastorno anímico es depresión (es decir, un trastorno depresivo). En algunas de tales realizaciones, la depresión se selecciona entre el grupo que consiste en depresión atípica, depresión bipolar, depresión unipolar, depresión principal, depresión endógena (es decir, depresión aguda sin ninguna causa obvia), depresión involucional (es decir, la depresión que ocurre en la mediana edad o en la vejez), depresión reactiva (es decir, depresión causada por un episodio vital traumático obvio), depresión posparto, depresión primaria (es decir, la depresión que no tiene ninguna causa física o psicológica obvia tal como una enfermedad o trastorno médico), depresión psicótica, y depresión secundaria (es decir, la depresión que parece estar causada por alguna otra afección subyacente tal como una enfermedad o trastorno médico).

En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o el trastorno de ansiedad se selecciona entre un grupo que comprende trastorno de ansiedad generalizado, ansiedad por pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, pánico escénico, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés agudo, trastorno de adaptación, trastorno hipocondríaco, trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, fobia específica, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, ansiedad inducida por abstinencia de alcohol, y una combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central del método es una enfermedad o trastorno de convulsiones. En estas realizaciones, la enfermedad o el trastorno de convulsiones se selecciona entre el grupo que consiste en convulsiones, epilepsia, *status epilepticus*, y una combinación de los mismos.

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

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central del método es una patología o trastorno de hiperexcitación neuronal. En algunas realizaciones, la patología o el trastorno de hiperexcitación neuronal es un estado de hiperexcitación neuronal en abstinencia de medicamentos, un estado de hiperexcitación neuronal en intoxicación, o una combinación de los mismos.

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

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es depresión. En algunas de tales realizaciones, el al menos un síntoma de depresión es sentimiento de depresión, estado depresivo, pérdida de interés o placer en algunas o todas las actividades, cambios en el apetito, cambios en el peso, cambios en los patrones de sueño, pérdida de energía, fatiga, baja autoestima, disminución de la capacidad de pensamiento, concentración, o decisión, sentimientos de desesperanza o inutilidad, agitación o retardo psicomotor, autorreproche, culpa sin motivo, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de cometer un suicidio, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es ansiedad. En algunas de tales realizaciones, el al menos un síntoma de ansiedad es aprehensión, miedo, temblores, dolor muscular, insomnio, malestar abdominal, mareos, irritabilidad, pensamientos persistentes y recurrentes, compulsión, palpitaciones cardíacas, dolor de pecho, malestar en el pecho, sudoración, sensación de cosquilleo, sentimiento de asfixia, miedo a la pérdida de control, retrospecciones, pesadillas, pensamiento intrusivo, recuerdos intrusivos, comportamiento evasivo, aturdimiento emocional, incapacidad de dormir, sentimientos de ansiedad, respuesta de sobresalto hiperactiva, hipervigilancia, estallidos de cólera, debilidad, rubor, sudoración profusa, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esquizofrenia. En algunas de tales realizaciones, el al menos un síntoma de esquizofrenia es un síntoma positivo seleccionado entre el grupo que consiste en alucinaciones, ilusiones, paranoia, y una combinación de los mismos. En algunas de tales realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma negativo seleccionado entre el grupo que consiste en aislamiento social, afecto plano, anhedonia, disminución de la motivación, y una combinación de los mismos. En algunas de tales realizaciones, el síntoma de esquizofrenia es un síntoma cognitivo seleccionado entre el grupo que consiste en déficit grave de atención, déficit grave de denominación de objetos, déficit grave en la memoria de trabajo, déficit grave en el almacenamiento de memoria a largo plazo, déficit grave en el funcionamiento ejecutivo, ralentización del procesamiento de la información, ralentización de la actividad neuronal, depresión a largo plazo, y una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones del método, la enfermedad o el trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es enfermedad de Parkinson. En algunas de tales realizaciones, el al menos un síntoma de la enfermedad de Parkinson es disquinesia inducida por levodopa, problemas de equilibrio, marcha parkinsoniana, bradiquinesia, rigidez, temblores, cambios en el habla, pérdida de la expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, dolor, demencia, confusión, interrupciones del sueño, estreñimiento, problemas en la piel, depresión, miedo, ansiedad, dificultades con la memoria, pensamiento ralentizado, disfunción sexual, problemas urinarios, fatiga, dolor, pérdida de energía, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es enfermedad de Alzheimer. En algunas de tales realizaciones, el al menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer es discapacidad de memoria, discapacidad de atención, discapacidad de juicio, discapacidad de toma de decisiones, discapacidad de orientación en el entorno físico, discapacidad de lenguaje, discapacidad de actividades dependientes de la velocidad, discapacidad de razonamiento abstracto, discapacidad de las capacidades espaciovisuales, discapacidad de funcionamiento ejecutivo, discapacidad de alteraciones del comportamiento, desinterés y pasividad, apatía, vestimenta inapropiada, pérdida del cuidado personal, agitación, estallidos violentos, agresión, depresión, ansiedad, alucinaciones, ilusiones, cambios de personalidad, cambios de ánimo, demencia, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico o neurológico es esclerosis múltiple. En algunas de tales realizaciones, el al menos un síntoma de esclerosis múltiple es neuritis óptica, visión borrosa, dolor ocular, pérdida de la visión en color, ceguera, diplopía o visión doble, nistagmo o pequeños movimientos espasmódicos del ojo, dismetría ocular, movimientos oculares constantes de hipermetría o hipometría, oftalmoplegia internuclear, nistagmo, diplopía, fosfenos de movimiento y sonido, diplopía, defecto pupilar aferente, paresia motora, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, quadraparesia plejía, paraplejía, hemiplejía, tetraplejía, quadraplejía, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clonus, mioclonus, mioquimia, síndrome de las piernas inquietas, reflejos disfuncionales de pie equino (MRS, Babinski, Hoffman, Chaddock), parestesia, anestesia, neuralgia, dolor neuropático, dolor neurogénico, signo de Lhermitte, disfunción propioceptiva, neuralgia del trigémino, ataxia, temblores intencionados, dismetría, ataxia vestibular, vértigo, ataxia del habla, distonía, disdiadoquinesia, micción frecuente, espasticidad de vejiga, vejiga flácida, disinergia esfínter detrusor, disfunción eréctil, anorgasmia, eyaculación retrógrada, frigidez, estreñimiento, urgencia fecal, depresión, disfunción cognitiva, demencia, cambios de humor, labilidad emocional, euforia, síndrome bipolar, ansiedad, afasia, disfasia, fatiga, síntoma de Uhthoff, reflujo gastroesofágico, trastornos del sueño, o una combinación de los mismos.

También se describe un método de tratamiento del reflujo gastroesofágico, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero con necesidad del mismo.

También se describe un método para el tratamiento de la dependencia al alcohol, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero con necesidad del mismo.

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

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

Preparación de los compuestos de la presente invención

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, sin limitación, de acuerdo con uno de los métodos generales que se perfilan a continuación. Por ejemplo, se pretende que los Esquemas 1-11 que siguen a continuación sean una ilustración de algunas realizaciones de la presente invención y no suponga ninguna limitación de la presente invención debido a los mismos.

A continuación se definen los acrónimos que se usan en la presente memoria a menos que se especifique lo contrario en un ejemplo en particular.

BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, N° de registro CAS 56602-33-6

DCM = diclorometano o cloruro de metileno

DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina, N° de registro CAS 7087-68-5

DMA = *N,N*-dimetilacetamida, N° de registro CAS 127-19-5

DMC = cloruro de dimetilimidazolinio

DMF = *N,N*-dimetilformamida, N° de registro CAS 68-12-2

DPPA = Difenilfosforil azida, N° de registro CAS 26386-88-9

EDCI = hidrocloreuro de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N° de registro CAS 93128-40-6

HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, N° de registro CAS 94790-37-1

NMP = *N*-metil-Pirrolidona, N° de registro CAS 872-50-4

5 PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, N° de registro CAS 128625-52-5

TA o ta = temperatura ambiente

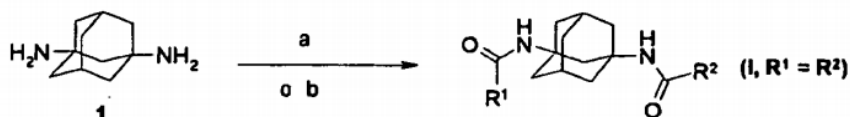
TBTU = tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, N° de registro CAS 125700-67-6

TEA = trietanolamina, N° de registro CAS 102-71-6

THF = tetrahidrofurano, N° de registro CAS 109-99-9

10 Las amidas simétricas de fórmula (I) ($R^1 = R^2$) se pueden preparar a través del proceso que se perfila en el **Esquema 1** usando procedimientos de amidación habituales a partir del compuesto **1** disponible el mercado, adamantano-1,3-diamina, en el que R^1 es igual a R^2 , y R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

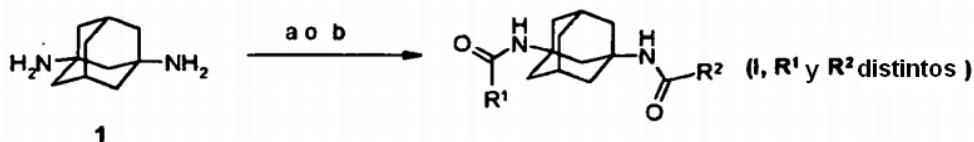
Esquema 1



a) R^1CO_2H , PyBOP (o BOP o EDCI), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o Et_3N , CH_2Cl_2 (o THF o DMF)
b) R^1COCl , DIEA o Et_3N , CH_2Cl_2

Las amidas asimétricas de fórmula (I) ($R^1 \neq R^2$) también se pueden preparar a través de los procedimientos que se perfilan en los **Esquemas 2 y 3**, en los que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

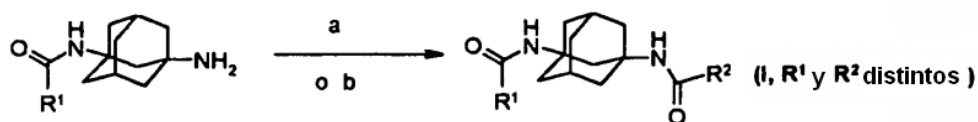
20 **Esquema 2**



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

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

Esquema 3



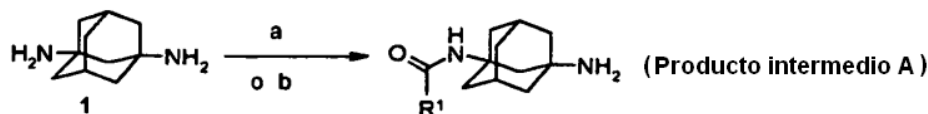
Producto intermedio A

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

30 La amidación del Producto intermedio A con R^2CO_2H o R^2COCl usando procedimientos de amidación habituales proporciona las amidas asimétricas de fórmula (I).

El Producto intermedio A se puede preparar a través de los procedimientos que se perfilan en los Esquemas 4-6.

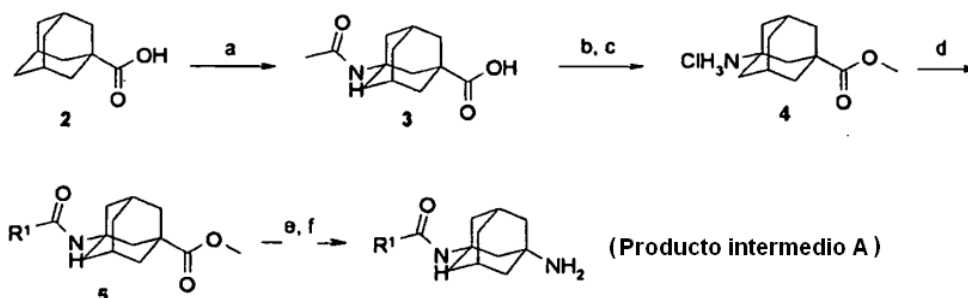
Esquema 4



c) R^1CO_2H , PyBOP (o BOP, DMC, EDCI), DIEA o TEA, CH_2Cl_2 (o THF, DMF, CH_3CN);
 d) R^1COCl , DIEA, CH_2Cl_2 o R^1COCl , NaOH ac., THF/ CH_2Cl_2

- 5 La amidación del compuesto **1** con R^1CO_2H o R^1COCl usando procedimientos de amidación habituales proporciona el Producto intermedio A. El rendimiento de esta ruta es bajo debido a la formación de bis-amidas.

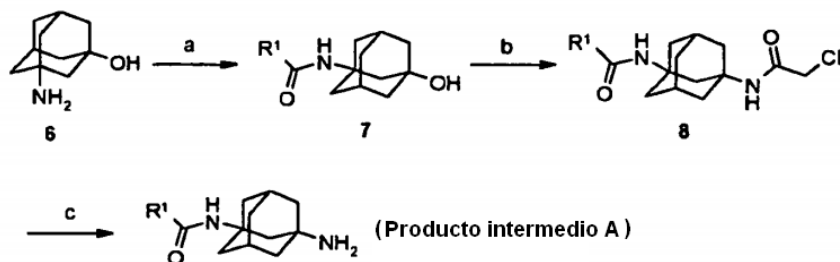
Esquema 5



a) H_2SO_4 , HNO_3 , MeCN; b) HCl, H_2O ; c) $SOCl_2$, MeOH; d) R^1COCl , NEt_3 , DCM; o R^1CO_2H , PyBOP, NEt_3 , DCM;
 e) LiOH, H_2O , THF; f) DPPA, NEt_3 , tolueno y a continuación HCl, H_2O

- 10 El ácido 1-adamantanocarboxílico disponible en el mercado (compuesto **2**) se puede convertir en la acetamida **3** a través de una reacción de Ritter. La hidrólisis del compuesto **3** en condiciones ácidas proporciona la correspondiente sal de amina, que después se convierte en el éster de metilo **4**. La amidación habitual del compuesto **4** proporciona el compuesto **5**. La hidrólisis del éster **5** seguido de una transposición de Curtius estándar proporciona el Producto intermedio A.

Esquema 6

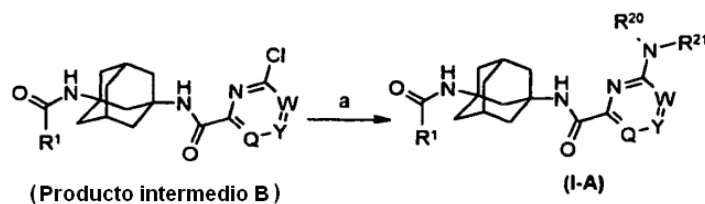


a) R^1CO_2H , HBTU, Et_3N , DMF; b) $ClCH_2CN$, H_2SO_4 ; c) Tiourea, EtOH, HOAc, 80 °C

- 20 La amidación habitual del 3-amino-adamantan-1-ol disponible el mercado (compuesto **6**) proporciona la monoamida **7**, que después se convierte en el compuesto **8** a través de una reacción de Ritter. La hidrólisis del compuesto **8** proporciona el Producto intermedio A.

Las amidas con grupos solubilizantes (fórmula I-A, I-B y I-C) se pueden preparar a través de los procesos que se perfilan en los Esquemas 7-9.

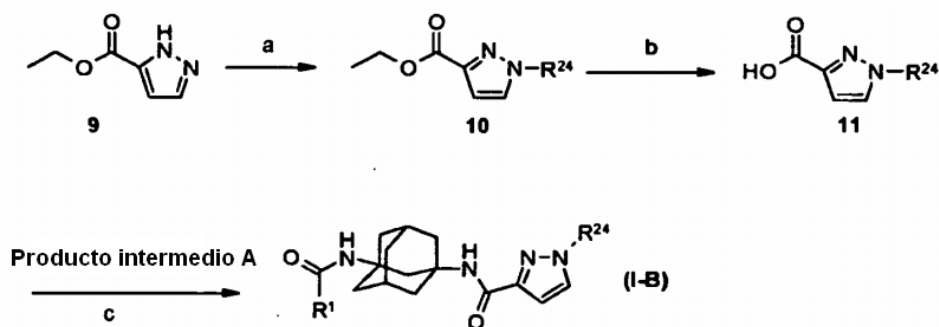
Esquema 7



a) $(R^{20})NH(R^{21})$, K_2CO_3 o CS_2CO_3 , DMA o NMP, microondas, 180 °C

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

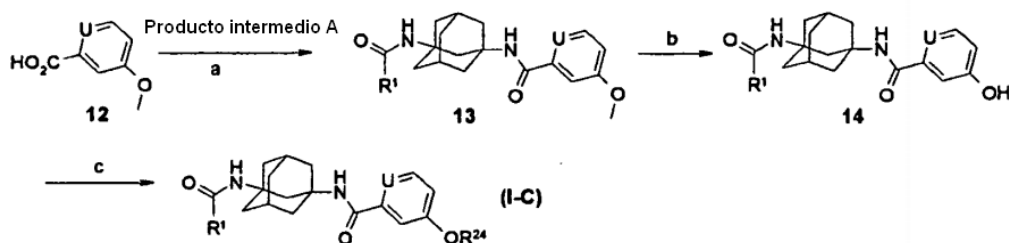
Esquema 8



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

La alquilación del compuesto **9** disponible en el mercado con $R^{24}Br$, $R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$ en condiciones básicas tales como K_2CO_3 o CS_2CO_3 en DMF proporciona el compuesto **10**. $R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$ se podría preparar fácilmente a partir de los correspondientes $R^{24}OH$ y $MeSO_2Cl$ o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo. La saponificación del éster **10** proporciona el ácido carboxílico **11**. La amidación del compuesto **11** con el Producto intermedio A usando procedimientos habituales pudo proporcionar los compuestos de fórmula (I-B), en la que R^{24} es alquilo, cicloalquilo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amina, alquilamina, dialquilamina, $-C(O)NH$ -alquilo, $-C(O)N$ (dialquilo), $-NHC(O)$ -alquilo, $-N$ (alquilo)- $C(O)$ -alquilo.

