



00 83188

UD
TE
CIC

SEPTIEMBRE 1999
Folios 01
Fecha 09-12-99
CIC
Institución: CIPSA
Fecha 09-12-99
Institución: CIPSA
Institución: CIPSA

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad Södertälje

Teléfono 46 8 553 260 00

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Lilian Alcaraz, Mark Furber, Timothy Luker, Michael Mortimore y Philip Thorne.

Identificación El primero, segundo, tercero y quinto inventor residen en: AstraZeneca R&D

Dirección Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leics. LE11 5RH, Reino Unido
y el cuarto inventor en: Vertex Pharmaceuticals Ltd. 88 Milton Park Abingdon

Ciudad Oxfordshire OX14 4RY, Reino Unido Teléfono 46 8 553 2600

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención "COMPUESTOS NOVEDOSOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA, SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD D. 486 ANDINA ☒ UNIONISTA ☐

(33) País SE (32) Fecha 09-12-99 (31) No. Solicitud 9904505-6

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/60 C07D 233/78

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona derivados de adamantano, un proceso para su preparación, la preparación de las composiciones farmacéuticas que las contienen, un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas, y su uso en terapia.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y , | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RECIBO DE PAGO
NIT : 80017606
Fecha de Emisión: 27-11-2000
Valor: \$ 61,614,000.00
Código de Verificación: 3037399

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,215
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	3037399	61,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. EL PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

COMPUESTOS NOVEDOSOS

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

La invención proporciona derivados de adamantano, un proceso para su preparación, la preparación de las composiciones farmacéuticas que las contienen, un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas, y su uso en terapia.

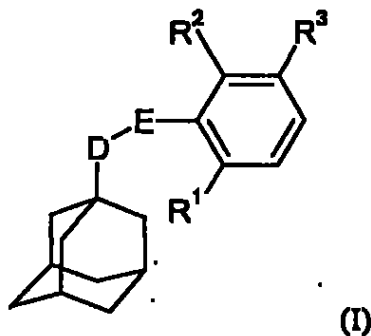
COMPUESTOS NOVEDOSOS

La invención proporciona derivados de adamantano, un proceso para su preparación, la preparación de las composiciones farmacéuticas que las contienen, un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas, y su uso en terapia.

El receptor P2X₇ (previamente conocido como receptor P2Z), que es un canal iónico de puerta ligando, está presente en una variedad de tipos de células, ampliamente conocidas por estar involucradas en el proceso inmuno/ inflamatorio, específicamente, macrófagos, clasmatoblastos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X₇ por nucleótidos extracelulares, en particular la adenosina trifosfato, conduce a la liberación de interleuquina-1 β (IL- 1 β) y la formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (clasmatoblastos) y derramamiento de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X₇ están también localizados en células que presentan antígenos (APC), queratinocitos, células salivares acinar (células parótidas), hepatocitos, eritrocitos, células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de médula ósea, neuronas y células renales mesangiales.

Sería deseable hacer compuestos efectivos como antagonistas del receptor P2X₇ para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, inmunes o cardiovasculares, en las etiologías en las que el receptor P2X₇ puede jugar un papel.

En concordancia con la presente invención, se presenta por tanto un compuesto de la fórmula general

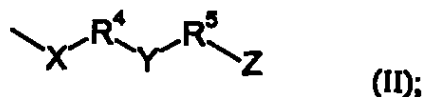


donde D representa CH_2 o CH_2CH_2 , preferiblemente CH_2 ;

E representa $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ o, preferiblemente, $\text{NHC}(\text{O})$;

R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o halógeno (p.e. flúor, cloro, bromo o yodo), o un grupo amino (NH_2), nitro (NO_2), alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ o trifluorometil;

R^3 representa un grupo de la fórmula



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH , SO o SO_2 ;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR^{11} , SO o SO_2 ;

Z representa un grupo OH , $-\text{SH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinil- $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonil- $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, imidazolil, 1 -metilimidazolil, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})$ alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarboniloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ o $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OR}^{16}$;

R^4 representa un alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ grupo;

R^5 representa un alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ grupo;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ grupo opcionalmente substituido con por lo menos un grupo hidroxil (p.e., uno, dos o tres grupos hidroxilo);

R^{11} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 opcionalmente substituido con por lo menos un substituyente (p.e. uno, dos o tres substituyentes) independientemente seleccionados entre hidroxil y alcoxi C_1-C_6 ; y

R^{14} , R^{15} y R^{16} cada uno independientemente representan un grupo alquil C_1-C_6 ,

con la condición de que (i) cuando E representa $NHC(O)$, X representa O, S o NH y Y representa O, entonces Z representa $-NR^6R^7$ donde R^6 representa un átomo de hidrógeno y R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C^1-C^8 substituido con por lo menos un grupo hidroxil, y (ii) cuando E representa $NHC(O)$, X representa O, S o NH, Y representa NH y R^6 representa CH_2CH_2 , entonces Z no es -OH o imidazolil;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique de otra manera, un substituyente alquilo o porción alquilo en un grupo substituyente puede ser lineal o ramificado. En la presente invención, un grupo o porción alquilo puede contener hasta 6 átomos de carbono, ejemplos de estos incluyen metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, n-pentil y n-hexil.

Preferiblemente, R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo amino, nitro, alquil C_1-C_4 o trifluorometil.

Más preferiblemente, R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo amino, nitro, alquil C_1-C_3 o trifluorometil.

Todavía más preferiblemente, R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o cloro.

Preferiblemente X representa un átomo de oxígeno o un grupo NH.

Preferiblemente Z representa un grupo -OH, -SH, -CO₂H, alcoxi C₁-C₄, C₁-C₄ alquiltio, alquilsulfinil C₁-C₄, alquilsulfonil C₁-C₄, -NR⁶R⁷, -C(O)NR⁸R⁹, imidazolil, 1-metilimidazolil, -N(R¹⁰)C(O) alquil C₁-C₄, alquilcarboniloxi C₁-C₄, alcoxicarboniloxi C₁-C₄, -OC(O)NR¹²R¹³, OCH₂OC(O)R¹⁴, -OCH₂OC(O)OR¹⁵ o -OC(O)OCH₂OR¹⁶.

Los grupos Z particularmente preferidos incluyen -OH, -CO₂H, metoxi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, -NR⁶R⁷, C(O)NR⁸R⁹, N(R¹⁰)C(O)CH₃, imidazolil, 1-metilimidazolil, alquilcarboniloxi C₁-C₄, alcoxicarboniloxi C₁-C₄, -OC(O)NR¹²R¹³, -OCH₂OC(O)R¹⁴, -OCH₂OC(O)OR¹⁵ y -OC(O)OCH₂OR¹⁶.

R⁴ preferiblemente representa un grupo alquil C₂-C₄, por ejemplo un grupo lineal alquil tal como -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃-.

R⁵ preferiblemente representa un grupo alquil C₁-C₅, por ejemplo -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂- o -CH₂C(CH₃)₂-.

Preferiblemente R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₄ opcionalmente sustituido con por lo menos un grupo hidroxil.

Y es convenientemente un grupo NR¹¹. Se prefiere que R¹¹ represente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₄ opcionalmente sustituido con por lo menos un substituyente independientemente seleccionado entre hidroxil y alcoxi C₁-C₄, preferiblemente C₁-C₄.

R^{14} , R^{15} y R^{16} cada uno independientemente representan un grupo alquil C_1 - C_6 , preferiblemente un grupo alquil C_1 - C_4 .

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

2-Cloro-5-[2-(2-metoxietilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido acético, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[2-(3-hidroxipropilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 5-[2-(2-Aminoetilamino)etilamino]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 5-[2-(2-Acetilaminoetilamino)etilamino]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido propiónico,
 2-Cloro-5-[2-(2-metilcarbamoiletilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 2-Cloro-5-[2-(2-dimetilcarbamoiletilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropiltio)propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,
 5-[2-(2-Aminoetiltio)etoxi]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropilsulfonil)propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,
 (±)-2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropilsulfinil)propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[2-(3-hidroxi-propiltio)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

(S)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-propilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(R)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-propilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(S)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(R)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(±)-2-Cloro-5-[2-(3-hidroxi-propilsulfinil)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[2-(3-hidroxi-propilsulfonil)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

(±)-5-[2-(2-Aminoetilsulfinil)etoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

5-[2-(2-Aminoetilsulfonil)etoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

5-[3-(2-Aminoetiltio)propoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(±)-5-[3-(2-Aminoetilsulfinil)propoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

5-[3-(2-Aminoetilsulfonil)propoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

2-Cloro-5-[[2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[2-[2-[(2-hidroxi-etil)amino]etoxi]etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metiltio)etil]amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metilsulfinil)etil]amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, ácido acético sal,

2-Cloro-5-[2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]etoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida, diclorhidrato,

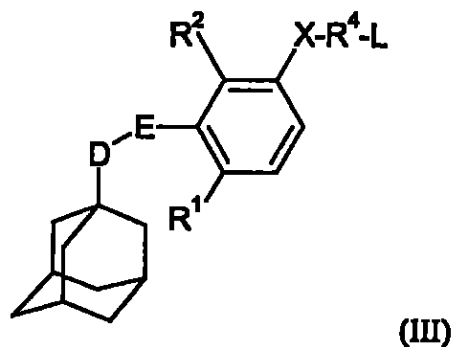
2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etil]amino]etil] amino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amino]etil] amino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, y

2-Cloro-5-[[2-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]etil]amino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se definió arriba que comprende:

a) cuando Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR¹¹, reaccionar un compuesto de la fórmula general



donde L representa un grupo saliente (p.e. un átomo de halógeno) y D, E, R¹, R², X y R⁴ son como se definió en fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



donde R^{20} representa $-OH$, $-SH$ o $-NHR^{11}$ y R^5 , R^{11} y Z son como se definió en fórmula (I); o

b) cuando Y representa SO o SO_2 , reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (I) en que Y representa un átomo de azufre con un agente oxidante adecuado;

y opcionalmente después de (a) o (b) convertir el compuesto de la fórmula (I) obtenido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los procesos de la invención pueden realizarse convenientemente en un solvente, p.e. un solvente orgánico tal como diclorometano, tetrahidrofuran, o un alcohol tal como etanol, isopropanol o butanol, a una temperatura, p.e. en el rango de 0 a 200 °C, preferiblemente en el rango de 0 a 150 °C. El agente oxidante usado en (b) arriba puede ser, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzóico o peroximonosulfato de potasio, comercialmente bajo el nombre comercial "OXONE".

Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos en el arte, p.e. en la WO 99/29660 y WO 99/29661 o pueden prepararse fácilmente usando técnicas conocidas. Los compuestos de la fórmula (III) donde X es un átomo de oxígeno pueden prepararse a partir del fenol correspondiente (WO 99/29660 y WO 99/29661) y un haloalcanol tal como 2-cloroetanol, 3-cloropropanol o 4-clorobutanol en presencia de trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato. Los compuestos de la fórmula (III) donde X es un grupo NH puede prepararse a partir de la anilina correspondiente (WO 99/29660 y WO 99/29661) y un haloalcanal tal como cloroacetaldehído, 4-clorobutanal, 5-cloropentanal o un hidroxialcanal adecuadamente protegido tal como 3-*terc*-butildimetilsililoxipropanal en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio. En el último caso, la remoción del grupo

protector y activación, por ejemplo por conversión en el grupo mesilato produce los compuestos de la fórmula (III). Los compuestos de la fórmula (III) donde X es un átomo de azufre pueden prepararse a partir del tiofenol correspondiente en presencia de un dihaloalcano tal como 1-bromo-2-cloroetano, 1-bromo-3-cloropropano o 1-bromo-4-clorobutano en presencia de una base tal como carbonato de cesio.

Los compuestos de la fórmula (IV) están comercialmente disponibles, son bien conocidos en la literatura o pueden prepararse fácilmente usando técnicas conocidas.

Se apreciará por aquellos expertos en el arte que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxil, carboxil o amino en los reactivos de inicio o en los compuestos intermedios puede ser necesario protegerlos por grupos protectores. De este modo, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede involucrar en cierta etapa la remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de la fórmula (I) arriba pueden convertirse en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, o una sal alcalino metálica tal como una sal de sodio o potasio.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Deberá entenderse que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y las mezclas de los mismos incluyendo los racematos. Los tautómeros y las mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos en que poseen actividad farmacológica y tienen utilidad como moduladores de actividad del receptor P2X₇. Son por lo tanto indicados como fármacos para el uso en el tratamiento o prevención de artritis reumatoidea, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, shock séptico, glomerulonefritis, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, quemaduras, enfermedad isquémica del corazón, embolia, enfermedad vascular periférica y venas varicosas.

En concordancia, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente para el uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente en la manufactura de un medicamento para el uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones contrarias

específicas. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben entenderse en concordancia.

La profilaxis es considerada particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido episodios previos, o que son consideradas con un riesgo mayor, de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos que han sido identificados por pruebas genéticas o por tamizaje que son particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o condición.

La invención proporciona adicionalmente un método para efectuar inmunosupresión (p.e. en el tratamiento de artritis reumatoidea, enfermedad de intestino irritable, aterosclerosis, psoriasis, enfermedad pulmonar, p.e. COPD o bronquitis, o enfermedades del sistema nervioso central p.e. enfermedad de Alzheimer o embolia) que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos arriba-mencionados la dosificación administrada variará por supuesto con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad o condición indicada. Para efectuar la inmunosupresión, la dosificación diaria del compuesto de la fórmula (I) estará normalmente en el rango de 0.001 mg/kg a 30 mg/kg.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser usados por sí solos pero generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica en la que la fórmula (I) compuesto/sal/solvato (ingrediente

activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo del modo de administración, las composiciones farmacéuticas comprenderán preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, de ingrediente activo, y, de 1 a 99.95 %p, más preferiblemente de 30 a 99.90 %p, de un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, todos porcentajes en peso con base en la composición total.

De esta forma, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

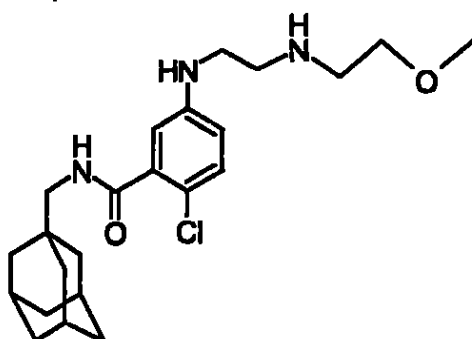
La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente con un farmacéuticamente aceptable adyuvante, diluyente o portador.

La composición farmacéutica de la invención puede ser administrada tópicamente (p.e. en el pulmón y/o las vías respiratorias o en la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, p.e. para administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o para administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o para administración subcutánea o para administración rectal en forma de supositorios o transdérmicamente.

La presente invención se explicará ahora en mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Ejemplo 1

2-Cloro-5-[2-(2-metoxietilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



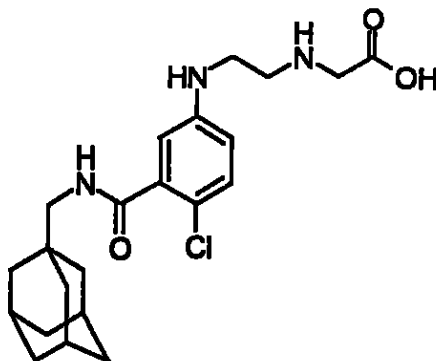
A una solución de 2-cloro-5-(2-cloroetilamino)-*N*-(tríciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.27 ml) en etanol (5 ml) se agregó yoduro de sodio (0.08 g) y 2-metoxietilamina (0.11 g). El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 15h antes de concentración bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por NPHPLC (eluyendo con etanol en diclorometano 0-25%) para producir 5-(*N*-(2-metoxietil)-2-aminoetil)amino-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida como un semi-sólido. Este se convirtió en la sal clorhidrato por agitación con HCl 4 M en dioxano y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.085 g)

EM (APCI +ve) 420/422 (M+H)⁺

RMN ^1H (CD_3OD) δ 8.27 (1H, t); 7.20 (1H, d); 7.73 (2H, m); 3.63 (2H, t); 3.46 (2H, t); 3.40 (3H, s); 3.26 (2H, m); 3.04 (2H, d); 1.98 (3H, s); 1.77 (3H, d); 1.67 (3H, d); 1.62 (6H, s).

Ejemplo 2

[2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido acético, clorhidrato



a) [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido acético, 1,1-dimetiletil ester

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 usando 2-cloro-5-(2-cloroetil)amino -N-(tríciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2 g) y *terc* butil glicina (0.26 g) para producir el compuesto del sub-título como una espuma caramelita (0.10 g)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7.13 (1H, d); 6.66 (2H, m); 3.20 (2H, t); 3.02 (2H, s); 2.79 (2H, t); 1.97 (3H, s); 1.76 (3H, d); 1.72 (3H, d); 1.61 (6H, s); 1.43 (9H, s).

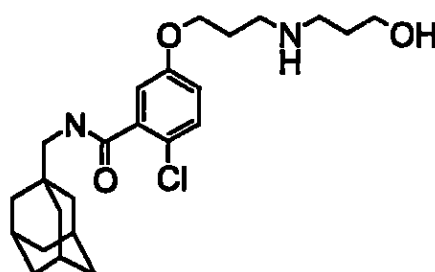
b) [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido acético, clorhidrato

A [2-[4-cloro-3-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido acético, 1,1-dimetiletil ester (0.10 g, Ejemplo 2a) se agregó una solución de HCl en dioxano (5 ml de una solución 4M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48h antes de concentración bajo presión reducida. El residuo se recristalizó dos veces a partir de una mezcla de propan-2-ol/acetato de etilo/eter para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.006 g).

RMN ¹H (CD₃OD) δ 8.30 (1H, t); 7.20 (1H, d); 6.72 (2H, m); 3.94 (2H, s); 3.47 (2H, s); 3.28 (2H, m); 3.03 (2H, s); 1.97 (3H, s); 1.76 (3H, d); 1.68 (3H, d); 1.61 (6H, s).

Ejemplo 3

2-Cloro-5-[3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



a) 2-Cloro-5-[3-cloropropoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida.

A una solución de 2-cloro-5-hidroxi-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.48 g) en etanol (5 ml) se agregó carbonato de cesio (0.977 g) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C por 10 min. antes de la adición de 1 -bromo-3 -cloropropano (0.74 ml). El calentamiento continuó por 24h antes del enfriamiento a temperatura ambiente y concentración bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (dos veces), luego con solución de KHSO₄ y salmuera. Los orgánicos se secaron (MgSO₄), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (eluyendo con acetato de etilo en isohexanos al 20%) para producir el compuesto del sub-título como espuma amarillo pálido (0.50 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.28 (2H, m); 6.91 (1H, m); 6.34 (1H, t); 4.13 (2H, t); 3.73 (2H, t); 3.58 (2H, d); 2.23 (2H, tt); 2.10 (2H, d); 1.73 (3H, d); 1.65 (3H, d); 1.59 (6H, s).

b) 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxi-propylamino)-propoxil-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato

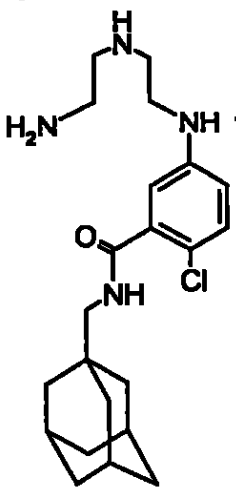
A una solución de 2-cloro-5-[3-cloropropoxil-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (0.25 g, Ejemplo 3a) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.54 ml) en etanol (5 ml) se agregó yoduro de sodio (0.08 g) y 1-propanolamina (0.24 ml). El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 24h. La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por NPHPLC (eluyendo con etanol en diclorometano 0-25%) para dar 2-cloro-5-[3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxil-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

EM (APCI +ve) 376/378 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.12 (1H, d); 6.88 (1H, d); 6.58 (1H, dd); 6.52 (1H, s); 4.20-4.80 (4H+agua, s); 3.71 (2H, s); 3.38 (2H, d); 3.12 (2H, d); 2.99-3.05 (4H, m); 1.99 (3H, S); 1.97 (3H, s); 1.81 (2H, quin); 1.68 (6H, q); 1.57 (6H, s).

Ejemplo 5

5-[2-(2-Aminoetilamino)etilamino]-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato



a) [2-[2-[4-cloro-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoyl)-fenilamino]-etilamino]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetil)amino-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2 g) y ester *terc* butil de ácido (2-amino-etil)-carbámico (0.25 g) para producir el compuesto del sub-título como un aceite carmelito (0.25 g).