Esquema 9

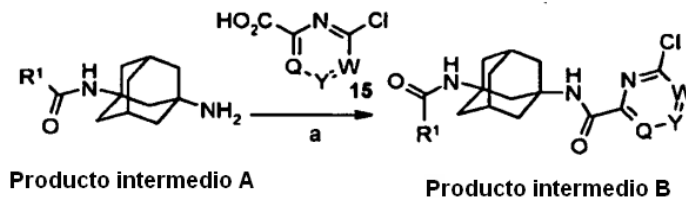


a) PyBOP, Et_3N , DCM; b) BBr_3 , DCM;
c) $R^{24}OH$, reacción de Mitsunobu; o $R^{24}Br$ ($R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$), base, DMF (o THF), 60-100 °C

La amidación habitual del ácido carboxílico **12** disponible en el mercado con el Producto intermedio A proporciona el compuesto **13**, que después de desmetilación proporciona el compuesto **14**. La reacción de Mitsunobu del compuesto **14** con $R^{24}OH$, o la alquilación del compuesto **14** con $R^{24}Br$, $R^{24}OMs$ o $R^{24}OTs$ en condiciones básicas, tales como K_2CO_3 o CS_2CO_3 en DMF, THF o CH_3CN , proporciona los compuestos de fórmula de (I-C), en la que U es CH o N, y R^{24} es como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

El Producto intermedio B se puede preparar a partir del proceso que se perfila en el Esquema 10.

Esquema 10

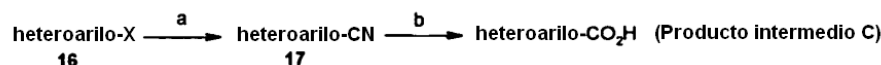


a) R^1CO_2H , PyBOP (o BOP o HBTU o EDCI o DMC), DIEA o Et_3N , DCM (o DMF o CH_3CN)

- 5 La amidación habitual del Producto intermedio A con el ácido carboxílico **15** proporciona el Producto intermedio B.

Los ácidos carboxílicos no disponibles en el mercado se pueden preparar a través del proceso que se perfila en el Esquema 11.

Esquema 11



- 10 a) $Zn(CN)_2$, Ph_2 -pentadienona Pd y $(Ph_2P)_2$ -ferroceno, DMF, 100 °C
 b) HCl, agua, reflujo; o 1) NaOH, agua, 90 °C; 2) HCl y agua

El desplazamiento del halógeno X (X = F, Cl, Br o I) del compuesto **16** con un grupo ciano usando procedimientos habituales, tales como $Zn(CN)_2$, y catalizador de Ph_2 -pentadienona Pd con ligando $(Ph_2P)_2$ -ferroceno en DMF a 100 °C proporciona el compuesto **17**, que después de hidrólisis en condiciones ácidas o básicas proporciona el Producto intermedio C.

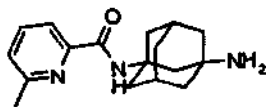
Sección experimental

1. Métodos generales

A menos que se indique específicamente lo contrario, los procedimientos experimentales se llevan a cabo en las siguientes condiciones. Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 25 °C) en atmósfera de nitrógeno. La evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida o un sistema de evaporación de disolvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., Gardiner, NY, EE. UU.). El curso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo. La cromatografía sobre gel de sílice se llevó a cabo en un sistema CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE, EE. UU.) con un cartucho de gel de sílice preenvasado o se llevó a cabo en gel de sílice 60 de Merck (230-400 de malla). La estructura y la pureza de todos los productos finales se garantizó mediante al menos uno de los siguientes métodos analíticos: resonancia magnética nuclear (RMN) y LC-MS. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance™ 300 (Bruker BioSpin Corp., Billerica, MA, EE. UU.) o en un espectrómetro Varian UNITY INOVA® 400 (Varian, Inc., Palo Alto, CA, EE. UU.) usando el disolvente indicado. El desplazamiento químico (δ) se da en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz), y las abreviaturas convencionales que se usan para la forma de la señal son: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; a = ancho; etc. A menos que se indique lo contrario, los espectros de masas se obtuvieron usando ionización por electronebulización (ESMS) mediante un sistema Micromass® Platform II o un sistema Quattro micro™ (ambos de Waters Corp., Milford, MA, EE. UU.) y se informa el ion $(M+H)^+$.

2. Preparación de Productos intermedios de la invención

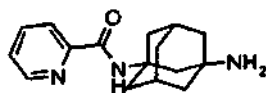
A menos que se especifique lo contrario, los reactivos que se usan en la preparación de los compuestos, incluyendo los productos intermedios, de la presente invención se adquirieron en Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, MO, EE. UU.).

Producto intermedio 1: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

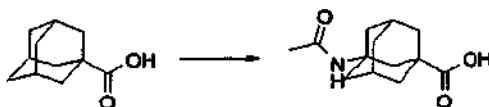
El Producto intermedio 1 se preparó a través del proceso del **Esquema 4**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

- 5 A un matraz que contiene ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico y (3-amino-adamantan-1-il)-amida (1,0 g, 7 mmol) en DCM (75 ml), se añadieron DIEA (2 ml, 10 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (3,2 g, 7,3 mmol), seguido de una solución de adamantano-1,3-diamina (1,3 g, 8 mmol, Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido) en DCM (25 ml) gota a gota. Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 18-95 %, en 3,9 min con un tiempo de ciclo de 5 min. Se usó un gradiente suave de 19-30 % de acetonitrilo entre 0,7-2,5 min para separar las impurezas de elución cercana. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 0,5 g (20 %) del compuesto del título, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,89-7,81 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,44-2,06 (m, 6H), 2,09-1,67 (m, 8H). ESI-MS m/z: 286,1 (M+H)⁺.

- El Producto intermedio 1 también se preparó a través de los mismos procedimientos sintéticos que para el Producto intermedio 2 (véase posteriormente). Partiendo de hidrocloreto de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico (14,9 g, 60,8 mmol), el acoplamiento con ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico proporcionó éster de metilo del ácido 3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (14,9 g, 75 %). El éster de metilo se hidrolizó a continuación para obtener ácido 3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (12,2 g, 86 %). Finalmente, la transposición de Curtius del ácido 3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (10,0 g, 31,8 mmol) proporcionó el Producto intermedio 1 (8,48 g, 93 %).

Producto intermedio 2: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico

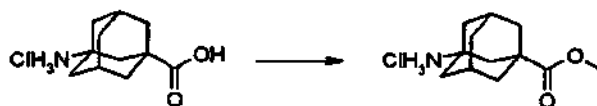
El Producto intermedio 2 se sintetizó a través del proceso del **Esquema 5**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

Etapas 1: Ácido 3-acetilamino-adamantano-1-carboxílico

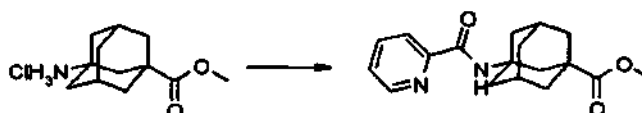
- 30 A un reactor de 10 l se añadieron ácido 1-adamantanocarboxílico (503 g, 2,79 mol; TCI America, Wellesley Hills, MA, EE. UU.) y ácido nítrico al 70 % (400 ml, 6,72 mol), y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C con un refrigerador de recirculación. Se añadió a la mezcla lentamente ácido sulfúrico al 98 % (3,00 l, 55,5 mol) a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de 10 °C. Una vez se completó la adición, se añadió acetonitrilo (2,00 l, 38,5 mol) a una velocidad tal que la temperatura se mantuviera por debajo de 10 °C. Después de que se hubiera añadido todo el acetonitrilo, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se añadió a continuación a un reactor de 20 l relleno con 10 l de hielo mezclado con una pequeña cantidad de agua y la mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. A continuación se filtraron los sólidos y se lavaron con agua. Se precipitaron más sólidos a partir de la fase acuosa ácida y estos también se filtraron y se lavaron con agua. El material sólido combinado se secó a continuación a alto vacío a 50 °C durante 2 días para proporcionar 432 g (73 %) del compuesto del título, ácido 3-acetilamino-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: Hidrocloruro de ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico

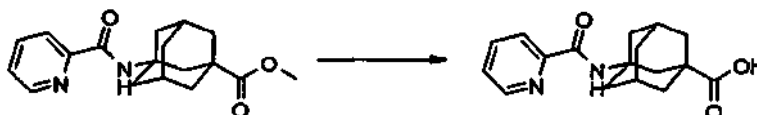
A un matraz de 5 l de tres bocas equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y una sonda de temperatura se añadieron ácido 3-acetilamino-adamantano-1-carboxílico (432 g, 1,82 mol), agua (1,00 l) y ácido clorhídrico concentrado (2,44 l), y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 6 días. Durante este periodo, precipitó un material sólido de la solución. Después de enfriar a 0 °C, los sólidos se filtraron y se lavaron con acetona. A continuación el sólido se secó a alto vacío a 50 °C durante aproximadamente 2 horas para proporcionar 328 g (78 %) del compuesto del título, hidrocloruro de ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s a, 1H), 8,27 (s a, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 6H), 1,69-1,48 (m, 4H).

Etapla 3: Hidrocloruro de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico

A un matraz de 2 l de tres bocas equipado con un condensador de reflujo y una sonda de temperatura se añadieron hidrocloruro de ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico (100 g, 432 mmol) y metanol (1,0 l). A esta solución se añadió lentamente cloruro de tionilo (15,7 ml, 216 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del metanol. A continuación se añadió heptano (aproximadamente 1 l) y la mezcla se concentró de nuevo una vez a presión reducida hasta el momento en que empezó a precipitar un sólido. Este proceso se repitió tres veces más, a continuación se retiraron los sólidos por filtración, se lavaron con heptano y se dejaron secar al aire libre para proporcionar 97,2 g (92 %) del compuesto del título, hidrocloruro de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s a, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,75-1,62 (m, 2H).

Etapla 4: Éster de metilo del ácido 3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico

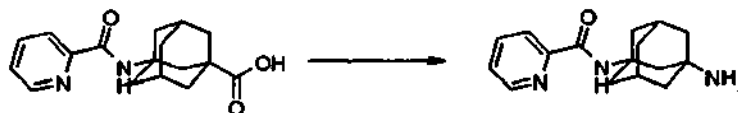
A un matraz de fondo redondo se añadieron hidrocloruro de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico (20,0 g, 81,4 mmol) y cloruro de metileno (500 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió a continuación trietilamina (57 ml, 0,41 mol) seguido de hidrocloruro de cloruro de picolino (15,2 g, 85,4 mmol; TCI America, Wellesley Hills, MA, EE. UU.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió a la reacción bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante unos minutos, y a continuación se transfirió a un embudo de decantación de 2 l. La mezcla se extrajo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 24,8 g (97 %) del compuesto del título, éster de metilo del ácido 3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54-8,49 (m, 1H), 8,16 (dt, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,83 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 4H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,78-1,62 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 315,0 (M+H)⁺.

Etapla 5: Ácido 3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico

A un matraz de fondo redondo se añadieron éster de metilo del ácido 3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (24,8 g, 78,9 mmol), tetrahidrofurano (250 ml), agua (250 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (14,9 g,

355 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano, y a continuación la solución acuosa se diluyó con agua (200 ml) y se ajustó el pH a aproximadamente 3-4 por adición de monohidrato de ácido cítrico sólido. Apareció un precipitado voluminoso de color blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 50 °C para proporcionar 22,1 g (93 %) del compuesto del título, ácido 3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55-8,50 (m, 1H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 4H), 2,00-1,86 (m, 4H), 1,80-1,64 (m, 2H). ESI-MS m/z: 301,0 (M+H)⁺.

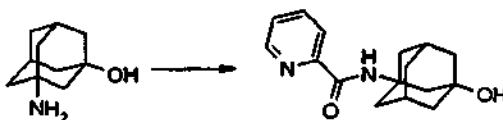
Etapla 6: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico



A un matraz de fondo redondo se añadieron ácido 3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (10,0 g, 33,3 mmol) y tolueno (100 ml). Se añadió trietilamina (5,6 ml, 40 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó durante unos minutos antes de que se disolvieran la mayoría de los sólidos. A continuación se añadió a la mezcla azida difenilfosfónica (7,9 ml, 37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de adición y se añadió gota a gota a un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un condensador de reflujo que contenía tolueno (70 ml) calentado a 90 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 90 °C durante dos horas más, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a continuación lentamente a un matraz que contiene ácido clorhídrico acuoso 6,0 N (55 ml, 330 mmol) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla trifásica se transfirió a un embudo de decantación y se descartó la fase de tolueno. La fase acuosa ácida se trató a continuación lentamente con carbonato sódico sólido hasta que se obtuvo un pH de 10. La fase acuosa se transfirió a un embudo de decantación de 500 ml y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8,38 g (93 %) del compuesto del título, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico, en forma de una espuma pegajosa. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55-8,50 (m, 1H), 8,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,84 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,6, 4,7, 1,3 Hz, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 6H), 1,71-1,51 (m, 6H). ESI-MS m/z: 272 (M+H)⁺.

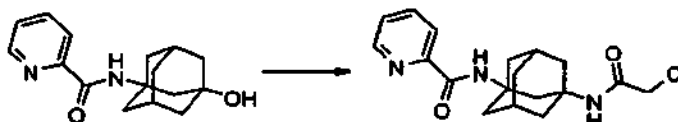
El Producto intermedio 2 también se preparó a través del proceso del **Esquema 6**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

Etapla 1: (3-Hidroxi-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico



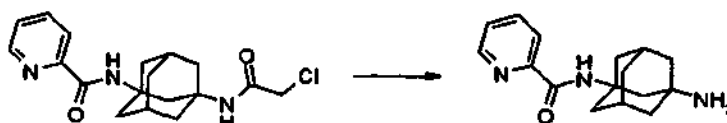
A un vial de 40 ml se añadieron ácido picolínico (0,68 g, 5,5 mmol), DMF (15 ml), trietilamina (0,90 ml, 6,4 mmol) y hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HBTU, 2,3 g, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 minutos para tener una solución transparente. Se añadió 3-amino-adamantanol (0,84 g, 5,0 mmol; AK Scientific, 897-4G Independence Ave., Mountain View, CA 94043) a la solución anterior y se agitó a ta durante 2 horas. Se retiró la DMF en Genevac y el residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con NaOH acuoso 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,32 g (97 %) del compuesto del título en bruto, (3-hidroxi-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico, en forma de un aceite, que se volvió un sólido incoloro después de un periodo de reposo a temperatura ambiente. LC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20-85 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® ODS-3, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 μm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 0,79 min; pureza (UV₂₅₄): 100 %; ESI-MS m/z: 273 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 2: [3-(2-Cloro-acetilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico



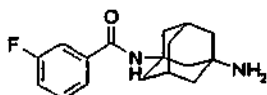
Se enfrió cloroacetnitrilo (2,0 ml, 32 mmol) a 0 °C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (1,0 ml, 19 mmol) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió (3-hidroxi-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico (0,42 g, 1,56 mmol, de la etapa 1) en una porción y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La solución espesa se vertió en hielo-agua (10 ml). Se añadió DCM (10 ml). Mientras que la mezcla se enfriaba con un baño de hielo, el pH de la fase acuosa (superior) se ajustó a 10-13 con NaOH ac. 10 N. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,53 g (96,9 %) del compuesto del título en bruto, [3-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico, en forma de un aceite, que se volvió un sólido incoloro después de un periodo de reposo a temperatura ambiente. LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20-85 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® ODS, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 1,08 min; pureza (UV₂₅₄): 100 %; ESI-MS m/z: 348 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico



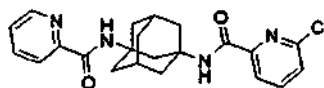
A un vial de 40 ml que contiene [3-(2-cloro-acetilamino) adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico (1,69 g, 4,85 mmol, de la etapa 2) y tiourea (0,56 g, 7,4 mmol), se añadieron etanol (20,0 ml), y ácido acético (4,0 ml). La mezcla se agitó a 78 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua (100 ml), y el pH de la solución se ajustó a 10-13 usando NaOH ac. 10 N. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,35 g (95,4 %) del compuesto del título en bruto, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico, en forma de un aceite, que se volvió un sólido incoloro después de un periodo de reposo a temperatura ambiente. LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 10-85 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 0,63 min; pureza (UV₂₅₄): 93 %; ESI-MS m/z: 272 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa, amidación, sin purificación adicional.

Producto intermedio 3: N-(3-Amino-adamantan-1-il)-3-fluoro-benzamida



Usando los mismos procedimientos que en la síntesis del Producto intermedio 2, se preparó el Producto intermedio 3 a una escala de reacción de 4,33 mmol, y se obtuvieron 1,26 g (95,6 %) del producto en bruto. LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 10-85 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 0,70 min; pureza (UV₂₅₄): 95 %. ESI-MS m/z: 289 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 4: {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico

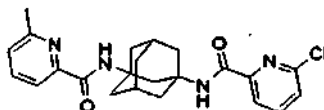


El Producto intermedio 4 se preparó a partir del Producto intermedio 2 a través del proceso del Esquema 10, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A un vial de 40 ml se añadieron ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (0,79 g, 5,0 mmol), DMF (15 ml), trietilamina (0,90 ml, 6,4 mmol) y hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,3 g, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió a la solución (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico (Producto intermedio 2, 1,38 g, 4,73 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró la DMF en Genevac. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con NaOH ac. 1 N (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,85 g (95,2 %) del compuesto del título en bruto, {3-

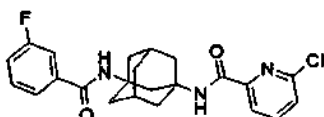
[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico. LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 1,17 min; pureza (UV₂₅₄): 100 %. ESI-MS m/z: 411 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 5: {3-[(6-Metilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico



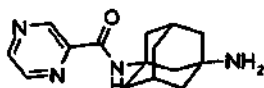
De forma similar al Producto intermedio 4, se preparó el Producto intermedio 5 a partir del Producto intermedio 1 (2,00 g, 7,01 mmol). Después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice, se obtuvo el Producto intermedio 5 (1,94 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84-7,69 (m, 3H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (d, 1H), 2,60-2,55 (m, 5H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,31-2,12 (m, 8H), 1,76-1,70 (m, 2H). ESI-MS m/z: 425,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 6: [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico



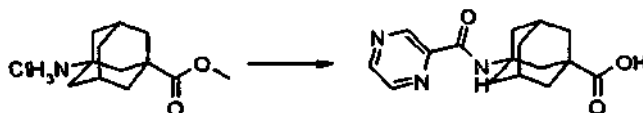
De forma similar al Producto intermedio 4, se preparó el Producto intermedio 6 a partir del Producto intermedio 3 a una escala de reacción de 4,6 mmol. Se obtuvo el producto en bruto (1,99 g, 97 %). LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 1,21 min; pureza (UV₂₅₄): 100 %. ESI-MS m/z: 428 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 7: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico



El Producto intermedio 7 se sintetizó a través del proceso del **Esquema 5** a partir del compuesto 4, citado anteriormente, como sigue a continuación:

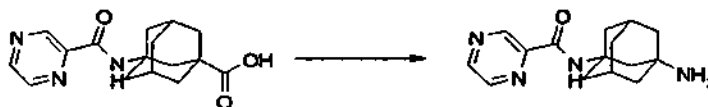
Etapas 1: Ácido 3-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico



A un matraz de fondo redondo se añadieron hidrócloro de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico (7,00 g, 28,5 mmol), ácido 2-pirazinacarboxílico (3,71 g, 29,9 mmol) y cloruro de metileno (200 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se trató con PyBOP® (15,6 g, 29,9 mmol) seguido de trietilamina (9,9 ml, 71 mmol), y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió a la reacción bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante unos minutos, y a continuación se transfirió a un embudo de decantación de 1 l. La mezcla se extrajo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A continuación se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (200 ml) y se añadió agua (200 ml). Se añadió a la mezcla bifásica monohidrato de hidróxido de litio (5,38 g, 128 mmol), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 22 horas. Se retiró la mayor parte de los componentes volátiles a presión reducida y la solución acuosa resultante se transfirió a un embudo de decantación de 500 ml y se lavó con cloruro de metileno (3 x 150 ml). La fase acuosa se diluyó con agua (200 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente 3-4 por adición de monohidrato de ácido cítrico sólido. Apareció

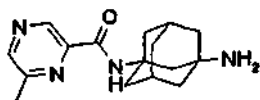
un precipitado voluminoso de color blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 50 °C para proporcionar 8,11 g (95 %) del compuesto del título, ácido 3-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,14-10,07 (s a, 1H), 9,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,23-2,08 (m, 4H), 2,00-1,86 (m, 4H), 1,81-1,64 (m, 2H). ESI-MS m/z: 301,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico



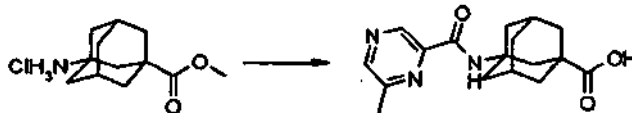
Usando el mismo procedimiento que el que se ha usado para preparar el Producto intermedio 2 en la etapa 6, a partir de ácido 3-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (4,00 g, 13,3 mmol), la transposición de Curtius proporcionó 3,56 g (99 %) del compuesto del título, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 6H), 1,71-1,51 (m, 6H) (Observación: el -NH₂ está oculto entre 2,52-1,78 ppm). ESI-MS m/z: 273,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 8: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



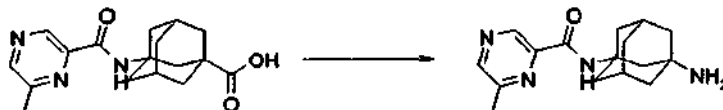
El Producto intermedio 8 se sintetizó a través del proceso del Esquema 5 a partir del compuesto 4, citado anteriormente, como sigue a continuación:

Etapa 1: Ácido 3-[(6-metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico



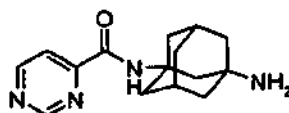
Usando el mismo procedimiento que se ha usado para preparar el Producto intermedio 7 en la etapa 1, a partir de hidrocloreto de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico (7,00 g, 28,5 mmol) y ácido 6-metilpirazina-2-carboxílico (4,13 g, 29,9 mmol, RihaChem, Kostalov, República Checa), la reacción de acoplamiento con PyBOP[®], seguida de la hidrólisis básica del grupo éster de metilo, proporcionó 8,01 g (89 %) del compuesto del título, ácido 3-[(6-metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,03-10,32 (s a, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H). ESI-MS m/z: 316,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida de ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



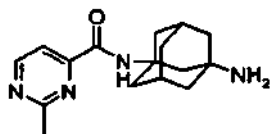
Usando el mismo procedimiento que se ha usado para preparar el Producto intermedio 2 en la etapa 6, a partir de ácido 3-[(6-metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantano-1-carboxílico (3,00 g, 9,51 mmol), la transposición de Curtius proporcionó 2,65 g (97 %) del compuesto del título, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 6H), 1,70-1,52 (m, 6H) (Observación: el -NH₂ está oculto entre 2,41-1,29 ppm). ESI-MS m/z: 287,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 9: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico



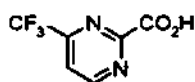
Usando los mismos procedimientos que en la síntesis del Producto intermedio 7, se preparó el Producto intermedio 9 a una escala de reacción de 16,8 mmol a partir de hidrocloreto de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico y ácido pirimidina-4-carboxílico (Ark Pharm Inc., Libertyville, IL, EE. UU.), y se obtuvieron 4,00 g (88 %) de producto en bruto. LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20-85 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® ODS, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences)): Tiempo de retención: 0,24 min; pureza (UV₂₅₄): 95 %. ESI-MS m/z: 273 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 10: (3-Amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico



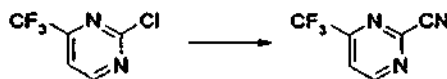
Usando los mismos procedimientos que en la síntesis del Producto intermedio 7, se preparó el Producto intermedio 10 a una escala de reacción de 15,8 mmol a partir de hidrocloreto de éster de metilo del ácido 3-amino-adamantano-1-carboxílico y ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico (Ark Pharm Inc.), y se obtuvieron 4,6 g (100 %) de producto bruto. LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 20-85 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® ODS, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences)): Tiempo de retención: 0,30 min; pureza (UV₂₅₄): 82 %. ESI-MS m/z: 287 (M+H)⁺. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 11: Ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico



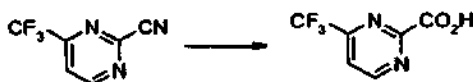
El Producto intermedio 11 se preparó a través del proceso del **Esquema 11**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

Etapas 1: 4-Trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo

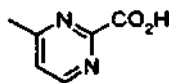
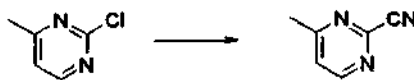


A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (5,00 g, 27,4 mmol) en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadió cianuro sódico (1,68 g, 34,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación de 100 ml y se extrajo con etil éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 4-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo, en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

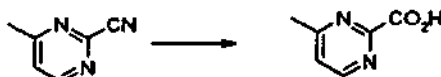
Etapas 2: Ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico



El 4-trifluorometil-pirimidina-2-carbonitrilo en bruto de la Etapa 1 se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en agua (6 M, 20,0 ml) y se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. A continuación se añadió tolueno (20 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Este proceso se repitió con 1,4-dioxano y etil éter, y a continuación los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,80 g (82,1 %) del compuesto del título, ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico, en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Producto intermedio 12: Ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico**Etapla 1: 4-Metil-pirimidina-2-carbonitrilo**

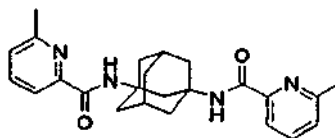
- 5 A una solución de 2-cloro-4-metilpirimidina (3,00 g, 23,3 mmol; 3B Pharmachem International, China) en etil éter (24 ml) se añadió una solución de cianuro sódico (2,86 g, 58,3 mmol) en una solución de trimetilamina (1:3, trimetilamina:agua, 24,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase acuosa se extrajo con etil éter (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 4-metil-pirimidina-2-carbonitrilo (1,80 g; 64,8 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Etapla 2: Ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico

- 15 Una solución de 4-metil-pirimidina-2-carbonitrilo (500 mg, 4,20 mmol) e hidróxido sódico (504 mg, 12,6 mmol) en agua (12,5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH ~ 2 con ácido cítrico y se extrajo con CHCl₃:i-PrOH (3:1, 2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,294 g del compuesto del título, ácido 4-metil-2-pirimidinacarbóxico (51 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

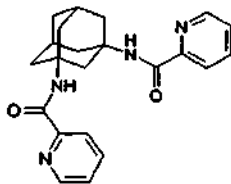
3. Preparación de compuestos de la invención

A menos que se especifique lo contrario, los reactivos que se usaron en la preparación de los compuestos, incluyendo los productos intermedios, de la presente invención se adquirieron en Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, MO, EE. UU.).

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

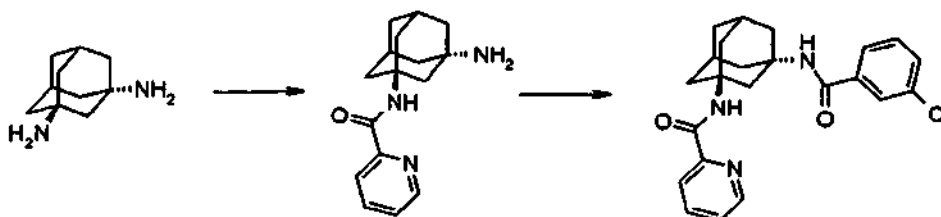
El Ejemplo 1 se preparó a través del proceso del **Esquema 1**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

- A un vial que contiene ácido 6-metilpicolínico (40 mg, 0,3 mmol), cloruro de metileno (10 ml) y N,N-diisopropiletilamina (60 mg, 0,5 mmol), se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (60 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió sal de hidrocloreto de adamantano-1,3-diamina (20 mg, 0,1 mmol; Zerenex™ Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido) y se dejó que transcurriera la reacción durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 %, en 3,9 min con un tiempo de ciclo de 5 min. Se usó un gradiente suave de 28-58 % de acetonitrilo entre 0,75-3,5 min para separar las impurezas de elución cercana. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 μm) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 80 %) en forma de un aceite de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s a, 2H), 7,96 (d, J = 7,76 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 10H). 1,75-1,71 (m, 2H). ESI-MS m/z: 405,0 (M+H)⁺.

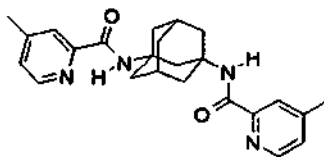
Ejemplo 2: *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(2-piridinacarboxamida)

El Ejemplo 2 se preparó a través del proceso del **Esquema 1**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

- En un vial que contiene adamantano-1,3-diamina (50 mg, 0,3 mmol; Zerenex™ Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido) y cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (200 mg, 2 mmol; Alfa Aesar®, Ward Hill, MA, EE. UU.). Se añadió a la reacción cloruro de piridina-2-carbonilo (60 mg, 0,4 mmol; TCI America, Wellesley Hills, MA, EE. UU.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-95 %, en 3,9 min con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite pardusco. (58 mg, 50 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, *J* = 4,86 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 7,85 Hz, 2H), 8,03 (s, a, 2H), 7,83 (d, *J* = 7,70 Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 2,58 (s, a, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 8H), 1,76-1,71 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 377,0 (M+H)⁺.
- De forma análoga al Ejemplo 2, se prepararon los Ejemplos 3-5 de la Tabla 1 (posterior) a partir de cloruros de aril o heteroaril carbonilo disponibles en el mercado a escalas de reacción de 0,1 a 0,3 mmol.

Ejemplo 6: [3-(3-Cloro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico

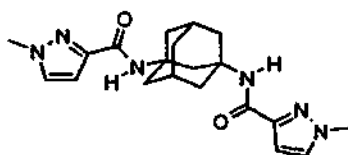
- El Ejemplo 6 se preparó a través del proceso de los **Esquemas 4 y 3**, citado anteriormente, como sigue a continuación:
- A un vial que contiene adamantano-1,3-diamina (50 mg, 0,3 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota NaOH ac. 5 M (0,6 ml, 3 mmol). Con agitación vigorosa, se añadió hidrócloruro de cloruro de picolinilo (50 mg, 0,3 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se retomó en 5 ml de DCM (diclorometano). Se añadió a la suspensión DEEA (*N,N*-diisopropiletilamina) (160 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 3-cloro-benzoilo (79 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 %, en 3,9 min con un tiempo de ciclo de 5 min. Se usó un gradiente suave de 35-65 % de acetonitrilo entre 0,75-3,5 min para separar las impurezas de elución cercana. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 22 %) en forma de un aceite de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, *J* = 4,75 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,84 Hz, 1H), 8,03 (s, a, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 1,82 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 3H), 5,87 (s, a, 1H), 2,56 (s, a, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 8H), 1,76-1,69 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 410,0 (M+H)⁺.
- De forma análoga al Ejemplo 6, se prepararon los Ejemplos 7-10 de la Tabla 1 (posterior) a partir de cloruros de aril o heteroaril carbonilo disponibles en el mercado a una escala de reacción de 0,3 mmol.

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

El Ejemplo 11 se sintetizó a través del proceso del **Esquema 1**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A un vial que contiene ácido 4-metil-piridina-2-carboxílico (30 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (97 mg, 0,22 mmol), y DEEA (40 mg, 0,3 mmol; Alfa Aesar, Ward Hill, MA, EE. UU.), seguido de adamantano-1,3-diamina (20 mg, 0,1 mmol en 1 ml de THF; Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido). Después de agitar durante 16 h a ta, la mezcla de reacción se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de cromatografía líquida en fase inversa/espectrometría de masas (RP-HPLC/MS) (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-95 %, en 3,7 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 18 mg (40 %) del compuesto del título, *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(4-metil-piridina-2-carboxamida), en forma de un aceite de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,02 (s, a, 2H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 8H), 1,74-1,70 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 405,0 (M+H)⁺.

De forma análoga al Ejemplo 11, se prepararon los Ejemplos 12-16 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácidos aril o heteroaril carboxílicos disponibles en el mercado en escalas de reacción de 0,1 a 0,3 mmol.

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

El Ejemplo 17 se sintetizó a partir de un cloruro de heteroaril carbonilo a través del proceso del **Esquema 1**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A una solución de adamantano-1,3-diamina (20 mg, 0,1 mmol; Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido) en THF (4 ml), se añadió cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (40 mg, 0,3 mmol) y DIEA (40 mg, 0,3 mmol). Después de agitar durante 16 h a ta, la mezcla de reacción se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación de RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 18-95 %, en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 19 mg (50 %) del compuesto del título, *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida), en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,74-6,71 (m, 4H), 3,89 (s, 6H), 2,49 (s, a, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 8H), 1,72-1,64 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 383,1 (M+H)⁺.

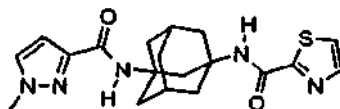
Ejemplo 18: {3-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico

El Ejemplo 18 se sintetizó a través del proceso del **Esquema 2** usando ácidos carboxílicos disponibles en el mercado, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A una solución de adamantano-1,3-diamina (20 mg, 0,1 mmol; Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido) en DCM (2 ml) se añadieron DIEA (26 mg, 0,15 mmol), ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (14 mg, 0,11 mmol), ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico (15 mg, 0,11 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (110 mg, 0,20 mmol). Después de agitar durante 3 horas a ta, la mezcla de reacción se

repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 %, en 3,4 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se usó un gradiente suave de 25-50 % de acetonitrilo entre 0,75-3,3 min para separar las impurezas de elución cercana. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 15 mg (37 %) del compuesto del título, {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico, en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (s, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 7,67 (s, a, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, a, 2H), 2,37-2,09 (m, 10H), 1,73-1,68 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 395,0 (M+H)⁺.

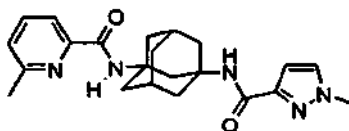
Ejemplo 19: {3-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido tiazol-2-carboxílico



El Ejemplo 19 se sintetizó a través del proceso del **Esquema 2** usando cloruros de ácido carboxílico disponibles en el mercado, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A una solución de adamantano-1,3-diamina (17 mg, 0,1 mmol, Zerenex Molecular Ltd., Greater Manchester, Reino Unido) en DCM (2 ml) se añadieron DIEA (20 mg, 0,15 mmol), cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (16 mg, 0,11 mmol; Maybridge Chemical Co., Cornwall, Reino Unido) y cloruro de tiazol-2-carbonilo (16 mg, 0,11 mmol; Maybridge Chemical Co., Cornwall, Reino Unido). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 %, en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Se usó un gradiente suave de 27-53 % de acetonitrilo entre 0,75-3,3 min para separar las impurezas de elución cercana. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 15 mg (38 %) del compuesto del título, {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido tiazol-2-carboxílico, en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 8H), 1,71-1,67 (m, 2H), ESI-MS *m/z*: 386,0 (M+H)⁺.