EM (APCI +ve) 405/407 (M+H-Boc)⁺

b) 5-[2-(2-Aminoetilamino)etilamino]-2-cloro-N-(triciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetil)-benzamida, acetato

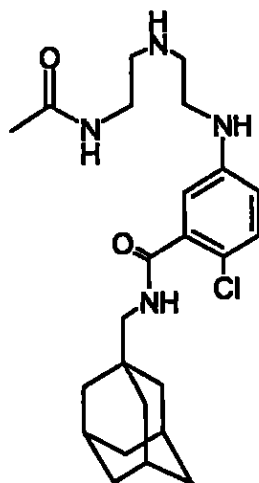
HCl 4 M en dioxano (2ml) se agregó a una solución de [2-[2-(4-cloro-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoil)-fenilamino)-etilamino]etil]-ácido carbámico, 1,1 -dimetiletil ester (0.25g, Ejemplo 5a) en isopropanol (5ml). Después de 15h la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por PPHPLC (eluyendo con MeCN 15-95% en AcONH₄ acuoso al 0.1 %) para producir el compuesto del título como un sólido (0.035g).

EM (APCI +ve) 405/407 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.12 (1 H, d); 7.00 (1H, d); 6.61 (1 H, dd); 6.50 (1H, t); 3.28 (2H, s); 3.10 (2H, d); 3.02 (2H, s); 2.95 (4H, s); 2.20-2.80 (5H+agua, s); 1.99 (6H, s); 1.68 (6H, q); 1.57 (6H, s).

Ejemplo 6

5-[2-(2-Acetilaminoetilamino)etilamino]-2-cloro-N-(triciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato



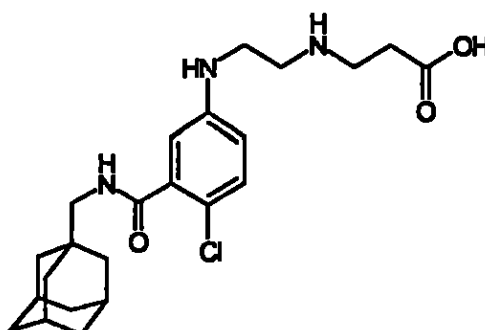
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetilamino)-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2g) y N-(2-amino-etil)-acetamida (0.16g) para producir el compuesto del título como un sólido (0.03g).

EM (APCI +ve) 4471449 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.15 (1H, d); 6.95 (1H, d); 6.68 (1H, s); 6.60 (1H, dd); 6.47 (1H, t); 3.41 (2H, q); 3.33 (2H, t); 3.15 (2H, d); 2.99 (2H, t); 2.87 (2H, t); 2.20-2.60 (3H+agua, s); 1.99 (3H, s); 1.98 (3H, s); 1.95 (3H, s); 1.68 (6H, q); 1.58 (6H, s).

Ejemplo 7

[2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido propiónico



a) [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido propiónico, 1,1-dimetiletil ester

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetil)amino-N-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2 g) y β-alanina 1,1-dimetiletil ester (0.29 g) para producir el compuesto del sub-título como un aceite (0.20 g).

EM (APCI +ve) 490/492 (M+H)⁺

b) [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-propiónico ácido

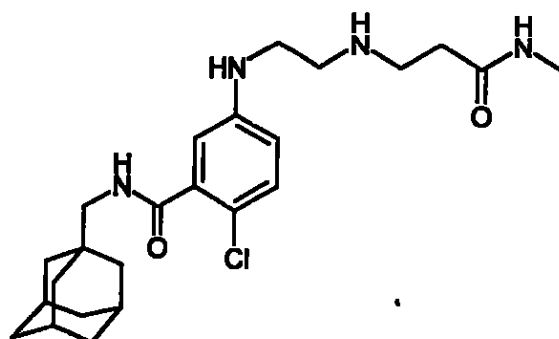
A una solución de [2-[4-cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoi- fenilamino]-etilamino]-ácido propiónico, 1,1-dimetiletil ester (0.20 g, Ejemplo 7a) en diclorometano (5 ml), se agregó ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 15h la solución se concentró y se purificó por RPHPLC (eluyendo con MeCN 15-95% en AcONH₄ acuoso al 0.1%) para producir el compuesto del título como un sólido (0.010 g).

EM (APCI +ve) 434/436 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃/d₆-DMSO/d₁-TFA/CD₃OD) δ 7.18 (1H, d); 6.78 (1H, d); 6.68 (1H, dd); 3.50 (2H, t); 3.25 (2H, t); 3.22 (2H, t); 3.10 (2H, s); 2.78 (2H, t); 2.00 (3H, s); 1.69 (6H, q); 1.59 (6H, s).

Ejemplo 8

2-Cloro-5-[2-(2-metilcarbamolletilamino)etilamino]-N-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato



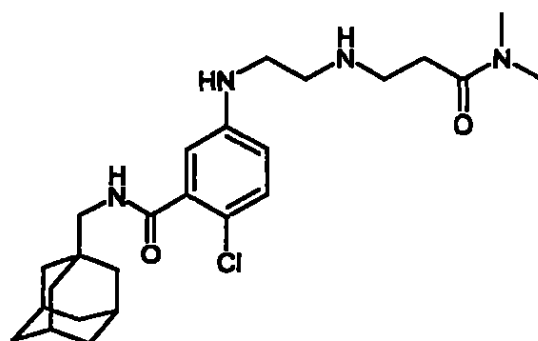
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetilamino)-N-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2g) (0.2 g) y 3-amino-N-metilpropionamida (0.22 g) para dar el compuesto del título (0.08g).

EM (APCI +ve) 4471449 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.13 (1H, d); 6.90 (1H, d); 6.59 (1H, dd); 6.20-6.40 (5H+agua, m); 3.40 (2H, t); 3.14 (2H, d); 3.08-3.01 (4H, m); 2.73 (2H, d); 2.52 (2H, t); 2.00 (6H, s); 1.68 (6H, q); 1.58 (6H, s).

Ejemplo 9

2-Cloro-5-[2-(2-dimetilcarbamolletilamino)etilamino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato



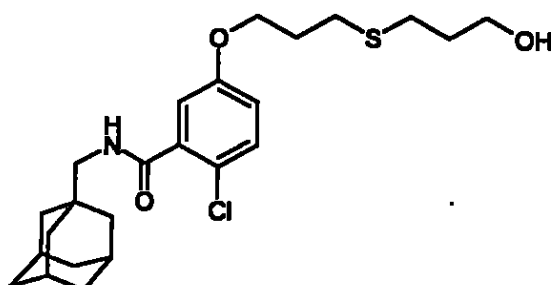
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetilamino)-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (WO 99/29661) (0.2g) (0.2 g) y 3-amino-N,N-dimetilpropionamida (0.23 g) para producir el compuesto del título (0.005 g).

EM (APCI +ve) 4611463 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.14 (1H, d); 6.95 (1H, d); 6.63 (1H, dd); 6.37 (1H, t); 3.35 (2H, t); 3.16 (2H, d); 3.02-2.99 (7H, m); 2.94 (3H, s); 2.63 (2H, t); 2.60-2.20 (3H+agua, s); 2.05 (3H, s); 2.00 (3H, s) 1.69 (6H, q); 1.58 (6H, s).

Ejemplo 10

2-Cloro-5-[3-(3-hidroxiopropil)propoxi]-N-(tríciclo [3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil) benzamida



A una solución de 2-cloro-5-[3-cloropropoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)- benzamida (0.06 g, Ejemplo 3a) y 1,8-diazabicyclo (5.4.0)undec-7-eno (0.07 ml) en 1-butanol (5 ml) se agregó yoduro de sodio (0.023 g) y 3-mecaptopropan-1-ol (0.04 ml). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 100 °C por 24h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 2M, dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con salmuera. Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por NPHPLC (eluyendo con etanol en diclorometano 0-2%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.05g).

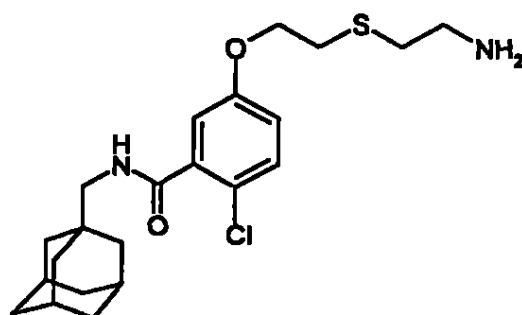
EM (APCI +ve) 452/454 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.29-7.26 (2H, m); 6.90 (1H, dd); 6.36 (1H, t); 4.09 (2H, t); 3.76 (2H, q); 3.17 (2H, d); 2.71 (2H, t); 2.65 (2H, t); 2.06 (2H, quin); 2.00 (3H, S); 1.85 (2H, quin); 1.69 (6H, q); 1.58 (6H, s).

71

Ejemplo 11

5-[2-(2-Aminoetil)etoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil) benzamida, clorhidrato



a) 2-Cloro-5-[2-cloroetoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida.

A una solución de 2-cloro-5-hidroxi-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)- benzamida (WO 99/29661) (0.30 g), trifenilfosfina (0.25 g) y 2-cloroetanol (0.07 ml) en tetrahidrofuran (4 ml) se agregó dietil azodicarboxilato (0.15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18h. Trifenilfosfina (0.12 g) y dietil azodicarboxilato (0.08 ml) adicionales se agregaron y la reacción se agitó por 4h adicionales. Silica se agregó y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (eluyendo con acetato de etilo en isohexanos al 20%) para producir el compuesto del sub-título como un aceite ligeramente coloreado (0.31 g)

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.30 (1H, t); 7.39 (1H, d); 7.03 (1H, dd); 6.96 (1H, d); 4.29 (2H, t); 4.04 (2H, t); 2.92 (2H, d); 1.93 (3H, s); 1.72-1.44 (12H, m).

b) [2-[3-[4-Cloro-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}] dec-1-ilmetil carbamoyl)-fenoxi]-etil]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

A una solución de 2-cloro-5-[2-cloroetoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (0.1 g, Ejemplo 11a) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0) undec-7-eno (0.12 ml) en isopropanol (3 ml) se agregó yoduro de sodio (0.04 g) y ester *terc* butil de ácido (2-mercapto-etil)- carbámico (0.14 ml). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 100 °C por 24h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 2M, dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con salmuera. Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por NPHPLC (eluyendo con etanol en diclorometano 0-2%) para producir el compuesto del subtítulo (0.32 g).