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



El Ejemplo 20 se sintetizó a partir del Producto intermedio 1 a través del proceso del **Esquema 3**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A una solución de (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico (Producto intermedio 1, 20 mg, 0,07 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron DIEA (30 mg, 0,2 mmol) y cloruro de 1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo (20 mg, 0,1 mmol, Maybridge Chemical Co., Cornwall, Reino Unido). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 %, en 3,9 minutos con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 10 mg (30 %) del compuesto del título, {3-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, a, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,35-2,08 (m, 10H), 1,72-1,69 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 394,1 (M+H)⁺.

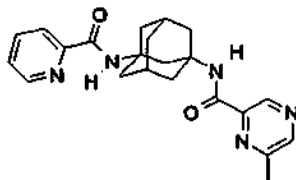
De forma análoga al Ejemplo 20, se prepararon los Ejemplos 21-57 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácidos aril, heteroaril o alifático carboxílicos, o cloruros de aril, heteroaril o alifático carbonilo, disponibles en el mercado, en escalas de reacción de 0,05-7,0 mmol.

De forma análoga al Ejemplo 20, se prepararon los Ejemplos 114-130, 132-139 y 142 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácidos aril, heteroaril o alifático carboxílicos, o cloruros de aril, heteroaril o alifático carbonilo, disponibles en

el mercado.

De forma análoga al Ejemplo 20, se prepararon los Ejemplos 131 y 141 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 11) y ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 12).

5 **Ejemplo 58: {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico**



El Ejemplo 58 se sintetizó a partir del Producto intermedio 2 a través del proceso del **Esquema 3**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

10 A un matraz de fondo redondo se añadieron (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico (3,10 g, 11,0 mmol, Producto intermedio 2), ácido 6-metilpirazina-2-carboxílico (1,83 g, 13,3 mmol; RihaChem, Kostalov, República Checa) y cloruro de metileno (120 ml). A continuación se añadió a la solución PyBOP® (6,90 g, 13,3 mmol) seguido de trietilamina (3,85 ml, 27,6 mmol) y la reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se transfirió a un embudo de decantación de 500 ml con cloruro de metileno (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml), y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se
15 extrajo de nuevo con cloruro de metileno (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 27-95 %, en 3,5 min con un gradiente suave de 30-60 % entre 0,75-3,4 min y un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 38 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón). Temperatura de la fase móvil y la columna: 50 °C). A continuación se concentraron las fracciones a presión reducida para retirar la mayor parte del acetonitrilo, la fase acuosa resultante se hizo básica con carbonato sódico sólido (pH > 10) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,21 g (74 %) del compuesto del título, {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida de ácido 6-metil-pirazina-2-
20 carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54-8,50 (m, 1H), 8,17 (dt, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,85 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 2,61-2,57 (m, 5H), 2,40-2,28 (m, 4H), 2,27-2,19 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 2H). ESI-MS m/z: 392,0 (M+H)⁺.

30 De forma análoga al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 59-92 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácidos aril, heteroaril o alifático carboxílicos, o cloruros de aril, heteroaril o alifático carbonilo, disponibles en el mercado, a escalas de reacción de 0,05-0,5 mmol.

De forma análoga al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 105-111 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácidos aril, heteroaril o alifático carboxílicos, o cloruros de aril, heteroaril o alifático carbonilo, disponibles en el mercado.

35 De forma análoga al Ejemplo 58, se preparó el Ejemplo 113 de la Tabla 1 (posterior) a partir de ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 11).

De forma similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplo 93-104 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 3, N-(3-amino-adamantan-1-il)-3-fluoro-benzamida, y ácidos heteroaril carboxílicos disponibles en el mercado a escalas de reacción de 0,05-0,5 mmol.

40 De forma similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 182 y 184 a partir del Producto intermedio 3, N-(3-amino-adamantan-1-il)-3-fluoro-benzamida, y ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 12) y ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 11), respectivamente.

De forma similar al Ejemplo 58, se preparó el Ejemplo 183 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 3, N-(3-amino-adamantan-1-il)-3-fluoro-benzamida, y un ácido heteroaril carboxílico disponible el mercado.

45 De forma similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 145-179 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 8, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico, y ácidos aril o heteroaril carboxílicos disponibles en el mercado, mientras que el Ejemplo 181 de la Tabla 1 (posterior) se preparó a partir del Producto intermedio 8 y ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 11).

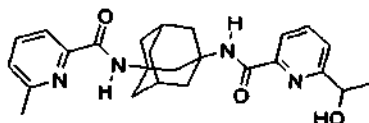
De forma similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 185-188 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 7, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico, y ácidos heteroaril carboxílicos

disponibles en el mercado; y se preparó el Ejemplo 189 a partir del Producto intermedio 7 y ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 12).

De forma similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 191-193 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 10, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico, y ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico disponible en el mercado (Beta Pharm, Inc., New Haven, CT, EE. UU.), ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 11) o ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 12).

De forma similar al Ejemplo 58, se prepararon los Ejemplos 194-196 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 9, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico, y ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 12), ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico disponible en el mercado o ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico (Producto intermedio 11).

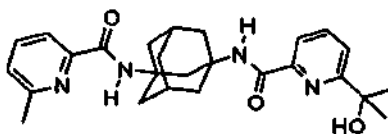
Ejemplo 143: {3-[(6-(1-Hidroxi-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico



El Ejemplo 143 de la Tabla 1 (posterior) se reportó a partir del Ejemplo 142 a través de reducción con NaBH₄, citado anteriormente, como sigue a continuación:

En un vial que contiene {3-[(6-acetil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol, Ejemplo 142) en MeOH (2 ml) se añadió borohidruro sódico (6 mg, 0,17 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 25-95 %, en 3,6 min con un gradiente suave de 33-63 % de acetonitrilo entre 0,75-3,3 min y un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 48 mM. Columna: Inertsil® C 18, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm) para proporcionar 45 mg (90 %) del compuesto del título, {3-[(6-(1-hidroxi-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07-8,00 (m, 2H), 7,90- (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (s, a, 1H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8, Hz 1H), 7,20-7,06 (m, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 2,50 (s, a, 5H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 8H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 3H). ESI-MS m/z: 435,0 (M+H)⁺.

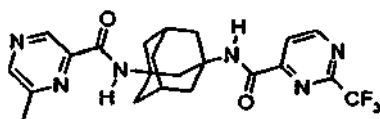
Ejemplo 144: (3-[(6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico



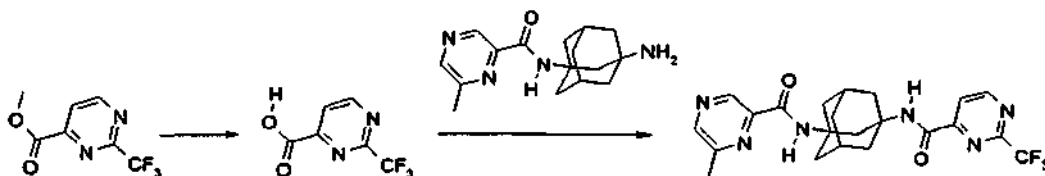
El Ejemplo 144 de la Tabla 1 (posterior) se preparó a partir del Ejemplo 142 a través de una reacción de Grignard, citado anteriormente, como sigue a continuación:

En un vial que contiene {3-[(6-acetil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico (35 mg, 0,08 mmol, Ejemplo 142) en THF (2 ml) se añadió metil litio 1 M (0,4 ml) a -40 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría, se concentró y se repartió en diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 28-95 %, en 3,6 min con un gradiente suave de 33-60 % de acetonitrilo entre 0,75-3,4 min y un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 48 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm) para proporcionar 25 mg (69 %) del compuesto del título, (3-[(6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10-8,06 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 5H), 2,39-2,13 (m, 10H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,59 (s, 6H). ESI-MS m/z: 449,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 180: {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico



El Ejemplo 180 de la Tabla 1 (posterior) se preparó a través del proceso del **Esquema 3** a partir del Producto intermedio 8 y ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico, que se preparó a partir del correspondiente éster, citado anteriormente, como sigue a continuación:



A un vial de microondas se añadieron éster de metilo del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico (110 mg, 0,52 mmol, CNH Tech, MA), THF (2 ml), e hidróxido de litio (18 mg, 0,75 mmol) en 200 μ L de agua. La mezcla se calentó en un horno microondas durante 5 min a 100 $^{\circ}$ C, y a continuación se concentró hasta sequedad a presión reducida. Al residuo se añadieron el Producto intermedio 8, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol), THF (5 ml), DIEA (90 mg, 0,7 mmol) y TBTU (140 mg, 0,42 mmol, AKSCI, CA). Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró y se repartió en DCM y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El producto en bruto se purificó en un sistema RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-95 %, en 3,6 min con un tiempo de ciclo de 5 min. con un gradiente suave de 40-68 % de acetonitrilo entre 0,75-3,4 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 48 mM. Columna: Inertsil[®] C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 μ m) para obtener 60 mg (40 %) del compuesto del título, (3-[(6-metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 2,6 (s, a, 5H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 8H), 1,77-1,73 (m, 2H). ESI-MS *m/z*: 460,9 (M+H)⁺.

De forma similar al Ejemplo 180, se prepararon los Ejemplos 112, 140 y 190 de la Tabla 1 (posterior) a partir del Producto intermedio 2, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico, el Producto intermedio 1, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico, y el Producto intermedio 7, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico, respectivamente.

Tabla 1

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
1		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(6-metil-piridina-2-carboxamida)
2		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(2-piridinacarboxamida)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
3	A central 1,3-adamantane core with two amide groups attached at the 1 and 3 positions. Each amide group is linked to a benzene ring with a chlorine atom at the 3-position.	<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-cloro-benzamida)
4	A central 1,3-adamantane core with two amide groups attached at the 1 and 3 positions. Each amide group is linked to a pyridine ring at the 4-position.	<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(4-piridinacarboxamida)
5	A central 1,3-adamantane core with two amide groups attached at the 1 and 3 positions. Each amide group is linked to a benzene ring with a cyano group at the 3-position.	<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-ciano-benzamida)
6	A 1,3-adamantane core with an amide group at position 1 and a benzoilamino group at position 3. The benzoilamino group is linked to a benzene ring with a chlorine atom at the 3-position.	[3-(3-Chloro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
7	A 1,3-adamantane core with an amide group at position 1 and a benzoilamino group at position 3. The benzoilamino group is linked to a benzene ring with a cyano group at the 3-position.	[3-(3-Ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
8	A 1,3-adamantane core with an amide group at position 1 and a complex group at position 3. The complex group consists of a 1-methyl-5-thienyl-1H-pyrazol-3-carbonyl group linked to an amino group.	{3-[(1-Metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
9	A 1,3-adamantane core with an amide group at position 1 and a complex group at position 3. The complex group consists of a 5-furyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonyl group linked to an amino group.	{3-[(5-Furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
10	A 1,3-adamantane core with an amide group at position 1 and a complex group at position 3. The complex group consists of a 2-methyl-2H-indazol-3-carbonyl group linked to an amino group.	{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
11		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(4-metil-piridina-2-carboxamida)
12		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(quinolina-2-carboxamida)
13		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(quinoxalina-2-carboxamida)
14		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(tiofeno-2-carboxamida)
15		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-fluorobenzamida)
16		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(3-metilbenzamida)
17		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida)
18		{3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico

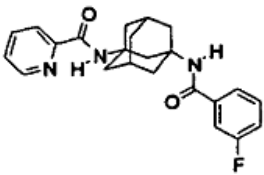
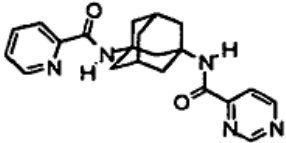
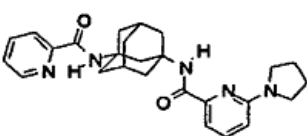
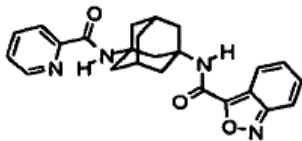
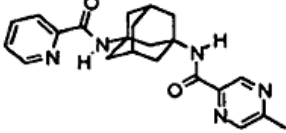
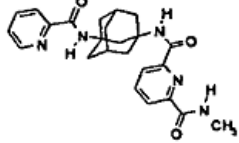
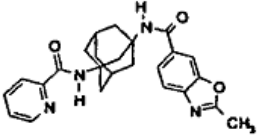
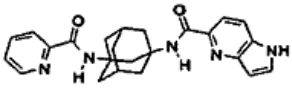
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
19		{3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido tiazol-2-carboxílico
20		{3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
21		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
22		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico
23		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico
24		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridazina-3-carboxílico
25		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cianometil-piridina-2-carboxílico
26		{3-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
27		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico
28		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-piridina-2-carboxílico
29		{3-[(2-Metil-oxazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
30		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
31		{3-[(Isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
32		[3-(3-Ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
33		{3-[(Benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
34		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
35		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico
36		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzotiazol-2-carboxílico
37		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico
38		{3-[(2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxina-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
39		{3-[(5-Metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
40		{3-[(Tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
41		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico
42		{3-[(1-Etil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
43		[3-(3-Metoxi-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
44		[3-(3-Pirimidin-2-il-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
45		[3-(3-Clorometil-benzoylamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
46		[3-(Ciclobutanocarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
47		{3-[(3,3-Difluoro-ciclobutanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
48		{3-[(2-Metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
49		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico
50		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-imidazo(1,2-a)piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
51		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico
52		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
53		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico
54		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
55		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
56		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
57		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico
58		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
59		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
60		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico
61		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-pirrolidin-1-il-piridina-2-carboxílico
62		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico
63		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico
64		2-Metilamida 6-({3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida) del ácido piridina-2,6-dicarboxílico
65		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-6-carboxílico
66		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-5-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
67		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
68		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico
69		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 1-metil-1H-indol-5-carboxílico
70		Éster de terc-butilo del ácido 6-{3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il-carbamoyl}-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico
71		(3-Benzoilamino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico
72		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
73		{3-[(5-Metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
74		{3-[(Tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
75		{3-[(Tiofeno-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
76		{3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
77		{3-[(Isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
78		{3-[(3-Metil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
79		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico
80		[3-(3-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
81		[3-(4-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
82		[3-(Ciclobutanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
83		{3-[(2,2-Difluoro-ciclopropanocarbonyl)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
84		[3-(Ciclohexanocarbonyl-amino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
85		[3-(Ciclopentanocarbonyl-amino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
86		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
87		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico
88		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
89		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico
90		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
91		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
92		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
93		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico
94		[3-(3-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico
95		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico
96		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
97		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico
98		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
99		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico
100		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
101		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico
102		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
103		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
104		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico
105		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico
106		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2,6-dimetil-pirimidina-4-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
107		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico
108		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-fluoro-piridina-2-carboxílico
109		{3-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
110		{3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
111		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico
112		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico
113		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico
114		[3-(3-Dimetilamino-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
115		{3-[(Piridina-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
116		{3-[(Piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
117		{3-[(6-Aminopiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
118		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2,6-dimetil-pirimidina-4-carboxílico
119		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico
120		{3-[(Tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
121		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico
122		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzoxazol-5-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
123		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico
124		{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
125		{3-[(4-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
126		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4,6-dimetil-piridina-2-carboxílico
127		{3-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
128		{3-[(4-Metoxipiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
129		{3-[(3-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
130		{3-[(5-Metilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
131		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico
132		{3-[(4-Hidroxipiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
133		2-Amida 6-({3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida) del ácido piridina-2,6-dicarboxílico
134		{3-[(6-Hidroximetilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
135		{3-[(6-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
136		{3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
137		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico
138		{3-[(4-Bromopiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
139		Éster de metilo del ácido 6-{3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-ilcarbamoyl}-piridina-2-carboxílico
140		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico
141		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico
142		{3-[(6-Acetilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
143		{3-[(6-(1-Hidroxi-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
144		{3-[(6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
145		<i>N,N'</i> -(1,3-adamantilen)bis(6-metil-pirazina-2-carboxamida)
146		[3-(3-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
147		[3-(3-Etoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
148		[3-(2,5-Difluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
149		[3-(3-Cloro-4-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
150		[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
151		{3-[(6-Metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
152		[3-(3-Cloro-2-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
153		{3-[(4-Metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
154		{3-[(2-Metoxi-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

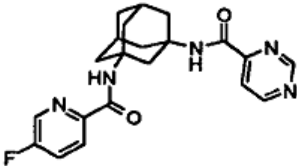
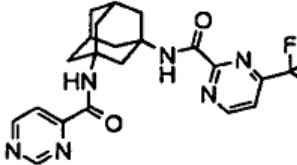
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
155		{3-[(2-Etoxi-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
156		{3-[(2-Metil-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
157		{3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
158		[3-(3-Fluoro-5-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
159		[3-(4-Fluoro-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
160		{3-[(2-Fluoro-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
161		[3-(5-Cloro-2-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
162		[3-(3-Difluorometoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
163		[3-(3-Chloro-5-fluorobenzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
164		{3-[(6-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
165		{3-[(5-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
166		[3-(4-Fluoro-3-metilbenzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
167		[3-(2-Fluoro-3-metoxibenzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
168		{3-[(3-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
169		[3-(2-Fluoro-5 trifluorometilbenzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
170		{3-[(5-Cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

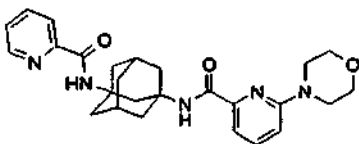
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
171		{3-[(4-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
172		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico
173		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico
174		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico
175		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzoxazol-5-carboxílico
176		{3-[(4-Bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
177		[3-(4-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
178		{3-[(2-Bromo-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
179		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
180		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico
181		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico
182		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico
183		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico
184		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico
185		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico
186		{3-[(2-Bromo-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
187		{3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico
188		{3-[(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico
189		{3-[(Pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico
190		{3-[(Pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico
191		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico
192		{3-[(2-Metil-pirimidina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico
193		{3-[(4-Metil-pirimidina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico
194		{3-[(Pirimidina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
195		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico
196		{3-[(Pirimidina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico

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



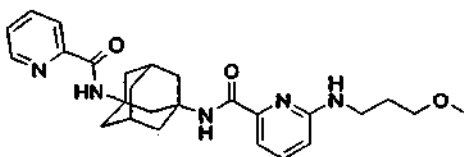
- 5 El Ejemplo 197 de la Tabla 2 (posterior) se sintetizó a partir del Producto intermedio 4 a través del proceso del **Esquema 7**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A un vial de microondas se añadieron un agitador, {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico (Producto intermedio 4, 20 mg, 0,05 mmol), DMA (1,0 ml), morfolina (0,05 ml) y carbonato de cesio (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C con irradiación de microondas durante 15 minutos.