EM (APCI +ve) 523/525 (M+H)⁺

c) 5-[2-(2-Aminoetil]etoxi]-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)- benzamida, clorhidrato

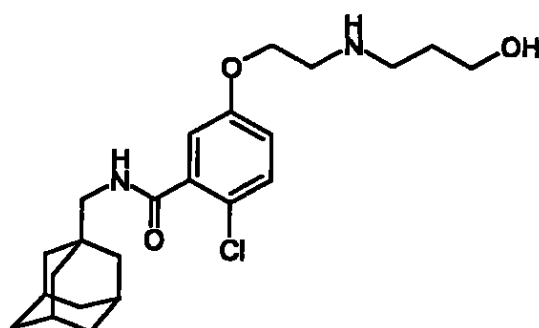
HCl 4 M en dioxano (2 ml) se agregó a una solución de [2-[3-[4-cloro-3- (triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoyl)-fenoxi]-etil]etiloetil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester (230 mg, Ejemplo 11b) en metanol (5 mL). Después de 15h la solución se concentró luego se purificó por RPHPLC (eluyendo con MeCN 15-50% en AcONH₄ acuoso al 0.1 %) para producir el compuesto del título como la sal acetato. La sal acetato se convirtió en la sal clorhidrato por agitación con HCl 4 M en 1,4-dioxano. Concentración y trituración con dietil eter dio el compuesto del título como un sólido (0.055 g).

EM (APCI +ve) 423/425 (M+H)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.30 (1H, t); 7.95 (3H, s); 7.39 (1H, d); 7.02 (1H, dd); 6.94 (1H, d); 4.19 (2H, t); 3.02-2.91 (6H, m); 2.85 (2H, t); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 12

2-Cloro-5-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-*N*-(triciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



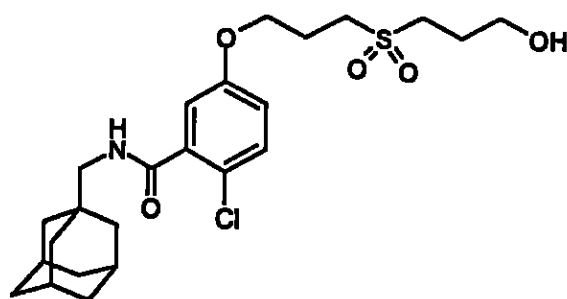
A una solución de 2-cloro-5-[2-cloroetoxi]-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 11a, 0.15 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.50 ml) en 1-butanol (4 ml) se agregó yoduro de sodio (0.06 g) y 3-aminopropan-1-ol (0.09 ml). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 110 °C por 24h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC (eluyendo con MeCN 25-95% / AcONH_4 acuoso al 0.1 %) para dar 2-cloro-5-[2-[(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida como la sal acetato. Este se convirtió en la sal clorhidrato por agitación con HCl 4 M en dioxano y concentración bajo presión reducida. Recristalización a partir de isohexano / isopropanol dio el compuesto del título como un sólido blanco (0.1 g).

EM (APCI +ve) 421/423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.08 (2H, s); 8.32 (1H, t); 7.43 (1H, d); 7.06 (1H, dd); 6.98 (1H, d); 4.79 (1H, t); 4.27 (2H, t); 3.49 (2H, q); 3.40 (2H, s); 3.05 (2H, s); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.79 (2H, quin); 1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 13

2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropilsulfonil)propoxi]-*N*-(triciclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-1-ilmetil)-benzamida



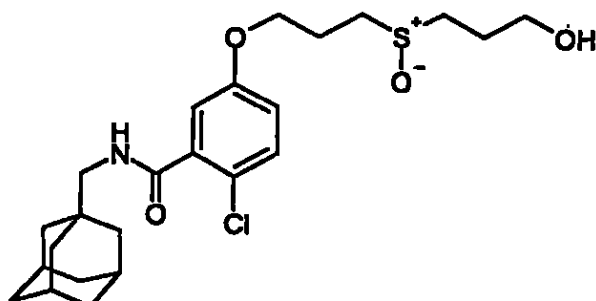
Acido 3-Cloroperoxibenzóico (0.14g, 70%) se agregó a una solución de 2-cloro-5-[3-(3-hidroxipropiltio)propoxi]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 10, 0.1 g) en diclorometano (10 ml). Después de 1 hora hidróxido de calcio (0.1 g) se agregó y la agitación continuó por 30min adicionales. La mezcla de reacción se secó (MgSO_4), se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se trituró con etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.030g).

EM (APCI +ve) 484/486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.29 (1H, t); 7.38 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.93 (1H, d); 4.68 (1H, t); 4.11 (2H, t); 3.49 (2H, q); 3.25 (2H, t); 3.14 (2H, t); 2.92 (2H, d); 2.12 (2H, quin); 1.94 (3H, s); 1.85 (2H, quin); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 14

(±)-2-Cloro-5-[3-(3-hidroxiopropilsulfinil)propoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



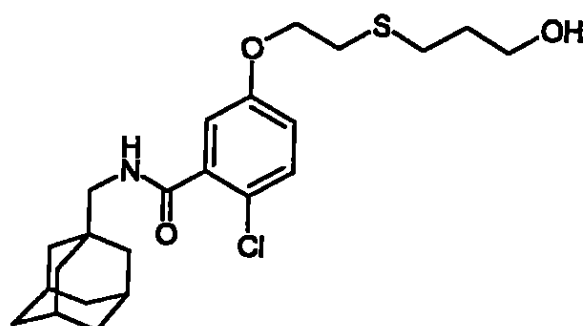
Acido 3-Cloroperoxibenzóico (0.065g, 70%) se agregó a una solución de 2-cloro-5-[3-(3-hidroxiopropiltio)propoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 10, 0.11 g) en diclorometano (10 ml). Después de 15h la mezcla de reacción cruda se purificó por NPHPLC (eluyendo con 0-10% etanol en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.055g).

EM (APCI +ve) 468/470 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.29 (1H, t); 7.37 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.93 (1H, d); 4.63 (1H, t); 4.12 (2H, t); 3.50 (2H, q); 3.00-2.64 (6H, m); 2.09 (2H, quin); 1.94 (3H, s); 1.80 (2H, quin); 1.62 (6H, q); .52 (6H, s).

Ejemplo 15

2-Cloro-5-[2-(3-hidroxiopropiltio)etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



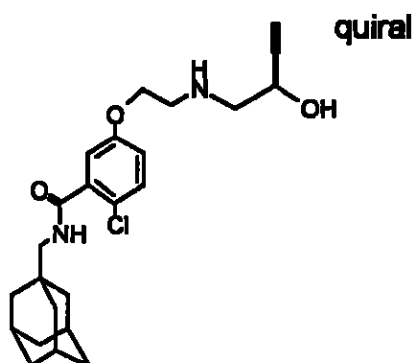
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 10 usando 2-Cloro-5-(2-cloroetoxi)-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 11a, 0.34g) y 3- mercaptopropan-1-ol (0.25ml) para dar el compuesto del título (0.4g).

EM (APCI +ve) 438/440 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.28 (1H, t); 7.37 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.92 (1H, d); 4.47 (1H, t); 4.15 (2H, t); 3.45 (2H, q); 2.92 (2H, d); 2.86 (2H, t); 2.63 (2H, t); 1.94 (3H, s); 1.72-1.57 (8H, m); 1.51 (6H, S).

Ejemplo 16

(S)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxipropilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)- N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (0.17, g, Ejemplo 11a) y (S)-1-amino-2-propanol (0.11 ml). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC (eluyendo con 25-95% MeCN en 0.1% AcONH₄ acuoso) para dar el compuesto del título como la sal acetato. Este se convirtió en la sal clorhidrato por agitación

con HCl 4 M en dioxano y concentración bajo presión reducida.

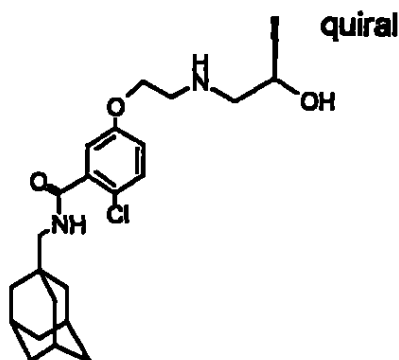
Recristalización a partir de isohexano / isopropanol dio el compuesto del título como un sólido (0.05g).

EM (APCI +ve) 421/423 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.80 (2H, d); 8.32 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.05 (1H, dd); 6.98 (1H, d); 5.36 (1H, d); 4.29 (2H, t); 4.05-3.95 (1H, m); 3.35 (2H, s); 3.10-3.00 (1H, m); 2.93 (2H, d); 2.85 (1H, m); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.12 (3H, d).

Ejemplo 17

(R)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxiopropilamino)etoxi]-N-(triciclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-1- ilmetil)-benzamida, clorhidrato



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 11a, 0.17 g) y (R)-1-amino- 2-propanol (0.11 ml). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC (eluyendo con MeCN 25-95% en AcONH₄ acuoso al 0.1 %) para dar el compuesto del título como la sal acetato. Este se convirtió en la sal clorhidrato por agitación con HCl 4 M en dioxano y concentración bajo presión

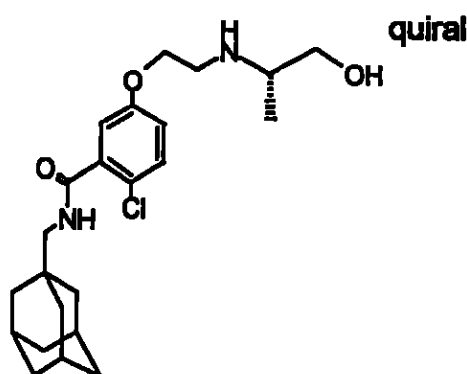
reducida. Trituración con dietil eter dio el compuesto del título como un sólido (0.055g).

EM (APCI +ve) 421/423 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.8 (2H, m); 8.32 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.05 (1H, dd); 6.98 (1H, d); 5.36 (1H, d); 4.29 (2H, t); 4.05-3.95 (1H, m); 3.35 (2H, s); 3.10-3.00 (1H, m); 2.93 (2H, d); 2.90-2.80 (1H, m); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.12 (3H, d).

Ejemplo 18

(S)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)etoxi]-N-(tríciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



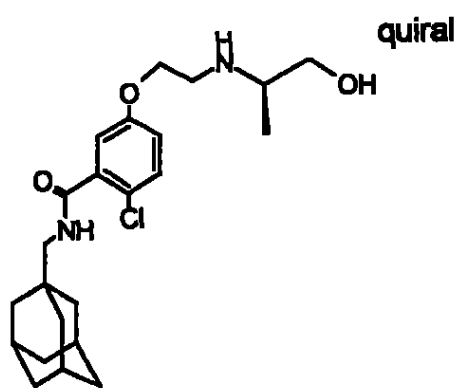
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 11a, 0.17 g) y (S)-2-amino-1-propanol (0.11 ml). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RPHPLC (eluyendo con MeCN 25-95% en AcONH₄ acuoso 0.1 %) para dar el compuesto del título como la sal acetato. Este se convirtió en la sal clorhidrato por agitación con HCl 4 M en dioxano y concentración bajo presión reducida. Trituración con dietil eter dio el compuesto del título como un sólido (0.07g).

EM (APCI +ve) 421/423 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.75 (2H, d); 8.32 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.05 (1H, dd); 6.99 (1H, d); 5.40 (1H, t); 4.29 (2H, t); 3.69-3.63 (1H, m); 3.56-3.50 (1H, m); 3.40-3.30 (3H+agua, s); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.22 (3H, d).

Ejemplo 19

(R)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



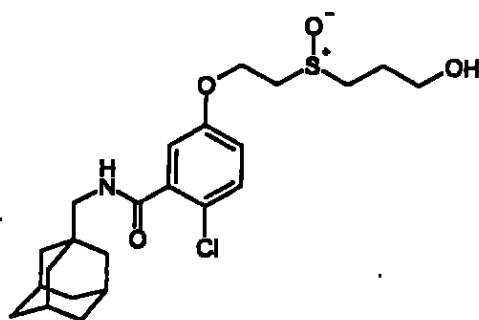
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 4 usando 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 11a, 0.17 g) y (R)-2-amino-1-propanol (0.11 ml). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RPH.PLC (eluyendo con MeCN 25-95% en AcONH₄ acuoso al 0.1 %) para dar el compuesto del título como la sal acetato. Este se convirtió en la sal clorhidrato por agitación con HCl 4 M en dioxano y se concentró bajo presión reducida. Trituración con dietil eter dio el compuesto del título como un sólido (0.05g).

EM (APCI +ve) 421/423 (M+H)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.75 (2H, d); 8.32 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.05 (1H, dd); 6.99 (1H, d); 5.40 (1H, t); 4.29 (2H, t); 3.69-3.63 (1H, m); 3.56-3.50 (1H, m); 3.40-3.30 (3H+agua, s); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.22 (3H, d).

Ejemplo 20

($\pm$)-2-Cloro-5-[2-(3-hidroxiopropilsulfinil)etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



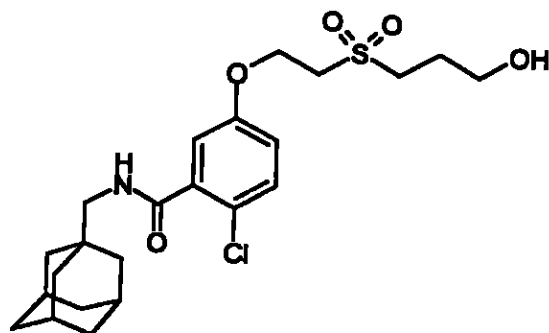
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 14 usando 2-cloro-5-[2-(3-hidroxiopropiltio)etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 15, 0.12g) y ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.07g, 70%) para dar el compuesto del título (0.07 g).

EM (APCI +ve) 454/456 ($M+H$)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.31 (1H, t); 7.39 (1H, d); 7.05 (1H, dd); 6.97 (1H, d); 4.64 (1H, t); 4.30-4.50 (2H, m); 3.55 (2H, q); 3.30-3.22 (1H, m); 3.07-3.01 (1H, m); 2.93-2.83 (3H, m); 2.81-2.74 (1H, m); 1.94 (3H, s); 1.80 (2H, quin); 1.66 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 21

2-Cloro-5-[2-(3-hidroxiopropilsulfonil)etoxi]-*N*-(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



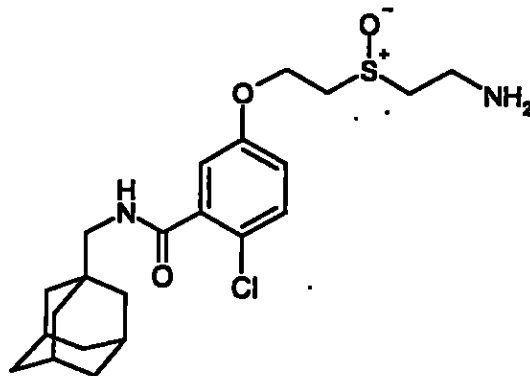
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 13 usando 2-cloro-5-[2-(3-hidroxiopropiltio)etoxi]-*N*-(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 15, 0.12g) y ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.14g, 70%). Purificación por NPHPLC (eluyendo 0-5% EtOH en diclorometano) dio el compuesto del título (0.07 g).

EM (APCI +ve) 470/472 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.31 (1H, t); 7.40 (1H, d); 7.05 (1H, dd); 6.98 (1H, d); 4.70 (1H, t); 4.38 (2H, t); 3.62 (2H, t); 3.50 (2H, q); 3.20 (2H, t); 2.92 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.85 (2H, quin); 1.66 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 22

(±)-5-[2-(2-Aminoetilsulfinil)etoxi]-2-cloro-*N*-(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



a) [2-[3-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoil)-fenoxi]-etil]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

Acido 3-Cloroperoxibenzóico (0.1 g, 70%) se agregó a una solución de [2-[3-[4-cloro- 3-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoil)-fenoxi]-etil]etil]-ácido carbámico, 1,1 -dimetiletil ester (Ejemplo 11b, 0.2g) en diclorometano (10 mL). Después de 2h hidróxido de calcio (0.3g) se agregó y la agitación continuó por 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se secó (MgSO₄), se filtró a través de celita y se concentró. Purificación por NPHPLC (eluyendo con etanol en diclorometano 0-10%) dio el compuesto del sub-título (0.14g).

EM (APCI +ve) 439/441 (M+H-Boc)⁺

b) (±)-5-[2-(2-Aminoetilsulfini)etoxi]-2-cloro-N-(tríciclo [3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato

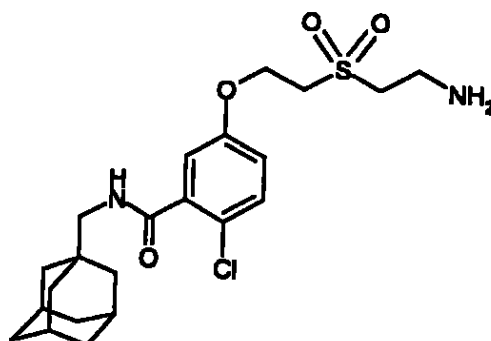
Acido clorhídrico 4M en dioxano (2ml) se agregó a una solución de [2-[3-[4-cloro-3- (tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoil)-fenoxi]-etilsulfini]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester (0.14g) en metanol (10 ml). Después de 15h la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recrystalizó a partir de isohexano 1 isopropanol, para producir del producto del título (0.05g).

EM (APCI +ve) 439/441 (M+H)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.32 (1H, t); 8.06 (3H, s); 7.40 (1H, d); 7.07 (1H, dd); 6.99 (1H, d); 4.45–4.30 (2H, m); 3.45–3.05 (6H, m); 2.92 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.85 (2H, quin); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 23

5-[2-(2-Aminoetilsulfonil)etoxi]-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



a) [2-[3-[4-Cloro-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil carbamoi)-fenoxil-etilsulfoni]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

Acido 3-Cloroperoxibenzóico (0.3g, 70%) se agregó a una solución de [2-[3-[4-cloro-3-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoi)-fenoxil-etilio]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester (Ejemplo 11b, 0.2g) en diclorometano (10ml). Después de 2h hidróxido de calcio (0.3g) se agregó y la agitación continuó por 30 min adicionales. La mezcla de reacción se secó (MgSO_4), se filtró a través de celita y se concentró. Purificación por NPHPLC (eluyendo con etanol en diclorometano 0-1 0%) produjo el compuesto del sub-título (0.12g).

EM (APCI +ve) 455/457 ($\text{M}+\text{H}-\text{BOC}$)⁺

b) 5-[2-(2-Aminoetilsulfonil)etoxi]-2-cloro-N-(triciclo

[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato

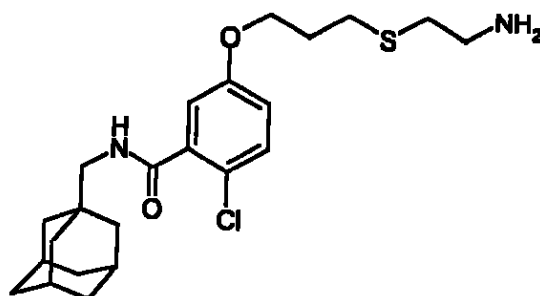
Acido clorhídrico 4 M en dioxano (2ml) se agregó a una solución de [2-[3-[4-cloro-3- (tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoil)-fenoxi]-etilsulfonil]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester (Ejemplo 23 a, 0.14g) en metanol (10 ml). Después de 15h la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recristalizó a partir de isohexano / isopropanol, para producir del producto del título (0.05g).

EM (APCI +ve) 455/457 (M+H)⁺

RMN ¹H (d⁶-DMSO) δ 8.32 (1H, t); 8.10 (3H, s); 7.42 (1H, d); 7.10 (1H, dd); 7.04 (1H, d); 4.40 (2H, t); 3.80 (2H, t); 3.55 (2H, t); 3.25 (2H, t); 2.95 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 24

5-[3-(2-Aminoetil)propoxil-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmetil)-benzamida, clorhidrato



a) [2-[3-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil carbamoil)-fenoxil- propil]etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 11b a partir de 2-cloro-5-(3- cloropropoxi)-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 3a, 0.47g), para producir el compuesto del sub-título (1.0 g).

EM (APCI +ve) 537/539 (M+H)⁺

b) 5-[3-(2-Aminoetil)propoxil-2-cloro- N-(triciclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-1-ilmetil)- benzamida, clorhidrato

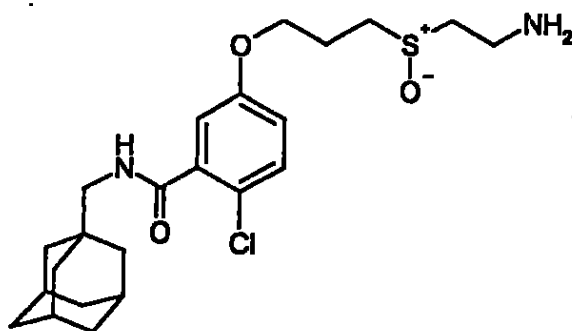
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 11c a partir de [2-[3-[4-cloro-3- (triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoil)-fenoxi]-propiltio] etil]-ácido carbámico, 1,1 -dimetiletil ester (Ejemplo 24a, 0.34g), para producir el compuesto del título (0.065g).