- 10 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en un sistema de evaporación de disolvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac Inc., citado anteriormente). El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se lavó con NaOH ac. 1 N (2 ml) y agua (2 x 2 ml). Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó en un sistema de purificación RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 1,3 mg del compuesto del título, {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico. Se hizo un control de calidad del producto (QC) mediante LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 1,26 min; pureza (UV₂₅₄): 95 %; ESI-MS m/z: 462,1 (M+H)⁺.

- De forma análoga al Ejemplo 197, se sintetizaron los Ejemplos 198-203 de la Tabla 2 (posterior) a partir del Producto intermedio 4 y aminas disponibles en el mercado a escalas de 0,05-0,3 mmol; se sintetizaron los Ejemplos 204-211 de la Tabla 2 (posterior) a partir del Producto intermedio 5 y aminas disponibles en el mercado a una escala de 0,05 mmol; y se sintetizaron los Ejemplos 212-219 de la Tabla 2 (posterior) a partir del Producto intermedio 6 y aminas disponibles en el mercado a una escala de 0,05 mmol.

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

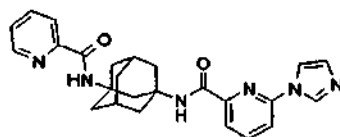


- 30 El Ejemplo 220 de la Tabla 2 (posterior) se sintetizó a partir del Producto intermedio 4 a través del proceso del **Esquema 7**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A un vial de microondas se añadieron un agitador, {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico (Producto intermedio 4, 20 mg, 0,05 mmol), óxido de cobre (II) (20 mg, 0,2 mmol), DMA (1 ml), 3-metoxi-propilamina (0,05 ml) y carbonato de cesio (120 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó a 230 °C con irradiación de microondas durante 30 min. El disolvente se retiró en Genevac. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), y se lavó con NaOH ac. 1 N (2 ml), y agua (2 x 2 ml). Después de retirar el disolvente, el producto en bruto se purificó en un sistema RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)) para proporcionar 3,9 mg del compuesto del título, 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico ácido {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida. Se hizo un control de calidad del producto (QC) mediante LC-MS (Gradiente: acetonitrilo en agua, 30-90 %, en 1,7 minutos con un tiempo de ciclo de 2 min. Caudal: 5,0 ml/min. Aditivo de la fase móvil: formiato de amonio 30 mM. Columna: Inertsil® C8, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3 µm (GL Sciences, Tokio, Japón)): Tiempo de retención: 1,29 min; pureza (UV₂₅₄): 94 %; ESI-MS m/z: 464,6 (M+H)⁺.

De forma análoga al Ejemplo 220, se sintetizaron los Ejemplos 219-230 de la Tabla 2 (posterior) a partir del Producto intermedio 4 y aminas disponibles en el mercado a escalas de 0,05-0,3 mmol; se sintetizaron los Ejemplos 231-240 de la Tabla 2 (posterior) a partir del Producto intermedio 5 y aminas disponibles en el mercado a una escala de 0,05 mmol; y se sintetizaron los Ejemplos 241-252 de la Tabla 2 (posterior) a partir del Producto intermedio 6 y aminas disponibles en el mercado a una escala de 0,05 mmol.

Ejemplo 253: {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico



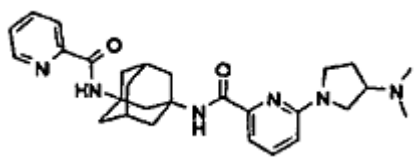
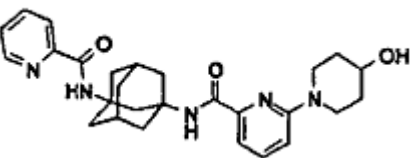
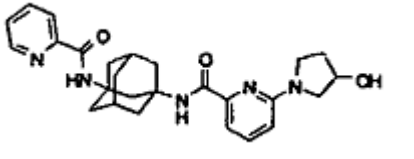
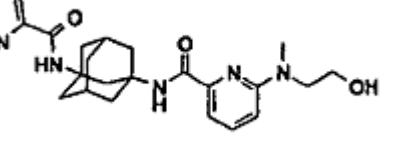
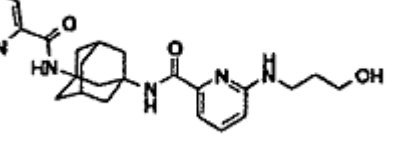
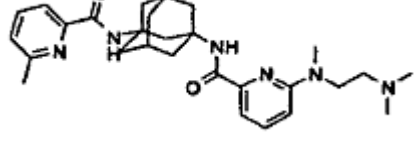
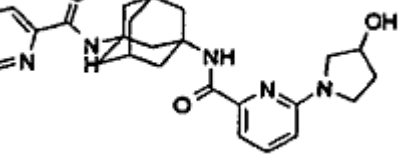
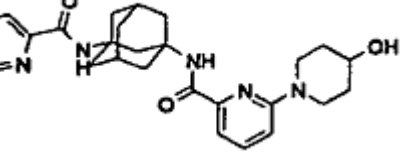
El Ejemplo 253 de la Tabla 2 (posterior) se sintetizó a partir del Producto intermedio 4 a través del proceso del **Esquema 7**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

A un vial de microondas se añadieron un agitador, {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico (Producto intermedio 4, 20 mg, 0,05 mmol), acetoacetato de cobre (II) (20 mg), DMA (1 ml), imidazol (50 mg, 0,73 mmol) y carbonato de cesio (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C con irradiación de microondas durante 15 minutos. El disolvente se retiró en un sistema de evaporación de disolvente de alto rendimiento HT-4X (Genevac, Inc., citado anteriormente). El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se lavó con NaOH ac. 1 N (2 ml), y agua (2 x 2 ml). Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó en un sistema RP-HPLC/MS (Gradiente: acetonitrilo en agua con un tiempo de ciclo de 5 min. Caudal: 100 ml/min. Aditivo de la fase móvil: acetato de amonio 25 mM. Columna: Inertsil® C8, 30 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm (GL Sciences, Tokio, Japón) para proporcionar 4,5 mg del compuesto del título, {3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico. ESI-MS m/z: 443,5 (M+H)⁺.

De forma análoga al Ejemplo 253, se sintetizaron los Ejemplos 254-255 de la Tabla 2 (posterior) a una escala de reacción de 0,05 mmol a partir de los Productos intermedios 5 y 6, respectivamente.

Tabla 2

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
197		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico
198		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
199		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
200		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico
201		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
202		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
203		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico
204		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
205		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
206		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
207		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
208		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-hidroxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico
209		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
210		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico
211		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico
212		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-hidroxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico
213		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
214		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
215		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico
216		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridina-2-carboxílico
217		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
218		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico
219		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
220		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico
221		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
222		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
223		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-acetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico
224		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico
225		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
226		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridina-2-carboxílico
227		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
228		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
229		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
230		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-carbamoiil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
231		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico
232		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico
233		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
234		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-acetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico
235		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico
236		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridina-2-carboxílico
237		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
238		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
239		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
240		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridina-2-carboxílico
241		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico
242		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico
243		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
244		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-acetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico
245		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico
246		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
247		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridina-2-carboxílico
248		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico
249		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
250		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
251		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico
252		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridina-2-carboxílico
253		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico
254		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
255		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico

Los Ejemplos 256 y 257 de la Tabla 3 (posterior) se prepararon a través del **Esquema 3** a partir del Producto intermedio 8 y el ácido 6-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico y el ácido 6-fenil-pirimidina-4-carboxílico disponibles en el mercado, respectivamente, a una escala de 0,05 mmol.

5

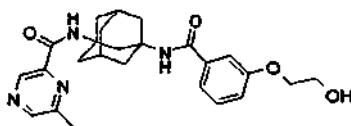
Tabla 3

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
256		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico
257		{3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-fenil-pirimidina-4-carboxílico

4. Compuestos hipotéticos de la intención

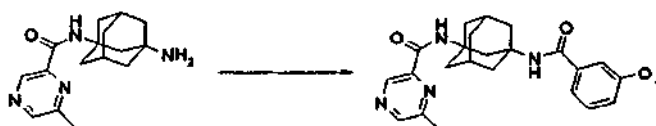
De forma similar al Ejemplo 58, se pueden preparar los Ejemplos 258-279 de la Tabla 4 (posterior) a partir de ácidos aril o heteroaril carboxílicos a través del proceso de los **Esquemas 3 y 5**. Se pueden preparar fácilmente ácidos carboxílicos no disponibles en el mercado, tales como ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico, ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico, ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico, ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico, ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico, y ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico, a partir de cloruros de heteroarilo disponibles en el mercado, tales como 2-cloro-4-metil-pirimidina, 4-cloro-2-metil-pirimidina, 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina, 4-cloro-2-trifluorometil-pirimidina, 2-cloro-6-trifluorometil-pirazina, y 2-cloro-5-trifluorometil-pirazina, a través del proceso del **Esquema 11**, de una manera similar a la síntesis de Producto intermedio 11, ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico, y del Producto intermedio 12, ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico.

Ejemplo 280: {3-[3-(2-Hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



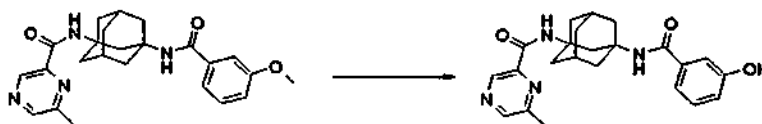
El Ejemplo 280 se puede preparar a través del proceso del **Esquema 9**, citado anteriormente, como sigue a continuación:

Etapas 1: [3-(3-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



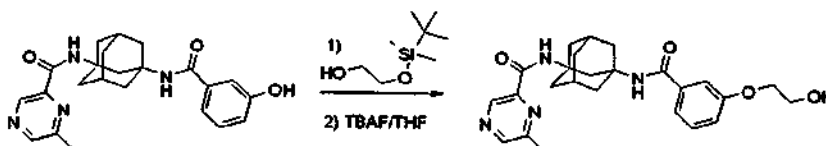
La [3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico se puede preparar a partir de una amidación habitual del ácido 3-metoxibenzoico disponible en el mercado y el Producto intermedio 8, (3-amino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico.

Etapla 2: [3-(3-Hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



La [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico se puede preparar fácilmente por tratamiento de [3-(3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico con BBr_3 en DCM.

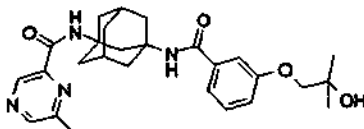
Etapla 3: {3-[3-(2-Hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



La reacción de Mitsunobu habitual de la [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico y 2-(t-butildimetilsiloxi)-etanol, seguido de desprotección del grupo t-butildimetilsiloxi por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) pudo proporcionar el compuesto del título, {3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico.

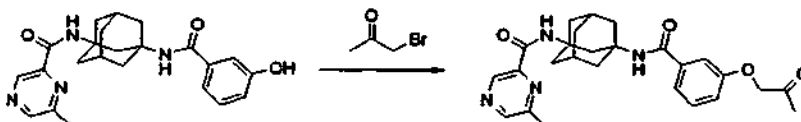
El Ejemplo 281 de la Tabla 4 (posterior) se puede preparar de una manera similar al Ejemplo 280.

Ejemplo 282: {3-[3-(2-Hidroxi-2-metil-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



El Ejemplo 282 se puede preparar a partir de [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico (etapa 2, Ejemplo 280):

Etapla 1: {3-[3-(2-Oxo-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



La alquilación de la [3-(3-hidroxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico (etapa 2, Ejemplo 280) con 1-bromo-propan-2-ona en DMF en condiciones básicas, tales como CS_2CO_3 a 60°C , pudo proporcionar el compuesto del título, {3-[3-(2-oxo-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico.

Etapla 2: {3-[3-(2-Hidroxi-2-metilpropoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico



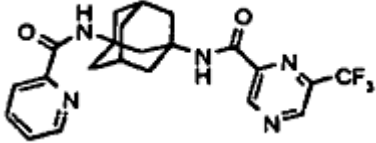
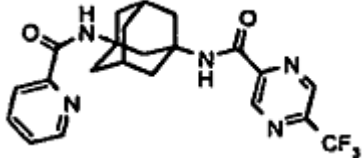
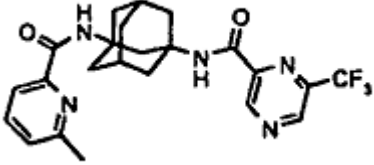
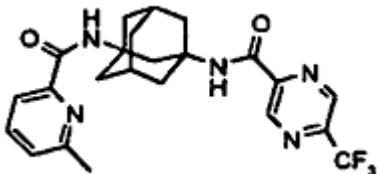
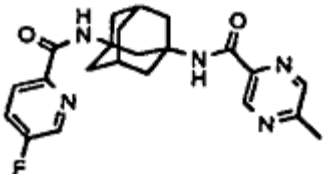
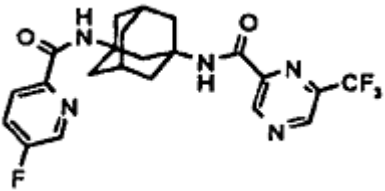
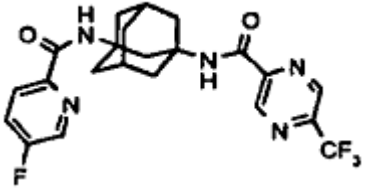
La reacción de la {3-[3-(2-oxo-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico con MeMgBr en THF o éter a 0 °C pudo proporcionar el compuesto del título, {3-[3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico.

El Ejemplo 283 de la Tabla 4 (posterior) se puede preparar de una manera similar al Ejemplo 282.

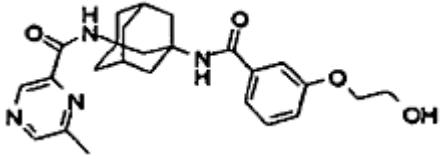
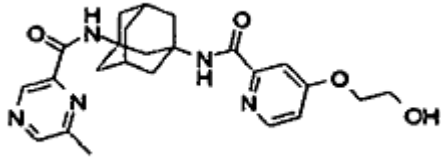
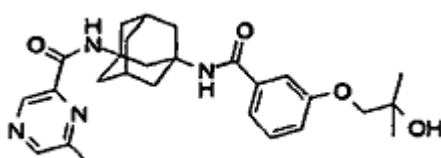
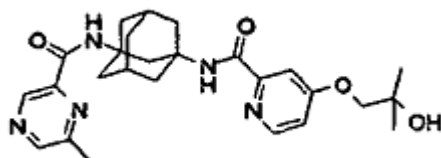
5

Tabla 4: Compuestos hipotéticos

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
258		(3-Benzoilamino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico
259		[3-(4-Dimetilamino-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
260		[3-(3-Ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
261		{3-[(Benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
262		{3-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico
263		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico
264		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
265		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico
266		{3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico
267		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico
268		{3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico
269		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico
270		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico
271		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
272		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico
273		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico
274		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico
275		{3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico
276		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico
277		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico
278		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico
279		[3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE QUÍMICO
280		{3-[3-(2-Hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
281		(3-{[4-(2-Hidroxi-etoxi)-piridina-2-carbonil]-amino}-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
282		{3-[3-(2-Hidroxi-2-metil-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico
283		(3-{[4-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridina-2-carbonil]-amino}-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico

5. Evaluación farmacológica de los compuestos de la intención

Los compuestos de la presente invención se han ensayado *in vitro* e *in vivo*, y se pueden ensayar *in vitro* e *in vivo*, en los ensayos como se describe a continuación.

5 Ensayos *in vitro*

Ensayos de unión a radioligando

Los ensayos de unión se llevaron a cabo como se describe en [J. A. O'Brien y col. *Mol Pharmacol.*, **2003**, 64, 731-740] con ligeras modificaciones. En resumen, después de descongelarse, los homogenatos de membrana se resuspendieron en tampón de unión Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9 % a pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 40 µg de proteína/pocillo para la unión de filtración de [³H] metoxi-5-(2-piridiniletinil)piridina ([³H] MPEP) (American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO). Las incubaciones incluyeron [³H] MPEP 5 nM, membranas y tampón o concentraciones variables del compuesto. Las muestras se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente con agitación. Se definió la unión no específica con MPEP 10 µM. Después de la incubación, las muestras se filtraron sobre un filtro GF/C (empapado previamente en polietilenoimina (PEI) al 0,25 %) y a continuación se lavaron 4 veces usando un recolector celular Tomtec® Harvester 96® Mach DI (Tomtec, Hamden, CT) con 0,5 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) enfriado en hielo.