EM (APCI +ve) 437/439 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.29 (1H, t); 7.94 (3H, s); 7.37 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.92 (1H, d); 4.07 (2H, t); 2.98 (2H, t); 2.92 (2H, d); 2.71 (2H, t); 2.66 (2H, t); 2.02-1.95 (SH, m); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 25

(±)-5-[3-(2-Aminoetilsulfinil)propoxil]-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1- ilmetil)-benzamida, clorhidrato

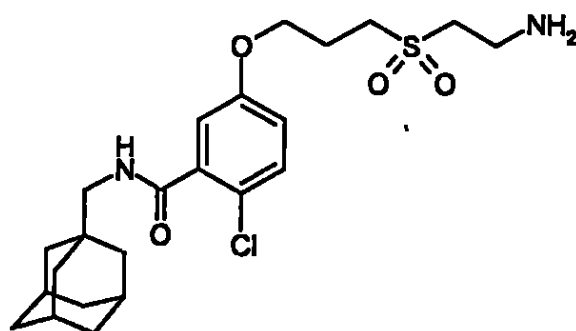


EM (APCI +ve) 453/455 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.30 (1H, t); 8.05 (3H, s); 7.38 (1H, d); 7.01 (1H, dd); 6.93 (1H, d); 4.13 (2H, t); 3.30-2.87 (8H, m); 2.10 (2H, quin); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 26

5-[3-(2-Aminoetil-sulfonil)propoxi]-2-cloro-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



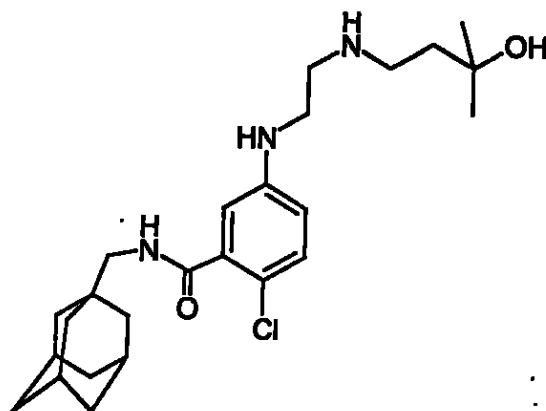
Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 23 usando [2-[3-[4-cloro-3-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetilcarbamoyl)-fenoxil-propiltioetil]-ácido carbámico, 1,1 -dimetiletil ester (Ejemplo 24a, 0.2g), para dar el compuesto del título (0.07g).

EM (APCI +ve) 4691471 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.30 (1H, t); 8.12 (3H, s); 7.39 (1H, d); 7.02 (1H, dd); 6.94 (1H, d); 4.15 (2H, t); 3.60-3.20 (6H+agua, m); 2.92 (2H, d); 2.12 (2H, quin); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.53 (6H, s).

Ejemplo 27

2-Cloro-5-[[2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]etil]amino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



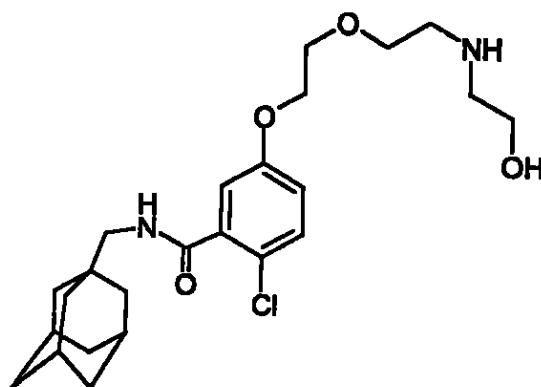
Preparado de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 1

EM (APCI +ve) 448/450 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.15 (1H, t); 7.10 (1H, d); 6.60-6.50 (2H, m); 5.86 (1H, t); 3.06 (2H, q); 2.89 (2H, d); 2.73-2.60 (4H, m); 1.93 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.08 (6H, s).

Ejemplo 28

2-Cloro-5-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato



a) 2-Cloro-5-[2-[2-cloroetoxi]etoxi]-N-(triciclo [3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 11a a partir de 2-cloro-5-hidroxi-N-(triciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (W099/2966 1.0g), 2-(2-cloroetoxi)etanol (0.5ml), trifenilfosfina (1.0g) y dietilazadicarboxilato (0.7ml). Cromatografía eluyendo con isohexano/acetato de etilo 4:1 a 7:3 dio el producto del sub-título como un sólido (1.2g).

EM (APCI +ve) 426/428/430 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.30-7.26 (2H, m); 6.93 (1H, dd); 6.33 (1H, t); 4.20 (2H, t); 3.88 (2H, t); 3.82 (2H, t); 3.65 (2H, t); 3.17 (2H, d); 2.00 (3H, s); 1.68 (6H, q); 1.58 (6H, s).

b) 2-Cloro-5-[2-[2-[(2-hidroxietil)amino]etoxi]etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato

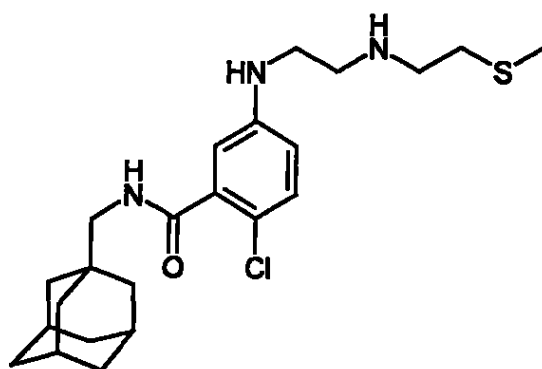
2-Hidroxietilamina (0.15ml) se agregó a una mezcla de 2-cloro-5-[2-[2-cloroetoxi]etoxi]-N-(triciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (0.1 g, Ejemplo 28a), yoduro de potasio (0.005g) y trietilamina (0.5ml) en n-butanol (4ml). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 100°C por 24h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se separaron y se lavaron con agua, luego con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio seguido por salmuera. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Purificación por RP-HPLC eluyendo con un gradiente de metanol / ácido trifluoroacético acuoso al 10.1 %. Concentración dio el producto como la sal trifluoroacetato, que se convirtió al clorhidrato por tratamiento con HCl 4 M en 1,4-dioxano para dar el producto del título (0.030g).

EM (APCI +ve) 451/453 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.62 (2H, brs); 8.29 (1H, t); 7.37 (1H, d); 7.01 (1H, dd); 6.93 (1H, d); 4.16 (2H, t); 3.85-3.70 (4H, m); 3.65 (2H, t); 3.17 (2H, quin); 3.02 (2H, quin); 2.92 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.63 (6H, q); 1.52 (6H, s).

Ejemplo 29

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metiltilio)etil]amino]etil]amino]-N-(tríciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-Ilmetil)-benzamida



a) 2-Cloro-5-nitro-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-Ilmetil)-benzamida

A una solución de ácido 2-cloro-5-nitrobenzónico (1.22g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agregó 1,1-carbonildiimidazol (1.0 g). La mezcla de reacción resultante se agitó por 2.5h y luego se agregó 1-adamantanometilamina (1.0g). Después de 14h la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en sílica gel (eluyendo con metanol en diclorometano 3-10%) para producir el compuesto del sub-título como un sólido amarillo (1.7 g).

EM (APCI +ve) 348/350 (M+H)⁺

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.53 (1H, d), 8.2 (1H, dd), 7.6 (1H, d), 6.2 (1H, bs), 3.2 (2H, d), 2.0 (3H, bs), 8 (12H, m)

b) 5-Amino-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

Una solución de 2-cloro-5-nitro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 29a, 0.50 g) y cloruro de amonio (0.5g) were se disolvió en etanol acuoso al 50%. Se agregó polvo de hierro (0.5g) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo por 3h antes de ser enfriada y los sólidos se removieron por filtración. Los licores madre se trataron con solución de hidróxido de sodio al 10% y el producto se extrajo en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del sub-título como un sólido blanco (0.4g).

EM (APCI +ve) 319/321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ 8.14 (1H, t); 7.03 (1H, dd); 6.56 (2H, m); 5.36 (2H, s); 2.89 (2H, d); 1.95 (3H, s); 1.7 (12H, m).

c) 2-Cloro-5-[(2-cloroetil)amino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

5-Amino-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (7 g, Ejemplo 29b) y cloroacetaldehído (50% solución en agua, 6.6 ml) se agitaron en metanol (120 ml) bajo nitrógeno por 10 min. Una mezcla de ácido clorhídrico 6M (1.8 ml) y metanol (1.8 ml) se agregó, seguido por cianohidruro de sodio (1.48 g). La mezcla se agitó por 2.5h. El metanol luego se removió bajo presión reducida y el residuo se dividió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y diclorometano. La

capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título (8.2 g).

EM (APCI +ve) 381/383/385 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.18 (1H, d); 7.02-6.99 (1H, m); 6.64-6.61 (1H, m); 6.37 (1H, br s); 4.19 (1H, br t); 3.72-3.69 (2H, m); 3.53-3.49 (2H, m); 3.17 (2H, d); 2.01 (3H, br s); 1.69 (6H, m); 1.59 (6H, br s).

d) 2-Cloro-5-[[2-[[2-(metiltio)etil]amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

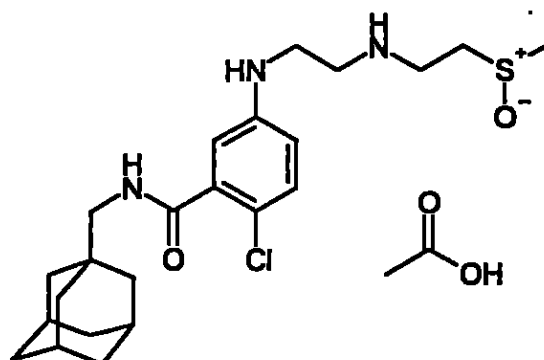
2-Cloro-5-[(2-cloroetil)amino]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (0.200 g, Ejemplo 29c), 2-(metiltio)etilamina (0.478 g), trietilamina (0.7 ml) y tetrahidrofuran (4 ml) se calentaron juntos en un tubo sellado a 80°C por 24h. La mezcla se enfrió, se vació en solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó en sílica gel (eluyente / diclorometano: metanol 19:1) para producir el compuesto del título como una goma (0.129 g).

EM (APCI +ve) 436/438 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.15 (1H, d); 6.97 (1H, d); 6.60 (1H, dd); 6.33 (1H, br t); 4.41 (1H, br t); 3.21-3.16 (4H, m); 2.91-2.82 (4H, m); 2.66 (2H, t); 2.17 (3H, s); 2.00 (3H, br s); 1.69 (6H, m); 1.58 (6H, br s).