Los valores de Cl_{50} se derivaron de la curva de inhibición y los valores de K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff $K_i = Cl_{50} / (1 + [L] / K_d)$ que se describe en [Y. Cheng y W.H Prusoff *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108] en la que [L] es la concentración de radioligando y K_d es su constante de disociación en el receptor, que deriva de la isoterma de saturación. El valor de K_i para los Ejemplos 1 y 2 fue de 6,7 y 40 nM, respectivamente. Los Ejemplos 19, 42, 44, 58, 65, 67, 69, 72, 74, 79, 93, 94, 95, 96, 105, 107, 119 y 120, tienen valores de K_i que varían de 6 a 700 nM.

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

El ADNc de receptor metabotrópico del glutamato 5 de rata (rmGluR5) fue un generoso regalo de S. Nakanishi (Kyoto University, Kyoto, Japón). El rmGluR5 se expresó de forma estable en una línea celular HEK 293 y se cultivó en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) con suplementos (suero bovino de ternera al 10 %, glutamina 4 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y G1418 0,75 mM) a 37 °C, y CO₂ al 5 %. Veinticuatro horas antes del ensayo, las células se sembraron en placas de microtitulación de pared negra de 384 pocillos revestidas con poli-D-lisina. Inmediatamente antes del ensayo, se aspiró el medio y las células se cargaron de colorante (25 µL/pocillo) con Fluo-4 3 µM/ácido plurónico al 0,01 % en tampón de ensayo (Solución Salina Balanceada de Hank (HBSS)): NaCl 150 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, más ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM, pH 7,4, albúmina en suero bovino (BSA) al 0,1 % y probenidol 2,5 mM) durante 1 hora en CO₂ al 5 % a 37 °C. Después de descartar el exceso de colorante, las células se lavaron en tampón de ensayo y se cubrieron con un volumen final igual a 30 µL/pocillo. La fluorescencia basal se monitorizó en un lector de placas de formación de imagen fluorométrica (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 488 nm y un intervalo de emisión de 500 a 560 nm. La energía de excitación láser se ajustó de modo que las lecturas de fluorescencia basal fueran aproximadamente de 10.000 unidades relativas de fluorescencia. Las células se estimularon con una concentración CE₂₀ o CE₈₀ de glutamato en presencia del compuesto que se iba a ensayar, ambas diluidas con tampón de ensayo, y se midieron las unidades relativas de fluorescencia en intervalos definidos (exposición = 0,6 s) durante un período de 3 minutos a temperatura ambiente. Las lecturas basales derivadas de los controles negativos se restaron de todas las muestras. Se calculó el cambio máximo de fluorescencia para cada pocillo. Las curvas de concentración-respuesta derivadas del cambio máximo de fluorescencia se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill). Un modulador negativo se puede verificar a partir de estas curvas de concentración-respuesta si un compuesto produce una inhibición dependiente de la concentración de la respuesta de glutamato a CE₈₀. Los compuestos de los Ejemplos 1-10 mostrados a modo de ejemplo se ensayaron con el ensayo anterior para la modulación alostérica negativa: la inhibición máxima de FLIPR varió de 90 % a 99 %, mientras que el CI₅₀ de FLIPR varió de 0,9 nM a 1300 nM. También se ensayaron los Ejemplos 11-163 con el ensayo anterior. Para los Ejemplos 11-104, la inhibición máxima de FLIPR varió de 63 % a 99 %, mientras que el CI₅₀ de FLIPR varió de 0,7 nM a 600 nM; y para los Ejemplos 105-163, la inhibición máxima de FLIPR varió de 70 % a 99 %, mientras que el CI₅₀ de FLIPR varió de 0,7 nM a 1800 nM. Los Ejemplos 164-178, 181-182, 184-187, 189-194, 196, 197-255 se ensayaron con el ensayo anterior para modulación alostérica negativa: la inhibición máxima de FLIPR varió de 63 % a 99 % mientras que el CI₅₀ de FLIPR varió de 0,4 nM a 1300 nM.

Un modulador positivo se puede identificar a partir de estas curvas de concentración-respuesta si un compuesto produce un aumento dependiente de la concentración de la respuesta de glutamato a CE₂₀. Los Ejemplos 256-257 exhibieron modulación positiva, teniendo un CE₅₀ de FLIPR de 300 nM y 830 nM, y modulación máxima de 170 % y 120 %, respectivamente.

Ensayos *in vivo*

Los Ejemplos 1, 2 y 58 se evaluaron *in vivo* para efectos ansiolíticos usando (1) métodos de enterramiento de canicas con ratones (mMB) similares a los que se describen en [K. Njung'e, K. y S.L. Handley, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **1991**, 38, 63-67] y (2) un ensayo de conflicto de Geller-Seifter modificado que se describe en [N.A. Moore y col. *Behavioural Pharmacology*. **1994**, 5, 196-202].

Más específicamente para el ensayo de mMB se usaron ratones CD1 macho adultos (Charles River Laboratories (Kingston, NY)), con un peso de 25 a 30 g. Todos los animales se alojaron en grupo en una habitación de colonia estándar con un ciclo de iluminación/oscuridad de 12:12 (comenzando la iluminación a las 6:00 AM) durante al menos una semana antes del ensayo. Se proporcionaron comida y agua a voluntad. Los animales se pesaron, se marcaron en la cola, y se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento antes del ensayo.

Para cada ensayo, sesenta minutos antes de la inyección de vehículo o del compuesto de ensayo, o 30 min después de la inyección del control positivo, buspirona, los ratones se colocaron individualmente en jaulas de ensayo que contenían 1,5 pulgadas (3,8 cm) de lecho Aspen (marca PWI) y dos filas de 10 canicas (20 canicas por jaula de ensayo en total). Se usó una parte superior del filtro para cubrir cada jaula de ensayo. Treinta minutos después, se retiraron los ratones de las jaulas de ensayo y se devolvieron a sus jaulas de alojamiento. Se contó el número de canicas completamente visibles (cubiertas menos de 2/3 partes con el lecho) y se restaron de 20 para conseguir el número de canicas enterradas. Se ensayaron doce ratones por grupo.

El ensayo incluyó múltiples ensayos llevándose a cabo cada ensayo para evaluar hidrocloreto de buspirona (BUS; Sigma Aldrich) (control positivo) y/o un compuesto de la presente invención. Cada compuesto se disolvió inmediatamente antes del ensayo en beta-ciclodextrina al 20 % (compuesto de la presente invención) o agua destilada (BUS) y se administró en una o más dosis (tal como 3, 10, y/o 30 mg/kg) mediante inyección por vía subcutánea (SC) o intraperitoneal (IP) en los tiempos de pretratamiento indicados (es decir, 30, 60, o 120 min tratamiento). Las dosis se midieron en mg de fármaco (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA simple con prueba post-hoc de Dunnett.

Más específicamente para el ensayo de Conflicto de Geller-Seifter, se usaron cámaras de operación de roedores (ENV-007CT, Med Associates Inc. (Georgia, VT)) y cámaras de atenuación de sonido (ENV-018MD, Med Associates Inc.). Cada cámara se equipó con una luz de vivienda, luces de indicación, suelo de rejilla para suministrar descargas en las patas a través de un generador de descargas programable, (ENV-414, Med Associates, Inc.) y una tolva de comida. Se colocaron dos palancas en cada lado de la tolva de comida. Se entrenó a las ratas para responder únicamente a la palanca izquierda. Se usó refuerzo de comida (Dustless Precision Pellets, 45 mg, BioServ, (Frenchtown, NJ)). Se usó software MED-PCIV (Med Associates) para llevar a cabo las sesiones experimentales y de recoger los datos.

Antes del comienzo del procedimiento de Conflicto, se entrenó inicialmente a los animales para presionar la palanca en programas de relación fija (FR 1, 2, 5, y 10). Una vez que los animales obtuvieron 25 recompensas en un programa de FR 10 durante 2 días consecutivos, los animales comenzaron a entrenarse en un programa de Conflicto de tres componentes. Los tres componentes fueron los que siguen a continuación: (1) un programa de 30 s de intervalo variable (VI30) sin castigo con refuerzo de comida para reforzar la presión de la palanca en un programa de tiempo variable que promediaba 30 s; este periodo tuvo una duración de 9 minutos y se señaló por iluminación únicamente de la luz de vivienda trasera; (2) inmediatamente después hubo un periodo de tiempo muerto de 3 minutos (TO) que se señaló mediante oscuridad total; se registró la respuesta pero no se recompensó ni se castigó; (3) un programa de castigo de relación fija de 10 (FR10) de refuerzo que presentaba simultáneamente comida y descargas en las patas (0,3 mA, 500 ms) en cada décima presión de la palanca durante un periodo de 3 minutos; este componente se señaló por iluminación de la luz de vivienda trasera y luces de indicación encima de cada palanca. Estos tres componentes se repitieron dos veces en el mismo orden durante la sesión diaria de 30 minutos.

El ensayo comenzó cuando se observaron relaciones estables de respuesta durante 5 días (sin tendencias significativas al alza o a la baja). Los animales se ensayaron usando un diseño de cuadrados latinos, los miércoles y los viernes. Los animales sirvieron como sus propios controles y recibieron todos los tratamientos. Para mantener el rendimiento de la línea base, los animales también se entrenaron los tres días de la semana restantes.

El ensayo se llevó a cabo usando 12 ratas Sprague-Dawley macho adultas, con un peso de 426-567 g (Charles River Laboratories (Kingston, NY)). Los animales se alojaron por parejas en alojamientos de colonia mantenidos a una temperatura controlada (68-72 °F, 20-22 °C) y un ciclo de iluminación/oscuridad de 12 h (comenzando la iluminación a las 06:00). Se dio acceso libre a los animales al agua, mientras que la alimentación se limitó a 15 g de Bacon Lover's Treats (BioServ) después del entrenamiento/ensayo de lunes a jueves. De viernes a domingo, los animales tuvieron acceso libre a dieta de rata Lab Diet 5012 (PMI Nutrition International, LLC, Brentwood, MO) hasta que se cambiaron las jaulas y se retiró la comida el domingo.

El ensayo incluyó múltiples ensayos en el que cada ensayo se llevó a cabo para evaluar un compuesto de referencia o bien un compuesto de la presente invención. Los ansiolíticos de referencia incluyeron clordiazepóxido, diazepam y buspirona, que se disolvieron en solución salina con agua y se administraron por vía SC, IP, y/o PO. Los compuestos de ensayo se disolvieron en beta-ciclodextrina al 20 %, y el pH se ajustó a 7 con NaHCO₃. Para cada ensayo, el compuesto que se iba a evaluar se ensayó en una o más dosis (tal como 10, 20, 30 y/o 50 mg/kg) mediante administración por vía oral 60 minutos antes del ensayo usando un volumen de inyección de 2 ml/kg en comparación con un grupo de control de vehículo. Las dosis se midieron en mg de fármaco (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA de Medidas Repetidas con prueba post-hoc de Dunnett.

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

Tabla 5: Significación estadística de las dosis activas de compuestos representativos de la presente invención en el ensayo de enterramiento de canicas en ratones

Ejemplo	Dosis activa mg/kg (inyección SC)	Significación estadística*
1	3, 10, 30	F(4,55) = 19,6, p < 0,01
2	30	F(4,55) = 7,2, p < 0,01
41	10, 30	F(4,55) = 17, p < 0,01
58	10, 30	F(4,55) = 19, p < 0,01
63	30	F(4,55) = 5,7, p < 0,05
93	30	F(4,54) = 6,6, p < 0,01

Ejemplo	Dosis activa mg/kg (inyección SC)	Significación estadística*
94	3, 10, 30	F(4,55) = 46, p < 0,01
95	10, 30	F(4,55) = 18, p < 0,01
96	10, 30	F(4,55) = 30, p < 0,01
105	30	F(4,55) = 11, p < 0,01
107	10	t(22) = 17, p < 0,01
119	10	t(22) = 25, p < 0,01
145	30	F(4,54) = 10, p < 0,01
179	10	t(22) = 6, p < 0,01
183	10	t(22) = 4, p < 0,01
185	30	F(4,55) = 15, p < 0,01
191	10, 30	F(4,55) = 11, p < 0,01
* La significación estadística se determinó usando ANOVA simple con prueba post-hoc de Dunnett o prueba t de Student apareada		

Tabla 6: Significación estadística de las dosis activas de compuestos representativos de la presente invención en el ensayo de Geller-Seifter

Ejemplo	Dosis activa mg/kg (inyección oral)	Significación estadística*
1	50	t(7) = 2,99, p < 0,05
2	20	t(7) = 2,4, p < 0,05
41	30	F(3,7) = 11,6, p < 0,01
58	10, 20	F(3,11) = 8, p < 0,05
94	20	F(3,8) = 2,7, p < 0,05
95	10, 30	F(3,9) = 5,7, p < 0,05
* La significación estadística se determinó usando ANOVA simple con prueba post-hoc de Dunnett o prueba t de Student apareada		

5

Los compuestos de la presente invención se evaluaron *in vivo* para efectos antidepresivos. Se midió una evaluación de acciones de tipo depresivo usando un ensayo de natación forzada similar al que se describe en [J.F. Cryan, y col. Neuroscience and Biobehavioral Reviews **2005**, 29, 547-569]. Los animales que se usaron para el ensayo fueron ratones NTH Swiss Webster macho adultos (Harlan Laboratories (Frederick, MD)), con un peso de 22 a 24 g, que se aclimataron y alojaron como se ha descrito previamente para los ratones que se usaron en los ensayos de mMB.

10

Para el Ensayo de Natación Forzada en ratones (mFST), se colocaron los ratones individualmente en cilindros de Pirex[®] transparentes (11 cm de diámetro, 16,5 cm de altura) que contenían 11 cm de profundidad de agua corriente (23-25 °C) sesenta minutos después de la inyección de vehículo o de compuesto de ensayo, o 30 min después de la inyección de control positivo, hidrocloreto de imipramina (IMI; Sigma Aldrich, St. Louis, MO). Se preparó la imipramina con solución salina isotónica y los compuestos de ensayo se prepararon como se ha descrito previamente en los ensayos de mMB. Las dosis usadas fueron las que se han descrito previamente en los ensayos de mMB. El porcentaje tiempo empleado flotando, nadando, y forcejeando ("escalando") se midió durante una sesión de 6 min. Las sesiones de natación se monitorizaron por vídeo y se analizaron en tiempo real usando el aparato Biobscribe Automated FST y software (Biobscribe GmbH, Bonn, Alemania). El tamaño del grupo varió de doce a trece ratones. Las dosis se midieron en mg de fármaco (forma salina) por kg de peso corporal. Los datos se analizaron usando ANOVA simple con prueba post-hoc de Dunnett.

15

20

Los compuestos de la presente invención tienen efectos antidepresivos significativos en el mFST a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, o una combinación de los mismos (la significación estadística ($p < 0,05$) se determinó usando ANOVA simple con prueba post-hoc de Dunnett.)

- 5 El efecto *in vivo* de un compuesto de la presente invención también se puede evaluar usando los siguientes ejemplos, no limitantes, de modelos de comportamiento animal *in vivo*. No se pretende que los siguientes modelos de comportamiento sean los únicos modelos útiles para la determinación de la eficacia de un compuesto de la presente invención para tratar el correspondiente trastorno o enfermedad.

- 10 Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para efectos ansiolíticos *in vivo* usando un método de reflejo de sobresalto potenciado con luz (LES) como el que se describe en [Walker y Davis. *Biol. Psychiatry*, **1997**, 42, 461-471]. La respuesta al sobresalto es una contracción coordinada de grupos de músculos esqueléticos en respuesta a un estímulo inesperado de alta intensidad. Se pueden usar la mayoría de las modalidades sensoriales, pero el sonido se emplea con más frecuencia debido a que se controla fácilmente. Por lo tanto, cuando ocurre un estallido corto de la suficiente intensidad (por ejemplo, 115 dB) ocurre una respuesta de sobresalto involuntario. Los altos niveles de luz aumentan la respuesta de sobresalto en especies nocturnas tales como la rata y este efecto no requiere ningún preconditionamiento. Los ansiolíticos -agentes que calman la ansiedad- disminuyen el sobresalto potenciado con luz.

- 20 Para el ensayo de LES, se puede usar un aparato que consiste en una cámara de sobresalto a prueba de sonido disponible en el mercado (por ejemplo, SR-LAB™ Startle Response System, San Diego Instruments, San Diego, CA). Todos los sucesos experimentales y el registro de datos se puede controlar mediante un programa de ordenador (por ejemplo, la unidad de control de SR-LAB™). Las ratas se colocan dentro de la cámara de sobresalto en un pequeño cilindro de Perspex®, ligeramente más grande que la rata, que se une a una placa base que contiene un medidor de tensión. El movimiento vertical de la rata tal como el que ocurre durante la respuesta a un sobresalto da como resultado la deformación de la placa base, que genera una corriente en el medidor de tensión que es proporcional a la magnitud del movimiento, es decir, la magnitud de la respuesta de sobresalto. Se coloca un altavoz directamente sobre la rata para proporcionar estímulos y sonidos de fondo. Se localiza una fuente luminosa (2500 - 3500 Lux) en cada cámara de sobresalto.

- 30 El ensayo de LES consiste en dos sesiones de 20 minutos (en primer lugar sin iluminación y a continuación con iluminación) de las que los primeros 5 minutos son para la habituación, durante los que se proporciona un ruido de fondo de una intensidad de 70 dB dentro de la cámara. Al final de cada período de habituación, se presentan 10 estimulaciones de 110 dB para habitar a los animales. A continuación, se presentan tres tipos de pruebas en orden pseudoaleatorio, 8 veces cada una. Las pruebas se separan 15-25 segundos. Los tipos de pruebas son sobresaltos de 100, 105 o 110 dB durante los que se presenta un estallido de ruido blanco de 40 ms a 100, 105 o 110 dB, dando como resultado una respuesta de sobresalto. Un período de 5 minutos sin luz ni sonido separa las dos sesiones. Una especie de rata apropiada que se puede usar incluye ratas Rj: Wister (Hans) macho (180-280 g de peso al comienzo del ensayo con un intervalo de peso máximo por ensayo de 50 g) (Elevage Janvier, Le Genest-Saint-Isle, Francia). Se debería permitir que las ratas se aclimataran a las condiciones de laboratorio durante al menos 5 días antes del ensayo con acceso libre a comida y agua. Las condiciones de aclimatación deberían ser comparables a las que se describen en la bibliografía científica y/o conocen los expertos en la materia.

- 40 La salida de la plataforma de sobresalto se registra durante 40 ms partiendo del comienzo de los estímulos de sobresalto. Se registran tres variables para cada ensayo: la respuesta promedio durante el período de registro completo, la respuesta de pico y el tiempo en la respuesta de pico. Se calcula la intensidad de sobresalto para cada rata promediando las 8 pruebas de cada tipo en condiciones de oscuridad o luz y calculando el aumento del porcentaje en la amplitud de sobresalto (valores promedio y pico) causado por la luz (LES). El tiempo en la respuesta de pico es una medida del tiempo de reacción.

- 45 El ensayo se lleva a cabo sin ciego usando, por ejemplo, 12 ratas por grupo. El ensayo incluye múltiples ensayos en el que cada ensayo se lleva a cabo para evaluar un compuesto de referencia (por ejemplo, clordiazepóxido), un compuesto comparativo (por ejemplo, pregabalina) y/o un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, en el ensayo 1, se usa un ansiolítico conocido, tal como clordiazepóxido y pregabalina, seguido del ensayo 2 usando el antagonista de mGluR5 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP), y a continuación el ensayo 3 se lleva a cabo usando un compuesto de la presente invención. Como alternativa, cada ensayo se puede llevar a cabo simultáneamente, o en alguna combinación secuencial y simultánea. Para cada ensayo, el compuesto que se va a evaluar se ensaya en una o más dosis (tales como 1,3, 10, 30 y/o 100 mg/kg) mediante administración por vía oral 60 minutos antes del ensayo en comparación con un grupo de control de vehículo. Antes del ensayo, se puede ensayar la solubilidad de los compuestos de ensayo por agitación en frío de la dosis a utilizar más elevada durante 10 min en agua destilada. Si fuera soluble, el agua destilada puede servir como vehículo. Si fuera insoluble, los compuestos de ensayo se pueden suspender en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,2 % en agua destilada. Las dosis se pueden preparar en soluciones de reserva en peso volumen (p/v) y a continuación hacer diluciones seriadas (v/v) para los compuestos de solución o pesarse por separado (p/v) para los compuestos en suspensión.

- 60 Para cada ensayo, se analizan los datos por comparación de los grupos tratados con el control de vehículos usando pruebas t de Student sin aparear. Se analizará el LES en cada grupo por comparación dentro de cada grupo tratado

de la intensidad de la reacción de sobresalto en condiciones de oscuridad e iluminación usando pruebas t de Student sin aparear.

El "Ensayo de Conflicto de Vogel" como se describe por Vogel y col. (*Psychopharmacologia*, **1971**, 21, 1-7) se pueden usar para detectar la actividad ansiolítica de un compuesto debido al aumento de ansiedad mediante la bebida con castigo. En el ensayo, las ratas se privan de agua durante aproximadamente 48 horas y a continuación se colocan individualmente en un recinto transparente de Plexiglas® (15 x 32 x 34 cm) con un suelo que consiste en barras de acero inoxidable (0,4 cm) espaciadas con 1 cm de separación. La pared posterior del recinto está hecha de Plexiglas® opaco ocultando de ese modo al observador del animal experimental. En el centro de la pared opuesta, 5 cm por encima del suelo, sobresale un surtidor de agua metálico en la jaula y está conectado a un polo de un generador de descargas (Apelex: Tipo 011346). El otro polo del generador de descargas está conectado al suelo de rejilla metálica.

Se deja que la rata explore hasta que encuentre el surtidor de agua. A continuación, cada vez que bebe, recibe una ligera descarga eléctrica (1,7 mA, 1 s) 2 segundos después de que comience el chapoteo. Se cuenta el número de bebidas castigadas durante un ensayo de 3 minutos.

El ensayo se lleva a cabo con ciego con, por ejemplo, 10 ratas por grupo. El ensayo incluye múltiples ensayos usando compuestos de referencia y compuestos de la presente invención que se preparan y se administran como se ha descrito previamente en el ensayo de LES. Los animales apropiados para el ensayo con condiciones de aclimatación son, por ejemplo, las ratas Rj: Wistar (Hans) macho que se han descrito previamente para el ensayo de LES. Los datos se analizaron por comparación de los grupos tratados con controles apropiados usando pruebas t de Student sin aparear.

El efecto antidepresivo se puede evaluar usando las ratas de Línea Sensible de Flinders (FSL) en el ensayo de FST y de interacción social como se describe en [D.H. Overstreet y G. Griebel *Pharmacol Biochem Behav.*, **2005**, 82, 1: 223-227]. Más específicamente, los compuestos de la presente invención se ensayan en dosis múltiples (por ejemplo, 10 mg/kg, 30 mg/kg, etc.) por preparación en HP-beta-ciclodextrina al 20 % y frente un control de vehículo. Además de un grupo de control del vehículo de FSL, se ensaya un grupo de control de vehículo de ratas de Línea Resistente de Flinders. Los compuestos de ensayo se administran a diario mediante inyección IP (volumen de inyección de 2 mg/kg) durante 14 días. Los animales se ensayan en los ensayos de interacción social y natación forzada el día 15, 22-24 horas después de la inyección del día 14, como se describe en Overstreet y Griebel **2005**. Se ensayan de seis a ocho animales por grupo.

El efecto ansiolítico y antidepresivo también se puede evaluar usando un paradigma para la disminución de la retroalimentación del eje HPA (David et al., **2007**, SFN Meeting de San Diego). Este modelo basado en el suministro crónico de corticosterona en el agua potable, causa comportamientos de tipo ansiedad y depresión en los ratones. El modelo consiste en la administración sostenida de una dosis elevada (35 µg/ml), pero no una dosis baja (7 µg/ml), de corticosterona durante cuatro o siete semanas. Tal tratamiento induce un comportamiento de tipo ansiedad y depresión en una cepa de ratón C57B16/NTac mediante un descenso del tiempo invertido y del número de entradas en el centro de un campo durante un ensayo de campo abierto (OF) de 30 minutos, mientras que la deambulación total permaneció sin alterar. Además, la latencia de la alimentación aumentó en los ratones tratados con corticosterona sometidos al paradigma de alimentación nuevamente suprimida (NSF). Ya que el tratamiento con corticosterona no alteró la ingesta de alimento en la jaula hogar (entorno familiar), los cambios en la latencia de alimentación no se debieron a cambios en el apetito o a una anomalía metabólica subyacente. De forma importante, la respuesta de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de la corticosterona (CORT) ante una situación de estrés agudo (6 min de ensayo de natación forzada (FST)), medido como concentraciones en plasma, se debilitó en los ratones C57BL/6NTac. Estos resultados se confirmaron en ratones de la cepa CD1. Tres semanas de tratamiento con el antidepresivo imipramina (40 mg/kg/día ip) y fluoxetina (18 mg/kg/día ip) revirtieron los efectos de tipo ansiedad y depresión causados por un tratamiento de corticosterona de siete semanas en los OF, NSF y FST.

En tal ensayo, se usaron 240 ratones adultos macho de la cepa C57Bl/6Ntac (Taconic Farms (Dinamarca)), de 8-10 semanas de edad, que se dejó que se aclimataran a las instalaciones durante al menos 1 semana antes del ensayo (por ejemplo, 5 por jaula en un ciclo de iluminación-oscuridad de 12 h (06:00-18:00) a 22 °C) con disponibilidad libre a comida y agua.

Se administraron un compuesto de la invención (30 o 60 mg/kg, por día en la comida), fluoxetina (18 mg/kg por día en el agua potable) o vehículo (β-ciclodextrina al 0,45 %, βCD en agua potable) a los ratones tratados a través del agua potable con vehículo o corticosterona (35 µg/ml). Después de 7 semanas de tratamiento como se indica posteriormente, los ratones se ensayaron en los siguientes ensayos de comportamiento: OF, NSF, FST y ensayo de limpieza de salpicadura de sacarosa. El tratamiento se inicia con βCD o corticosterona (35 µg/ml) ofrecida a través del agua potable durante 3 semanas (n = 200 ratones por grupo). Después de esto, continuó la administración con βCD o corticosterona, y los ratones se dividieron en 8 grupos de 30 ratones como se indica a continuación durante un periodo adicional de 4 semanas.

	Semana 1-8	Semana 3-7
	vehículo (βCD)	vehículo
	vehículo (βCD)	fluoxetina, 18 mg/kg
5	vehículo (βCD)	compuesto de ensayo, 30 mg/kg
	vehículo (βCD)	compuesto de ensayo, 60 mg/kg
	35 µg/ml/día de corticosterona	vehículo
	35 µg/ml/día de corticosterona	fluoxetina, 18 mg/kg
	35 µg/ml/día de corticosterona	compuesto de ensayo, 30 mg/kg
10	35 µg/ml/día de corticosterona	compuesto de ensayo, 60 mg/kg

Los ratones se ensayaron en los paradigmas de comportamiento en este orden: OF, NSF, ensayo de salpicadura de sacarosa y a continuación FST en ratones (15 animales/grupo).

Ensayo de campo abierto

- 15 La actividad motora se cuantifica en cajas de campo abierto de Plexiglas® de 43 x 43 cm² (MED associates, Georgia, VT) durante una sesión de 10 min. Dos conjuntos de haces infrarrojos modulados de 16 pulsos se colocan en paredes opuestas con una separación de 2,5 cm para registrar los movimientos ambulatorios x-y. Una bombilla de color blanco de 40 W colocada en la parte media de la habitación proporciona una iluminación de aproximadamente 200 lux a nivel del suelo. Las cámaras de actividad están conectadas con un ordenador para el muestreo de datos con una resolución de 100 ms. Las líneas de la rejilla definidas por el ordenador definen cada campo abierto en centro y regiones circundantes, estando cada una de las cuatro líneas a 11 cm de cada pared. Las medidas dependientes son el tiempo total invertido en el centro, el número de entradas en el centro y la distancia recorrida en el centro dividida por la distancia total recorrida. La actividad motora global se cuantifica como la distancia total recorrida (cm).

Alimentación nuevamente suprimida

- 25 La alimentación nuevamente suprimida (NSF) es un ensayo de conflicto que provoca motivaciones competitivas: el instinto de comer y el temor de aventurarse en el centro un campo fuertemente iluminado. La latencia del comienzo de la alimentación se usa como índice de comportamiento del tipo ansiedad debido a que los fármacos ansiolíticos clásicos hacen que disminuya. El NSF se lleva a cabo durante un período de 5 minutos como se ha descrito previamente (Santarelli y col., 2003). En resumen, el aparato de ensayo consistió en una caja de plástico de 50 x 50 x 20 cm. El suelo está cubierto con aproximadamente 2 cm de lecho de madera. Veinticuatro horas antes del ensayo de comportamiento, se retira toda la comida de la jaula hogar. En el momento del ensayo, se coloca una única pequeña bola de comida (comida normal) en una plataforma de papel de color blanco posicionada en el centro de la caja. Se coloca un animal en una esquina del laberinto y se pone en marcha inmediatamente el cronómetro. La medida de interés (masticación) se puntúa cuando el ratón se sienta en cuclillas y muerde con el uso de los miembros delanteros. Inmediatamente después de este ensayo, los ratones se transfieren a sus jaulas hogar y se mide la cantidad de comida consumida en 5 minutos (consumo de comida en la jaula hogar). Se hace el ensayo con los ratones durante el periodo de luz. Ya que se conoce que los antidepresivos tienen diversos efectos sobre el apetito, se evalúa el instinto de alimentación devolviendo los animales a sus jaulas hogar (entorno familiar) inmediatamente después del ensayo. A continuación, se mide la cantidad de comida consumida durante un período de 5 minutos.

Ensayo de limpieza

La latencia de limpieza se evalúa al final del régimen de corticosterona (final de la séptima semana) en presencia o ausencia del tratamiento de 3 semanas de fluoxetina. Este ensayo consiste en lanzar 200 µl de una solución al 10 % de sacarosa al hocico del ratón. A continuación se registra en la frecuencia de limpieza.

Ensayo de natación forzada en ratón

- 45 Se usa un procedimiento del ensayo de natación forzada modificado como se describe en [Dulawa y col., Neuropsychopharmacol., **2004**, 29, 1321-1330; Holick y col., Neuropsychopharmacol., **2008**, 33, 2: 406-417]. Los ratones se colocan individualmente en cilindros de vidrio (altura: 25 cm, diámetro: 10 cm) que contienen 18 cm de agua que se mantiene a 23-25 °C y se graban en video durante 6 min a través de una cámara montada en un trípode posicionado directamente en el lado del cilindro. Un aumento de la natación y la escalada se ha relacionado con la activación del sistema serotoninérgico y noradrenérgico en ratas [véase, por ejemplo, Cryan y Lucki, Pharmacol. & Exp. Therap., **2000**, 295, 3, 1120-1126] y en ratones [véase, por ejemplo, Dulawa y col. (**2004**); Holick y

col., (2008)], respectivamente. Por lo tanto, aquí se puntúa de comportamiento predominante (natación, inmovilidad o escalada) durante los últimos 4 min del período de ensayo de 6 min.

Las propiedades de tipo ansiolítico también se pueden evaluar usando estos ensayos adicionales: (1) la interacción social que se describe en [S.E. File y P. Seth, *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 35-53], y (2) el laberinto de brazos elevados que se describe en [S.M. Korte y S.F. De Boer *European Journal of Pharmacology*, **2003**, 463, 163- 175].

La enfermedad de Parkinson (PD) se puede evaluar por medición de la neurotoxicidad de MPTP en ratas como se describe en [E. H. Lee y col. *Chin. J. Physiol.*, **1992**, 35, 4: 317-36]. La depleción de DA en el cuerpo estriado inducida experimentalmente en animales también es un modelo válido de parkinsonismo, como se describe en [W. Schultz *Prog. Neurobiol.*, **1982**, 18, 2-3: 121-66]. La capacidad de ciertas sustancias para dañar las neuronas catecolaminérgicas se ha usado ampliamente para producir una deficiencia de DA en animales, como se describe en [L. E. Annett y col. *Exp. Neurol.*, **1994**, 125, 2: 228-46]. La PD también se puede evaluar por medición de la neurotoxicidad inducida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) como se describe en N. Breyse y col. *J. Neurosci.*, **2002**, 22, 13: 5669-5678; D. Rylander y col. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 330, 1: 227-235; y L. Chen y col. *Brain Res.*, en publicación, prueba sin corregir, disponible en línea, 21 de junio de 2009, [doi:10.1016/i.brainres.2009.06.040](https://doi.org/10.1016/i.brainres.2009.06.040)].

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

Preclínicamente, los animales también se pueden evaluar para el bloqueo/atenuación de síntomas asociados con esquizofrenia. Los síntomas positivos en modelos animales de esquizofrenia se pueden evaluar por medición de los cambios en el nivel global de actividad de la actividad de la dopamina (DA) con cambios paralelos concomitantes en la actividad locomotora como se describe en [R. Depoortere y col. *Neuropsychopharmacology*, **2003**, 28, 11: 1889-902], D-anfetamina (AMPH) y fenciclidina (PCP) a través de la inducción del modelo de psicosis o actividad locomotora como se describe en [W. J. Freed y col. *Neuropharmacology*, **1984**, 23, 2A: 175-81; F. Sams-Dodd *Neuropsychopharmacology*, **1998**, 19, 1: 18-25]. Por ejemplo, Depoortere y col., **2003**, han descrito ensayos para la evaluación de la actividad locomotora, catalepsia, escalada y estereotipia, que están relacionados con una sintomatología positiva y un perfil de efectos secundarios, por caracterización de compuestos con una eficacia antipsicótica típica y atípica. La atenuación en la escalada, estereotipia y catalepsia inducida por apomorfina (AIC) se puede evaluar como se describe en [Y. K. Fung y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1986**, 24, 1: 139-41 e Y. K. Fung y col. *Steroids*, **1987**, 49, 4-5: 287-94]. Además, los síntomas negativos de esquizofrenia se pueden evaluar por medición de la interacción social con la influencia de antagonistas de NMDA tales como PCP, como se describe en F. Sams-Dodd, **1998**, citado anteriormente.

Los síntomas cognitivos de memoria, incluyendo los de la enfermedad de Alzheimer, se pueden evaluar mediante modelos tales como el Paradigma de Condicionamiento del Miedo que se describe en [T. J. Gould y col. *Behav. Pharmacol.*, **2002**, 13, 4: 287-94, y A. O. Hamm y col. *Brain*, **2003**, 126, Pt 2: 267-75] y el Ensayo de Brazos Radiales que se describe en [J. P. Aggleton y col. *Behav. Brain Res.*, **1996**, 19, 2: 133-46], mientras que la memoria y el aprendizaje de referencia espacial se pueden evaluar en el ensayo del laberinto acuático de Morris como se describe en [Morris. *Learn. Motiv.*, **1981**, 12, 239-260; B. Bontempi y col. *Eur. J. Neurosci.* **1996**, 8, 11: 2348-60]. Más específicamente, en el ensayo del laberinto acuático de Morris, un tanque circular de agua (150 cm de diámetro y 45 cm de alto) se llena con aproximadamente 30 cm de agua y se mantiene a 26-28 °C con una plataforma de escape (15 cm de diámetro) a 18 cm del perímetro y siempre en la misma posición a 1,5 cm por debajo de la superficie del agua. El agua se hace opaca mediante la adición de un agente colorante no tóxico (por ejemplo, polvo de leche) que hace la plataforma invisible. Se da a los animales una única sesión de entrenamiento durante un único día. La sesión de entrenamiento consiste en 4 pruebas consecutivas en el laberinto acuático, separada cada una por 60 segundos. Para cada prueba, el animal se coloca en el laberinto acuático en uno de los dos puntos de partida equidistantes de la plataforma de escape y se deja que encuentre la plataforma de escape. El animal se deja sobre la plataforma de escape durante 60 segundos antes de comenzar una nueva prueba. Si el animal no encuentra la plataforma en 120 segundos, el animal se retira del agua y se coloca sobre la plataforma durante 60 segundos. Durante las 4 pruebas, los animales comienzan el laberinto acuático dos veces a partir de cada punto de partida en un orden determinado aleatoriamente por animal. Los animales apropiados para el ensayo con condiciones de aclimatación son, por ejemplo, las ratas Rj: Wistar (Hans) macho que se han descrito previamente para el ensayo de LES.

Las pruebas se graban en video y el comportamiento de los animales se analiza usando sistema de seguimiento del video (SMART, Panlab, S.L., Cornelia (Barcelona), España). La medida principal tomada en cada prueba es la distancia recorrida para encontrar la plataforma. Las medidas secundarias tomadas son la velocidad de natación y la latencia de escape. El ensayo se lleva a cabo con ciego usando, por ejemplo, 12 ratas por grupo de ensayo. El ensayo incluye múltiples ensayos usando compuestos de referencia y compuestos de la presente invención que se preparan y se administran como se ha descrito previamente para el ensayo de LES. Para cada ensayo, los datos se analizaron por comparación de grupos tratados con controles de vehículo usando ANOVA simple seguido de pruebas t de Dunnett. Para aumentar la compatibilidad con el ensayo de conflicto Vogel mencionado anteriormente, en todos los ensayos, las ratas se someten a privación de agua durante aproximadamente 24 h antes del ensayo

(Día 1); sin embargo, el ensayo se lleva a cabo con ratas no privadas de agua (Día 2).

Además, con respecto a la cognición, la hipofunción de la memoria y el hipocampo se puede evaluar por medición de la restauración de la plasticidad sináptica en ratas hembra ovariectomizadas (OVX) como se describe en [M. Day y ML Good *Neurobiol. Learn. Mem.*, **2005**, 83, 1: 13-21]. Además, los cambios en la función de atención debidos a la esquizofrenia se pueden examinar mediante el *Five (5) Choice Serial Reaction Time Test* (5CSRT) que se describe en [J. L. Muir y col. *Psychopharmacology (Berl)*, **1995**, 118, 1: 82-92 y Robbins y col. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1998**, 846, 222-37].

Los pacientes humanos se pueden evaluar para enfermedades o trastornos cognitivos mediante cualquiera de los ensayos conocidos por los expertos en esta materia.

La actividad analgésica se puede evaluar mediante un modelo de dolor neuropático ("modelo de Chung") como se describe en [Kim y Chung, *Pain*, **1992**, 50, 355-363]. La ligadura firme de nervios espinales en ratas se asocia con hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo, y por lo tanto constituye un modelo para dolor neuropático periférico en seres humanos. Los antihiperálgésicos reducen estos signos crónicos de hipersensibilidad al dolor. Por lo tanto, en el modelo de Chung, las ratas se anestesian (pentobarbital sódico 50 mg/kg i.p.) y se lleva a cabo una incisión en el nivel L4-S2 para exponer el nervio izquierdo L5 después de limpiar el costado con clorhexidina en pulverización. Se coloca un hilo de algodón (estándar, calidad no quirúrgica), desinfectado con alcohol puro, alrededor del nervio L5 y se ata firmemente una ligadura simple alrededor del nervio L5. A continuación se sutura la herida y se pulveriza con CothiVet® (pulverización de tintura de *hydrocotyle*) (Neogen Corp., Lexington, KY). Las ratas reciben una inyección por vía subcutánea de Clamoxil (0,67 ml/kg) y se deja que se recuperen. Al menos 2 semanas después de la cirugía, cuando el estado de dolor crónico se ha instalado completamente, las ratas se someten consecutivamente a estimulación táctil y térmica en ambos miembros posteriores.

Para la estimulación táctil, el animal se coloca debajo de una caja invertida de plástico acrílico (18 x 11,5 x 13 cm) en un suelo de rejilla. A continuación se aplica el extremo de una sonda electrónica de Von Frey (Modelo 1610, BIOSEB, Vitrolles Cedex, Francia) con una fuerza en aumento en primer lugar al miembro posterior no lesionado y a continuación al lesionado y se registra automáticamente la fuerza requerida para inducir la retirada del miembro. Este procedimiento se lleva a cabo 3 veces y se calcula la fuerza promedio por miembro.

Para la estimulación con calor, el aparato (N° 7371, Ugo Basile, Comerio VA, Italia) consiste en cajas individuales de plástico acrílico (17 x 11 x 13 cm) colocadas sobre un suelo de vidrio elevado. Se coloca una rata en la caja y se deja que se habitúe libremente durante 10 minutos. A continuación se enfoca una fuente de radiación infrarroja móvil ($96 \pm 10 \text{ mW/cm}^2$) en primer lugar sobre el miembro posterior no lesionado y a continuación sobre el lesionado y se registra automáticamente la latencia de la retirada del miembro. Para evitar el daño en el tejido, la fuente de calor se apaga automáticamente después de 45 segundos.

Antes de recibir el tratamiento de compuesto todos los animales se sometieron a la estimulación táctil de los miembros posteriores y se asignaron a grupos de tratamiento ajustados basándose en la respuesta al dolor del miembro trasero lesionado. El ensayo se lleva a cabo con ciego usando, por ejemplo, 10 ratas privadas de agua por grupo. Los animales apropiados para el ensayo son, por ejemplo, las ratas Rj: Wistar (Hans) macho que se han descrito previamente para el ensayo de LES. El ensayo incluye múltiples ensayos usando compuestos de referencia y compuestos de la presente invención. Además de pregabalina y MPEP como se ha descrito previamente para el ensayo de LES, se puede usar duloxetina como compuesto de referencia dado que es un antihiperálgésico con respecto al dolor neuropático asociado con diabetes y fibromialgia. Los compuestos se preparan y se administran como se ha descrito previamente para el ensayo de LES. El ensayo se puede llevar a cabo usando un mismo lote de ratas operadas repetidamente, con una demora mínima de 1 semana entre tratamientos. Además, para aumentar la comparabilidad con el ensayo de conflicto de Vogel mencionado anteriormente, en todos los ensayos, las ratas se someten a privación de agua durante aproximadamente 48 horas antes de cada ensayo. Para cada ensayo del modelo de Chung, los datos se analizarán por comparación de grupos tratados con controles apropiados usando pruebas t de Student sin aparear.

Además, la actividad analgésica/antiinflamatoria se puede evaluar *in vivo* usando el Ensayo de Miembro de Formalina en un ratón tal como el que se describe en [Wheeler-Aceto y col., *Psychopharmacology*, **1991**, 104, 35-44]. Para el ensayo, se administra a los ratones una inyección intraplantar de formalina al 5 % (25 µl) en el miembro posterior izquierdo. Este tratamiento induce el lamido del miembro de los animales de control. Se cuenta el tiempo empleado en lamerse durante 5 minutos, comenzando inmediatamente después de la inyección de formalina (fase temprana) y durante 15 minutos comenzando 15 minutos después de la inyección de formalina (fase tardía).

El ensayo se lleva a cabo con ciego usando, por ejemplo, 10 ratones por grupo. Los animales apropiados para el ensayo son, por ejemplo, ratones macho Rj: RMNI (Elevage Janvier), con un peso de 20 - 30 g (intervalo máximo por experimento = 5 g) al principio del ensayo. Los animales se aclimatan como se ha descrito para los animales usados en el ensayo de LES. El ensayo incluye múltiples ensayos usando compuestos de referencia (por ejemplo, morfina), compuestos comparativos (por ejemplo, gabapentina y duloxetina), y compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en dosis múltiples como se ha descrito previamente en el ensayo de LES, y se administran por vía subcutánea 60 minutos antes de la formalina en comparación con el grupo

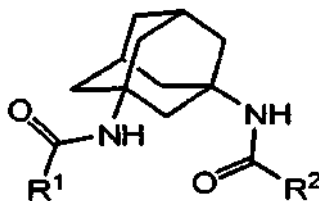
de control de vehículo, mientras que la morfina (64 mg/kg por vía oral), gabapentina (300 mg/kg por vía oral) y duloxetina (10 mg/kg por vía oral) se administran por vía oral 60 minutos después de la formalina. Los datos se analizan por comparación de grupos tratados con grupos de control de vehículo usando pruebas U de Mann-Whitney sin aparear.

- 5 La esclerosis múltiple se puede evaluar mediante el modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune (EAE) que se describe en [H. Y. Liu y *col.* *J. Neurosci. Res.*, **2002**, 70, 2: 238-48].

La presente solicitud es una Solicitud de Patente No Provisional de Estados Unidos que reivindica el beneficio de los documentos de Solicitud Provisional de Estados Unidos con números 61/083563 y 61/160804 presentados el 25 de julio de 2008 y el 17 de marzo de 2009, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

5 R^1 es alquilo, cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , - NHR^3 , - $N(alquilo)R^3$, - $C(O)NHR^3$, - $C(O)N(alquilo)R^3$, - $NHC(O)R^3$, - $N(alquilo)C(O)R^3$, -OH o - OR^3 , y

10 R^2 es alquilo C_2-C_6 , cicloalquilo, cetocicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada uno está opcionalmente mono, di, o trisustituido independientemente con alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, nitro, trifluoroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo- R^3 , - NHR^3 , - $N(alquilo)R^3$, - $C(O)NHR^3$, - $C(O)N(alquilo)R^3$, - $NHC(O)R^3$, - $N(alquilo)C(O)R^3$, -OH o - OR^3 , en los que:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son ambos heteroarilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos un heteroarilo es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzo[c]isoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxinilo, furanilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, o tiofenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos un heteroarilo está sustituido como se ha definido previamente, y

35 en el que los mono, di, o tri-sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, dimetilamino-etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, cloro, ciano, dimetilamino, dimetilamino-etoxi, metilo, metilamino, metoxi, fluoro, - $C(O)NHCH_3$, furanilo, pirrolidinilo, tiofenilo y trifluorometilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(6-metil-piridina-2-carboxamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(2-piridinacarboxamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(3-cloro-benzamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(4-piridinacarboxamida);
- 5 *N,N*-(1,3-adamantilen)bis(3-ciano-benzamida);
- [3-(3-Cloro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[(1-Metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 10 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico;
- (3-Benzoilamino-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(4-Dimetilamino-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [3-(4-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(3-Ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(4-metil-piridina-2-carboxamida);
- 20 *N,N*-(1,3-adamantilen)bis(quinolina-2-carboxamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(quinoxalina-2-carboxamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(tiofeno-2-carboxamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(3-fluorobenzamida);
- N,N*-(1,3-adamantilen)bis(3-metilbenzamida);
- 25 *N,N*-(1,3-adamantilen)bis(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida);
- {3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido tiazol-2-carboxílico;
- {3-[(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 30 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridazina-3-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cianometil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 35 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(2-Metil-oxazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;

- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Ciano-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Benzofuran-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 5 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzotiazol-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico;
- 10 {3-[(2,3-Dihidro-tieno[3,4-b][1,4]dioxina-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(1-Etil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 15 [3-(3-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Pirimidin-2-il-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Clorometil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- [3-(Ciclobutanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(3,3-Difluoro-ciclobutanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 20 {3-[(2-Metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-2H-indazol-3-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico;
- 25 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- 30 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 35 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-pirrolidin-1-il-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;

- 2-Metilamida 6-({3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida) del ácido piridina-2,6-dicarboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-benzoxazol-6-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-5-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carboxílico;
 5 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico;
 Éster de terc-butilo del ácido 6-{3-[(piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il-carbamoil}-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico;
 (3-Benzoilamino-adamantan-1-il)-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 10 {3-[(5-Metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Tiazol-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Tiofeno-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 15 {3-[(3-Metil-isoxazol-5-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-2*H*-indazol-3-carboxílico;
 [3-(3-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 [3-(4-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(2,2-Difluoro-ciclopropanocarbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 20 [3-(Ciclohexanocarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 [3-(Ciclopentanocarbonil-amino)-adamantan-1-il]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 25 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 7-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico;
 30 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 35 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico;
 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico;

- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 7-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico;
- 5 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico;
- 10 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 15 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipiridinil-6-carboxílico;
- 20 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-hidroxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 25 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-hidroxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 30 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-hidroxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-morfolin-4-il-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 40 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico;

- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-acetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- 5 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- 10 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 15 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 20 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-acetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 25 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 30 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 35 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-metoxi-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-dimetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-acetilamino-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- 40 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(3-dimetilamino-propilamino)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridina-2-carboxílico;
- 45 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-

carboxílico;

- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- 5 [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-(2-carbamoil-etilamino)-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-imidazol-1-il-piridina-2-carboxílico;
- 10 {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-fenil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico;
- 15 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico;
- 20 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- 25 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 30 {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico;
- 35 {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico;

- {3-[(5-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico;
- {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico;
- {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico;
- {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico;
- 5 {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-(3-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 5-trifluorometil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[3-(2-Hidroxi-etoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 10 (3-[(4-(2-Hidroxi-etoxi)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[3-(2-Hidroxi-2-metil-propoxi)-benzoilamino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- (3-[(4-(2-Hidroxi-2-metil-propoxi)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il)-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
- 15 {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2,6-dimetil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(Piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-fluoro-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- {3-(3-Dimetilamino-benzoilamino)-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 20 {3-[(Piridina-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(Piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Aminopiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2,6-dimetil-pirimidina-4-carboxílico;
- {3-[(Tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 25 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzoxazol-5-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico;
- {3-[(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(4-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 30 {3-[(6-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4,6-dimetil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(4-Metoxipiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(3-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(5-Metilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 35 {3-[(4-Hidroxipiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 2-Amida 6-({3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida) del ácido piridina-2,6-dicarboxílico;
- {3-[(6-Hidroximetilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;

- {3-[(6-Fluoropiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(4-Bromopiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 5 Éster de metilo del ácido 6-{3-[(6-metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Acetilpiridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-(1-Hidroxi-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- {3-[(6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- 10 *N,N'*-(1,3-adamantilen)bis(6-metil-pirazina-2-carboxamida);
- [3-(3-Metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(3-Etoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(2,5-Difluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(3-Cloro-4-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 15 [3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(3-Cloro-2-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(4-Metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(2-Metoxi-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 20 {3-[(2-Etoxi-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(2-Metil-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(3-Fluoro-5-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(4-Fluoro-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 25 {3-[(2-Fluoro-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(5-Cloro-2-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(3-Difluorometoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(3-Cloro-5-fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 30 {3-[(5-Metil-piridina-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(4-Fluoro-3-metil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(2-Fluoro-3-metoxi-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(3-Metil-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- [3-(2-Fluoro-5 trifluorometil-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 35 {3-[(5-Cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(4-Fluoro-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
- {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico;

- {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico;
 {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico;
 {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido benzoxazol-5-carboxílico;
 {3-[(4-Bromo-piridina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
 5 [3-(4-Fluoro-benzoilamino)-adamantan-1-il]-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
 {3-[(2-Bromo-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 6-metil-pirazina-2-carboxílico;
 {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico;
 {3-[(6-Metil-pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico;
 {3-[(2-Bromo-piridina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 10 {3-[(2-Metil-tiazol-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 {3-[(5-Ciclopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 {3-[(Pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico;
 {3-[(Pirazina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico;
 {3-[(2-Metil-pirimidina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico;
 15 {3-[(4-Metil-pirimidina-2-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 2-metil-pirimidina-4-carboxílico;
 {3-[(Pirimidina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-metil-pirimidina-2-carboxílico;
 {3-[(Pirimidina-4-carbonil)-amino]-adamantan-1-il}-amida del ácido 4-trifluorometil-pirimidina-2-carboxílico; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. Al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, seleccionado entre un grupo que consiste en una enfermedad o trastorno cognitivo, neurodegenerativo, psiquiátrico y neurológico.
- 25 8. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o el trastorno cognitivo o neurodegenerativo se selecciona entre un grupo que consiste en trastorno anímico, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, neurodegeneración inducida por traumatismo, encefalopatía inducida por SIDA, encefalopatía no inducida por SIDA, síndrome X frágil, trastornos de espectro autista, y una combinación de los mismos.
- 30 9. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o el trastorno cognitivo o neurodegenerativo es síndrome X frágil.
10. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el trastorno anímico es depresión.
11. Al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, en el que la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad o trastorno del dolor seleccionado entre el grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor neuropático y migraña.
- 35 12. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se trata al menos un síntoma de la enfermedad o el trastorno.
13. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o el trastorno es ansiedad.
- 40 14. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad o el trastorno es enfermedad de Parkinson.