Ejemplo 30

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metilsulfinil)etil]amino]etil]amino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, ácido acético sal



a) [2-[[4-Cloro-3-[[triciclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-1-ilmetil)amino] carbonil]-feny]amino]etil][2-(metiltio)etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metiltio)etil]amino]etil]amino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 29d, 0.284 g), di-*t*-butildicarbonato (0.284 g), trietilamina (0.2 ml) y diclorometano (5 ml) se agitaron juntos bajo nitrógeno por 48h, luego se vaciaron en agua y se extractaron en acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del sub-título (0.330 g) como un aceite.

EM (APCI +ve) 536/538 (M+H)⁺

b) [2-[[4-Cloro-3-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil) amino] carbonil] fenil]-amino]etil][2-(metilsulfinil)etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22 a partir de [2-[[4-cloro-3- [[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)amino]carbonil]fenil]amino]etil] [2-(metiltio)etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester (0.460 g, Ejemplo 30a), ácido 3-Cloroperoxibenzóico (0.315 g) y diclorometano (20 ml). Se agregó exceso de hidróxido de calcio, seguido por exceso de sulfato de magnesio. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó en sílica gel (diclorometano:metanol /19:1) para producir el compuesto del sub-título como una goma (0.141 g) y la sulfona correspondiente (0.057g).

EM (APCI +ve) 552/554 (M+H)⁺

c) 2-Cloro-5-[[2-1[2-(metilsulfinil)etil] amino]etil] amino] - N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, ácido acético sal

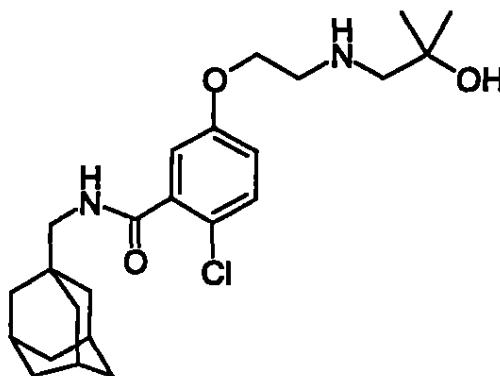
[2-[[4-Cloro-3-[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)amino]carbonil]fenil]-amino]etil][2-(metilsulfinil)etil]-ácido carbámico, 1,1-dimetiletil ester (0.141 g, Ejemplo 30b), cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (10 ml) y metanol (10 ml) se agitaron juntos bajo nitrógeno por 3h. La mezcla se vació en una solución de amoníaco acuoso al 25% y se concentró bajo presión reducida para dar la base libre. Esto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco /19:1:0.1), y el aceite resultante se repurificó por RPHPLC (eluyente NH₄OAc: CH₃CN / gradiente 75%:25% a 5%:95%) para producir el compuesto del título (0.030 g).

EM (APCI +ve) 452/454 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.15 (1H, d); 6.96 (1H, m); 6.62-6.59 (1H, m); 6.36 (1H, br t); 3.23-3.07 (6H, m); 2.93-2.78 (4H, m); 2.62 (3H, s); 2.00 (3H, br s); 1.69 (6H, m); 1.58 (6H, s).

Ejemplo 31

2-Cloro-5-[2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida, diclorhidrato



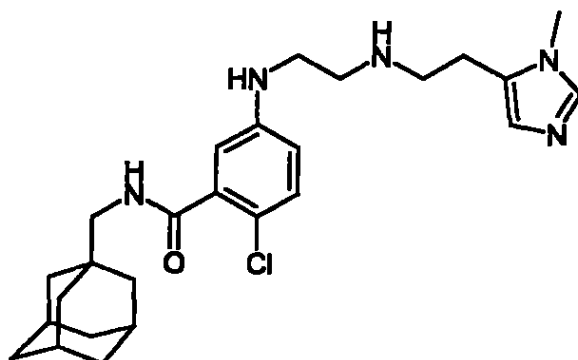
Preparado a partir de 2-cloro-5-[2-[2-cloroetoxi]etoxi]-N-(tríciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (0.380g, Ejemplo 28a) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28b para producir el compuesto del título como un sólido (0.038g).

EM (APCI +ve) 435/437 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.71-8.40 (2H, m), 8.33 (1H t, J = 6.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.7), 7.05 (2H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.21 (1H, s), 4.31 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.46-3.23 (2H, m), 2.99 (3H, d, J = 5.8 Hz), 2.93 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.94 (3H, s), 1.63 (6H, m), 1.52 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

Ejemplo 32

2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-5-yl)etil]amino]etil] amino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl[metil]-benzamida



a) 2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil] amino] etil]amino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

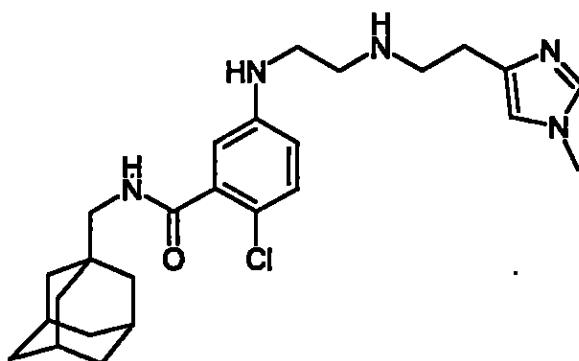
2-Cloro-5-[(2-cloroetil)amino]-N-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 29c, 0.100 g), 3-metilhistamina (0.200 g), *N,N*-diisopropiletilamina (0.5 ml), yoduro de potasio (0.040 g) y *n*-butanol (4 ml) se calentaron juntos en un tubo sellado a 110°C por 24h. La solución se enfrió, se vació en una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó en sílica gel (eluyente diclorometano/metanol /amoníaco 19:1:0.1) para producir el compuesto del título como una goma (0.053 g).

EM (APCI +ve) 470/472 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.37 (1H, s); 7.15 (1H, d); 6.93-6.92 (1H, m); 6.75 (1H, s); 6.61-6.57 (2H, m); 4.31 (1H, br t); 3.56 (3H, s); 3.23-3.16 (4H, m); 2.89 (4H, t); 2.75 (2H, t); 2.00 (3H, br s); 1.69 (6H, m); 1.59 (6H, brs).

Ejemplo 33

2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amino] etil] amino]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



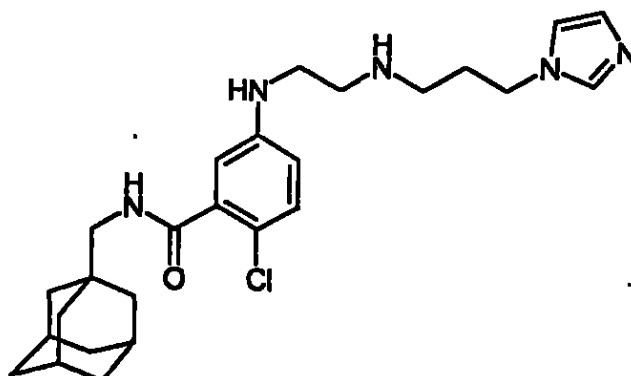
Preparado como en el Ejemplo 32 usando 2-cloro-5-[(2-cloroetil)amino]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 29c, 0.200 g), 1-metilhistamina (0.400 g), *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml), yoduro de potasio (0.080 g) y *n*-butanol (4 ml) para dar el compuesto del título como una goma (0.040 g).

EM (APCI +ve) 470/472 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.34 (1H, s), 7.13 (1H, d); 6.94 (1H, d); 6.34 (1H s); 6.57 (1H, dd); 6.37 (1H, br t); 4.56 (1H, br t); 3.62 (3H, s); 3.20-3.15 (4H, m); 2.93-2.87 (4H, m); 2.73 (2H, t); 2.00 (3H, br s); 1.69 (6H, m); 1.58 (6H, s).

Ejemplo 34

2-Cloro-5-[[2-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]etil]amino]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



2-Cloro-5-[(2-cloroetil)amino]-*N*-(triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 29c, 0.200 g), *N*-(3-aminopropil)-imidazol (0.957 g), trietilamina (1.2 ml), yoduro de sodio (0.010 g) y tetrahidrofuran (4 ml) se calentaron juntos en un tubo sellado a 80°C por 24h. La solución se enfrió, se vació en solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó en sílica gel (eluyente diclorometano/metanol/amoniaco 19:1:0.1) para producir el compuesto del título como una goma (0.176 g).

EM (APCI +ve) 470/472 (M+H)⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8.18 (1H, t); 7.58 (1H, s); 7.14-7.10 (2H, m); 6.86 (1H, s); 6.60- 6.57 (2H, m); 5.85 (1H, t); 4.00 (2H, t); 3.07-3.06 (2H, m); 2.90-2.89 (2H, m); 2.67-2.65 (2H, m); 2.46-2.43 (2H, m); 1.93 (3H, br s); 1.85-1.78 (2H, m); 1.64 (6H, br m); 1.51 (6H, br s).

Análisis Farmacológico

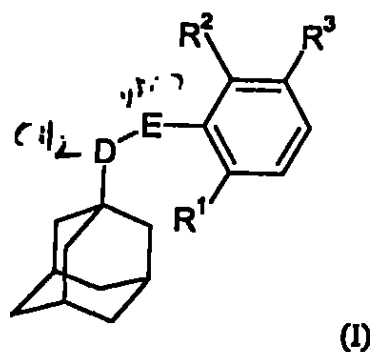
Ciertos compuestos tales como benzoil benzoil adenosina trifosfato (bbATP) son conocidos como agonistas del receptor P2X₇, que efectúan la formación de poros en la membrana del plasma (Drug Development Research (1996), 37(3), p. 126). Consecuentemente, cuando el receptor es activado usando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una prueba fluorescente de DNA), se observa un incremento en la fluorescencia del bromuro de etidio enlazante del DNA intracelular. El incremento en la fluorescencia puede usarse como una medida de activación del receptor P2X₇ y por lo tanto para cuantificar el efecto de un compuesto en el receptor P2X₇.

De esta manera, cada uno de los compuestos de los títulos de los Ejemplos 1 a 34 fue probado para la actividad antagonista en el receptor P2X₇. Así, la prueba se realizó en placas de microtitulación de 96-pozos de fondo plano, llenando los pozos con 250 µl de la solución de prueba que comprendía 200 µl de una suspensión de células THP-1 (2.5×10^5 células/ml) que contenía bromuro de etidio 10^{-4} M, 25 µl de una solución bufer alta en potasio que contenía bbATP 10^{-5} M, y 25 µl de una solución bufer alta en potasio que contenía compuesto de prueba 3×10^{-5} M. La placa se cubrió con una hoja plástica y se incubó a 37 °C por una hora. Luego se leyó la placa en un lector de placas fluorescente Perkin-Elmer, excitación 520 nm, emisión 595 nm, ancho de aberturas: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para propósitos de comparación, el bbATP (un agonista del receptor P2X₇) y piridoxal 5-fosfato (un antagonista del receptor P2X₇) se usaron separadamente en la prueba como controles. De las lecturas obtenidas, se calculó un valor pIC₅₀ para cada compuesto de prueba, esta cifra era el logaritmo negativo de la concentración de compuesto de prueba necesario para reducir la actividad agonista del bbATP en el 50%. Cada uno de los compuestos

de los Ejemplos 1 a 34 demostró actividad antagonista, y tenían un valor $pIC_{50} > 5.0$.

REIVINDICACIONES

1. un compuesto de la fórmula general

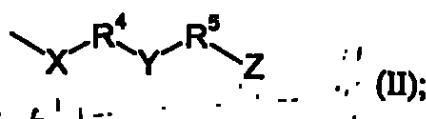


donde D representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

E representa $C(O)NH$ o, $NHC(O)$;

R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo amino, nitro, alquil C_1-C_8 o trifluorometil;

R^3 representa un grupo de la fórmula



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH , SO o SO_2 ;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR^{11} , SO o SO_2 ;

Z representa un grupo OH, -SH, -CO₂H, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinil-C₁-C₆, alquilsulfonil -C₁-C₆, -NR⁶R⁷, C(O)NR⁸R⁹, imidazolil, 1 -metilimidazolil, -N(R¹⁰)C(O) alquil C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, -OC(O)NR¹²R¹³, -OCH₂OC(O)R¹⁴, -OCH₂OC(O)OR¹⁵ o -OC(O)OCH₂OR¹⁶;

R⁴ representa un alquil C₂-C₆ grupo;

R⁵ representa un alquil C₁-C₆ grupo;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un alquil C₁-C₆ grupo opcionalmente substituido con por lo menos un grupo hidroxil;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆ opcionalmente substituido con por lo menos un substituyente, independientemente seleccionados entre hidroxil y alcoxi C₁-C₆; y

R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ cada uno independientemente representan un grupo alquil C₁-C₆,

con la condición de que (i) cuando E representa NHC(O), X representa O, S o NH y Y representa O, entonces Z representa -NR⁶R⁷ donde R⁶ representa un átomo de hidrógeno y R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C¹-C⁶ substituido con por lo menos un grupo hidroxil, y (ii) cuando E representa NHC(O), X representa O, S o NH, Y representa NH y R⁵ representa CH₂CH₂, entonces Z no es -OH o imidazolil;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde D representa CH₂

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde E representa NHC(O).

4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo amino, nitro, alquil C_1-C_3 o trifluorometil.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, donde X representa un átomo de oxígeno o un grupo NH.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, donde Y representa un grupo NR^{11} .

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, donde Z representa un grupo Z incluyen -OH, $-CO_2H$, metoxi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, $-NR^6R^7$, imidazolil, 1-metilimidazolil, $C(O)NR^8R^9$, $(R^{10})C(O)CH_3$, alquilcarboniloxi C_1-C_4 , alcoxicarboniloxi C_1-C_4 , $-OC(O)NR^{12}R^{13}$, $-OCH_2OC(O)R^{14}$, $-OCH_2OC(O)OR^{15}$ y $-OC(O)OCH_2OR^{16}$.

9. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado entre:

2-Cloro-5-[2-(2-metoxietilamino)etilaminol-*N*-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilamino]-ácido acético, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[2-(3-hidroxipropilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 5-[2-(2-Aminoetilamino)etilamino]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 5-[2-(2-Acetilaminoetilamino)etilamino]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 [2-[4-Cloro-3-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)carbamoil-fenilamino]-etilaminol-ácido propiónico,
 2-Cloro-5-[2-(2-metilcarbamoiletilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 2-Cloro-5-[2-(2-dimetilcarbamoiletilamino)etilamino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, acetato,
 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropiltio)propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,
 5-[2-(2-Aminoetiltio)etoxi]-2-cloro-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,
 2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropilsulfonil)propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,
 (±)-2-Cloro-5-[3-(3-hidroxipropilsulfinil)propoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,
 2-Cloro-5-[2-(3-hidroxipropiltio)etoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,
 (S)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxipropilamino)etoxi]-*N*-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(R)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxiopropilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(S)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)etoxi]-N-(tríciclo [3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(R)-2-Cloro-5-[2-(2-hidroxi-1-metiletilamino)etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(±)-2-Cloro-5-[2-(3-hidroxiopropilsulfinil)etoxi]-N-(tríciclo [3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[2-(3-hidroxiopropilsulfonyl)etoxi]-N-(tríciclo [3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

(±)-5-[2-(2-Aminoetilsulfinil)etoxi]-2-cloro-N-(tríciclo [3.3.1.^{3,7}]dec-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

5-[2-(2-Aminoetilsulfonyl)etoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

5-[3-(2-Aminoetiltio)propoxil-2-cloro- N-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

(±)-5-[3-(2-Aminoetilsulfinil)propoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

5-[3-(2-Aminoetilsulfonyl)propoxi]-2-cloro-N-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

2-Cloro-5-[[2-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etoxi]etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, clorhidrato,

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metiltio)etil]amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[[2-[[2-(metilsulfinil)etil]amino]etil]amino]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, ácido acético sal,

2-Cloro-5-[2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]etoxi]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida, diclorhidrato,

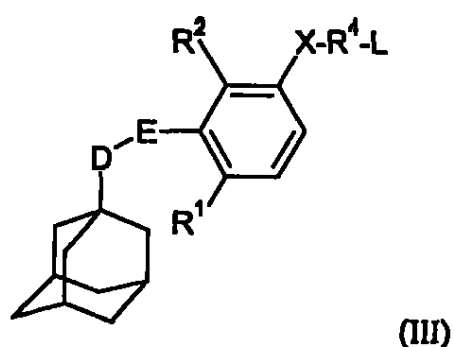
2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]amino]etil] amino]-N-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[[2-[[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amino]etil] amino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida, y

2-Cloro-5-[[2-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]etil]amino]-*N*-(tríciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 que comprende:

a) cuando Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR¹¹, reaccionar un compuesto de la fórmula general



donde L representa un grupo saliente y D, E, R¹, R², X y R⁴ son como se definió en fórmula (I), con un compuesto de la fórmula general



donde R²⁰ representa -OH, -SH o -NHR¹¹ y R⁵, R¹¹ y Z son como se definió en fórmula (I); o

b) cuando Y representa SO o SO₂, reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (I) en que Y representa un átomo de azufre con un agente oxidante adecuado;

y opcionalmente después de (a) o (b) convertir el compuesto de la fórmula (I) obtenido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso por la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11 que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para el uso en terapia.

14. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

15. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para el uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

16. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en la manufacura de un medicamento para uso en terepia.

17. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en la manufacura de un medicamento para uso en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

18. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en la manufacura de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

19. Un método de efectuar inmunosupresión que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

20. Un método de tratamiento de la artritis reumatoidea que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

21. Un método de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 06-12-00

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9904505-6

(72) INVENTOR/ES: Lillian Alcaraz; Mark Furber; Timothy Luker; Michael Mortimore y Phillip Thorne.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 09-12-99

(33) PAÍS: SE

(74) REPRESENTANTE
LEGAL:

JOSE ANTONIO LLOREDA

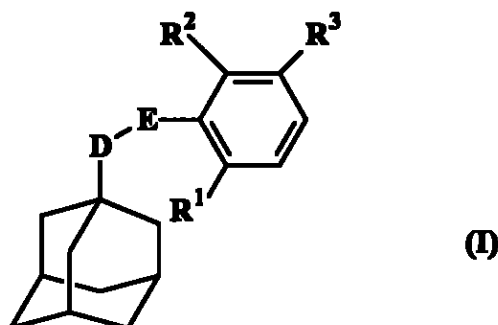
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS NOVEDOSOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

un compuesto de la fórmula general

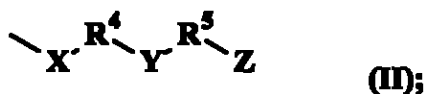


donde D representa CH_2 o CH_2CH_2 ;

E representa $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ o, $\text{NHC}(\text{O})$;

R^1 y R^2 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo amino, nitro, alquil C_1 - C_6 o trifluorometil;

R^3 representa un grupo de la fórmula



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NH , SO o SO_2 ;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo NR^{11} , SO o SO_2 ;

Z representa un grupo OH , $-\text{SH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, alcoxi C_1 - C_6 , alquiltio C_1 - C_6 , alquilsulfinil- C_1 - C_6 , alquilsulfonil $-\text{C}_1$ - C_6 , $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, imidazolil, 1-metilimidazolil, $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})$ alquil C_1 - C_6 , alquilcarboniloxi C_1 - C_6 , $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ o $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OR}^{16}$;

R⁴ representa un alquil C₂-C₈ grupo;

R⁵ representa un alquil C₁-C₈ grupo;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno, o un alquil C₁-C₈ grupo opcionalmente substituido con por lo menos un grupo hidroxil;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₈ opcionalmente substituido con por lo menos un substituyente independientemente seleccionados entre hidroxil y alcoxi C₁-C₈; y

R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ cada uno independientemente representan un grupo alquil C₁-C₈,

con la condición de que (i) cuando E representa NHC(O), X representa O, S o NH y Y representa O, entonces Z representa -NR⁶R⁷ donde R⁶ representa un átomo de hidrógeno y R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C¹-C⁸ substituido con por lo menos un grupo hidroxil, y (ii) cuando E representa NHC(O), X representa O, S o NH, Y representa NH y R⁶ representa CH₂CH₂, entonces Z no es -OH o imidazolil;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente (1) [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención (5) [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas (2) [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA [✓]

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, DC

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	00-93169
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0811
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

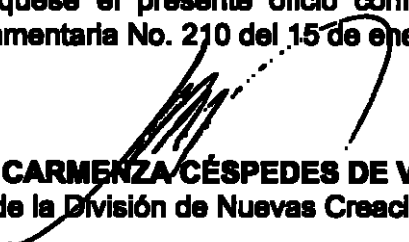
- Modificar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.

- Debe allegar el documento que acredita la representación, debidamente otorgado, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000). ✓

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 MAR 2001

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoque, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia