



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-43373

54. TÍTULO

Derivados E intermediarios de N- Adamantilmetilo
como composiciones Farmacéuticas y procesos para su preparación

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/44

71. SOLICITANTE

Astrazeneca AB

DOMICILIO

Sodertälje, suecia

74. APODERADO

José Antonio Lloreda
T.P 10.784 código 231

22. BOGOTÁ, D. C.,

11 Mayo 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04043373 00000000 Folios: 155
Fecha (RPD): 2004-05-11 17:07:45
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLORED A

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ALCARAZ, Lillian; JOHNSON, Timothy y STOCKS, Micheal.

Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/02057

Fecha: 12/11/02

Publicación Internacional No. WO 03/041707 A1

Fecha: 22/05/03

⑥

Título (54) "DERIVADOS E INTERMEDIARIOS DE N-ADAMANTILMETILO COMO
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCESOS PARA SU PREPARACION"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/44

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

16/11/01

(31) Número de Solicitud

0103836-3

⑨

Comprobante de Pago No. 04-34,840

Fecha: Mayo 3 de 2004

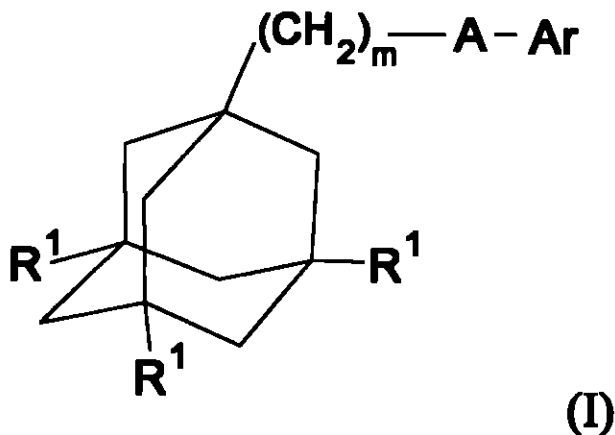
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO FIGUEROA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.764

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiazion : 04043373 00000000 Folios: 155
Fecha (RIB): 2004-05-11 17:07:45
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 34,940
FECHA : MAYO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22152234	03/05/2004	4,725,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

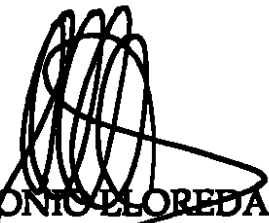
SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

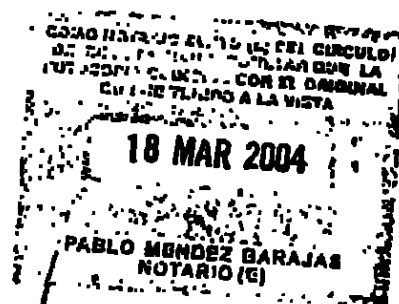
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo




ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO (E)
ESTOCOLMO

**CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO, SUECIA**

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENCA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **María Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día **19 de septiembre del 2000**.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

3

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Kayli
538668
gib...
UNA VEZ MÁS EN EL
MUNDO DE LA
LA MENTE HUMANA

SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

SEP 26 A 11:32
Mel...

RECEIVED
SECRETARÍA DE
ESTADOS

18 MAR 2004
COMO NOTARIO SEPTO 19 DEL CANTON
DE GUAYAS, MANO CONSTA QUE LA
AUTENTICIDAD DE LOS DATOS
CONTENIDOS EN EL
DOCUMENTO QUE SE
PRESENTO EN LA
FECHA DE 18 MAR 2004

AstraZeneca Aktieförsking
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto los facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieron en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktieförsking
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests-, and in case of opposition, where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

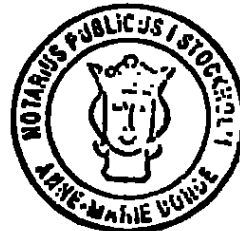
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí Notario
Público en y por el condado antes citado

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí Notario
Público en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de América~~ STATE OF SWEDEN
Estado de (ss)
Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de Ago de 2000 compareció
SONYA CELEBIOGLU a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinador de la Formalidad de la
AB la compañía nombrada en el documento que
antecede una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder que el sello estampado por
él al pie de tal poder en nombre y en representación
de la expresada Compañía es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de con fecha y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ STATE OF SWEDEN
State of (ss)
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug 2000 personally
came SONYA CELEBIOGLU
to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator the company named
within a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN
domiciled at the City of SÖDERTÄLJE,
State of SWEDEN
and legally constituted for a
period of tenure not yet expired that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
State of under date of
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true which he attests

Ex officio

Anne Marie Bonde
Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de
_____, Estados Unidos de América,

domiciliada en _____, Estado de
_____, Estados Unidos de América; y

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CUMPLIENDO CON LO DISPUESTO EN EL ARTICULO
DE LA LEY 1712 DE 2014, SE CERTIFICA QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HA SIDO A LA VISTA
18 MAR 2004
PABLO PINOZ

CONSUL DE COLOMBIA

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

previa la confrontación correspondiente DA
FE de que el documento que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Anna-Marie Bouge, Notario Público
Estocolmo, Suecia

M. Smith
.....
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>Siete</i>	dólares US\$ 7
Derechos Consulares	
<i>Quince</i>	dólares US\$ 15



EL CONSUL DE COLOMBIA
En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonyra Celebioglu

quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Astra Saneur AB

que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>Siete</i>	dólares US\$ 7
Derechos Consulares	
<i>Cien</i>	dólares US\$ 100



M. Smith
.....
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares
18 MAR 2004
PABLO PINOZ
NOTARIO

JEFE DE LEGACIÓN
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
COLOMBIA
18 MAR 2004
LAS FUNCIONES INDICADAS
DOCUMENTO DE CÉMPERA
ENCARGADO DE LAS FUNCIONES INDICADAS

folios 9; 10 y 11
extraído y tarjetas
Junio 03/2004
ly



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

8

Expediente No		04043373	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 02/02057

9

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 22-23

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Ver hoja adicional

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02057

10

13

Las Reivindicaciones 22-23 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/Regla 39.1(iv). Sin embargo, ha sido ejecutada una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 02/02057

11

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7: A61K 31/44, C07D 211/00 // C07C 53/138, C07C 57/28 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC												
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7: C07C, A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, NO clases como arriba Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)												
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES												
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.										
X	DE 1943404 A (LILLY INDUSTRIES LTD.), 17 de Diciembre de 1970 (17.12.70), reivindicaciones 1-11	1-21										
A	US 4751292 A (FOX), 14 de Junio de 1988 (14.06.88), estructura 1	1-21										
A	EP 0867436 A1 (ADIR ET COMPAGNIE), 30 de Septiembre de 1998 (30.09.98), página 14, reivindicación 1	1-21										
A	EP 0002065 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED), 30 de Mayo de 1979 (30.05.79), reivindicaciones 1-42	1-21										
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.												
* Categorías especiales de documentos citados:												
<table border="0"> <tr> <td>'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular</td> <td>'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención</td> </tr> <tr> <td>'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional</td> <td>'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo</td> </tr> <tr> <td>'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)</td> <td>'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica</td> </tr> <tr> <td>'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios</td> <td></td> </tr> <tr> <td>'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada</td> <td>'&' documento miembro de la misma familia de patentes</td> </tr> </table>			'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención	'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo	'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)	'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica	'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'&' documento miembro de la misma familia de patentes
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención											
'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo											
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)	'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica											
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios												
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'&' documento miembro de la misma familia de patentes											
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 4 de Marzo de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 05-03-2003										
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado FERNADO FARIETA/BS Teléfono No. +46 8 782 25 00										

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 02/02057

12



C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 3471491 A (VENKATACHALA L. ET AL), 7 de Octubre de 1969 (07.10.69)	1-21
A	BE 650919 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 23 de Julio de 1964 (23.07.64), reivindicaciones 1-30	1-21

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02057

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
DE 1943404 A	17/12/70	AT	307380 B	25/05/73
		BE	737975 A	26/02/70
		CH	538442 A	30/06/73
		CH	551365 A	15/07/74
		CH	553149 A	30/08/74
		DK	131721 B,C	25/08/75
		FR	2016468 A,B	08/05/70
		GB	1274652 A	17/05/72
		IE	33929 B,L	11/12/74
		IL	32892 A	25/04/75
		JP	49039256 B	24/10/74
		JP	49039257 B	24/10/74
		JP	50010856 B	24/04/75
		NL	6913046 A	03/03/70
		SE	364037 B	11/02/74
		US	3929888 A	30/12/75
		US	4027035 A	31/05/77
US 4751292 A	14/06/88	NINGUNO		
EP 0867436 A1	30/09/98	AU	731018 B	22/03/01
		AU	5967798 A	01/10/98
		BR	9803295 A	21/03/00
		CA	2232116 A	27/09/98
		CN	1090628 B	11/09/02
		CN	1197072 A	28/10/98
		FR	2761358 A,B	02/10/98
		JP	10279578 A	20/10/98
		NO	981415 A	28/09/98
		NZ	330041 A	28/01/99
		PL	325575 A	28/09/98
		US	5965575 A	12/10/99
		ZA	9802607 A	30/09/98
EP 0002065 A1	30/05/79	AU	4184278 A	31/05/79
		CA	1120471 A	23/03/82
		IL	53441 D	00/00/00
		IT	1101424 B	28/09/85
		IT	7830075 D	00/00/00
		JP	54081254 A	28/06/79
		US	4202892 A	13/05/80
		ZA	7806548 A	31/10/79
US 3471491 A	07/10/69	NINGUNO		

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02057**

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/02057**

.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal application No.
PCT/SE02/02057

18
15

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat application No.
PCT/SE02/02057

19
16

Claims 22-23 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Applicant's
Case No. 200512. 20
17
International application No.

PCT/SE 02/02057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 31/44, C07D 211/00 // C07C 53/138, C07C 57/28
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07C, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 1943404 A (LILLY INDUSTRIES LTD.), 17 December 1970 (17.12.70), claims 1-11 --	1-21
A	US 4751292 A (FOX), 14 June 1988 (14.06.88), structure 1 --	1-21
A	EP 0867436 A1 (ADIR ET COMPAGNIE), 30 Sept 1998 (30.09.98), page 14, claim 1 --	1-21
A	EP 0002065 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED), 30 May 1979 (30.05.79), claims 1-42 --	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 - "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 - "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 - "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 - "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2003

Date of mailing of the international search report

05-03-2003

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

FERNANDO FARIETA/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/02057

21
18

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3471491 A (VENKATACHALA L. ET AL), 7 October 1969 (07.10.69) --	1-21
A	BE 650919 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 23 July 1964 (23.07.64), claims 1-30 -- -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/02057

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE	1943404	A	17/12/70	AT	307380 B	25/05/73
				BE	737975 A	26/02/70
				CH	538442 A	30/06/73
				CH	551365 A	15/07/74
				CH	553149 A	30/08/74
				DK	131721 B,C	25/08/75
				FR	2016468 A,B	08/05/70
				GB	1274652 A	17/05/72
				IE	33929 B,L	11/12/74
				IL	32892 A	25/04/75
				JP	49039256 B	24/10/74
				JP	49039257 B	24/10/74
				JP	50010856 B	24/04/75
				NL	6913046 A	03/03/70
				SE	364037 B	11/02/74
				US	3929888 A	30/12/75
				US	4027035 A	31/05/77
US	4751292	A	14/06/88	NONE		
EP	0867436	A1	30/09/98	AU	731018 B	22/03/01
				AU	5967798 A	01/10/98
				BR	9803295 A	21/03/00
				CA	2232116 A	27/09/98
				CN	1090628 B	11/09/02
				CN	1197072 A	28/10/98
				FR	2761358 A,B	02/10/98
				JP	10279578 A	20/10/98
				NO	981415 A	28/09/98
				NZ	330041 A	28/01/99
				PL	325575 A	28/09/98
				US	5965575 A	12/10/99
				ZA	9802607 A	30/09/98
EP	0002065	A1	30/05/79	AU	4184278 A	31/05/79
				CA	1120471 A	23/03/82
				IL	53441 D	00/00/00
				IT	1101424 B	28/09/85
				IT	7830075 D	00/00/00
				JP	54081254 A	28/06/79
				US	4202892 A	13/05/80
				ZA	7806548 A	31/10/79
US	3471491	A	07/10/69	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/02057

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
BE	650919	A	23/07/64	AT	272301 B	10/07/69
				AT	279581 B	10/03/70
				BR	6460975 D	00/00/00
				CH	476673 A	15/08/69
				CH	479535 A	15/10/69
				DE	1468769 A,B	29/06/72
				DE	1792295 A	27/05/71
				DE	1793207 A	30/03/72
				DE	1793208 A	06/04/72
				DK	112027 B	04/11/68
				DK	114199 B	09/06/69
				DK	114769 B	04/08/69
				FI	42211 B	02/03/70
				FI	42322 B	31/03/70
				FI	42548 B	01/06/70
				FR	1572956 A	04/07/69
				GB	1069563 A	17/05/67
				IL	21753 A	25/01/68
				NL	6408505 A	25/01/65
				NL	7102097 A	25/05/71
				SE	320363 B	09/02/70
				SE	321924 B	23/03/70
				SE	330693 B	30/11/70
				US	3352912 A	14/11/67
				AT	269835 B	10/04/69
				AT	269836 B	10/04/69

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Mayo de 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/041707 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/44,
C07D 211/00 // C07C 53/138, 57/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/ 02057

(22) Fecha de Registro Internacional: Noviembre 12 de 2002
(12.11.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0103836-3 Noviembre 16 de 2001 (16.11.2001) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores: s

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
ALCARAZ, Lillian [FR/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). JOHNSON, Timothy
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
STOCKS, Micheal [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

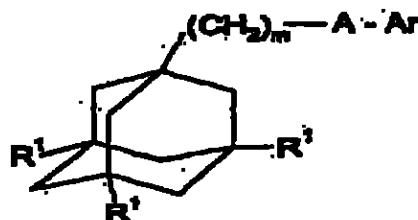
— de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos solamente

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS E INTERMEDIARIOS DE N-ADAMANTILMETILO COMO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCESOS PARA SU PREPARACION



(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de fórmula general (I) en la cual m, A, R¹ y Ar tienen los significados definidos en la descripción; un proceso e intermediarios usados en su preparación; composiciones farmacéuticas que los contienen; un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas; y su uso en terapia.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 May 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/041707 A1(51) International Patent Classification¹: A61K 31/44,
C07D 211/00 // C07C 53/138, 57/28LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SB02/02057

(22) International Filing Date:
12 November 2002 (12.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0103836-3 16 November 2001 (16.11.2001) SE(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALCARAZ, Lillian
[FR/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough; Leicestershire LE11 5RH (GB). JOHN-
SON, Timothy [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
(GB). STOCKS, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicester-
shire LE11 5RH (GB).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EG, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

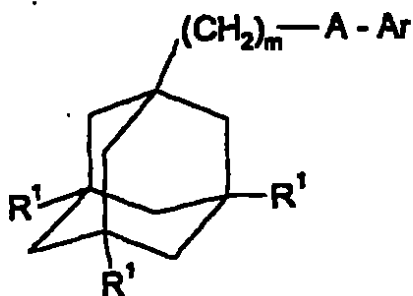
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EG, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: N-ADAMANTYLMETHYL DERIVATES AND INTERMEDIATES AS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
AND PROCESSES FOR THEIR PREPARATION

(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of general formula (I)
in which m, A, R¹ and Ar have the meanings defined in the specification;
a process for, and intermediates used in, their preparation; pharmaceutical
compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical
compositions; and their use in therapy.

WO 03/041707 A1

26
23

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100517-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/SE2002/002057	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12.11.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.11.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/44, C07D 211/00 // C07C 53/138, C07C 57/28		
Solicitante AstraZeneca Aktiebolag et al		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 04.06.2003	Fecha de terminación de este reporte 09.02.2004	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Fernando Farieta/EÓ Teléfono No. +46 8 782 25 00	

27
24

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

☒ la solicitud internacional según se presentó/suministro originalmente

☐ la descripción:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ los dibujos:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/figuras _____
☐ listado de secuencia (*especificar*) _____
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/figuras _____
☐ secuencia que enumera (*especificar*) _____
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (*especificar*) _____

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

28
25

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 22-23

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 22-23
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

Las Reivindicaciones 22-23 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/Regla 67.1. (iv) del PCT.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____
son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2002/002057

29
26

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-21	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-11 y 13-21	SI
	Reivindicaciones	12	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-21	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

La solicitud reivindicada se refiere a variantes de adamantano, procesos para su preparación y composiciones. Los adamantanos reivindicados son útiles como antagonistas receptores P2X7 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, inmunes o cardiovasculares.

Se encontró relevante el siguiente documento del reporte-ISA :

D1: DE1943404

El documento D1 comprende composiciones farmacéuticas que tengan elementos anti-depresivos, anti-Parkinsonismos y anti-mareos, así como actividad supresora del apetito, como ingrediente activo, de por lo menos un 1-amino-alquiladamantanes.

La fórmula I del D1 presenta la síntesis de los adamantanos con $-(CH_2)_n-CHR_1-N(R_2)(R_3)$ ramificado.

Novedad (N)

El documento D1 comprende variantes de 1-amino-alquiladamantane conforme a la fórmula I (D1).

Los adamantanos reivindicados y el proceso para su aplicación no son considerados que estén dentro del alcance de protección para el documento D1. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-21 cumplen los requerimientos de novedad.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2002/002057

30
77

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente

Continuación de: Casilla V

Nivel Inventivo (NI)

El proceso para la sintetización de las variantes de 1-amino-alquiladamantane en los ejemplos 17, 19, 20 y 51 (Ver página 7) es conocido.

Se considera que las fórmulas XXVII y XXXI (Reivindicación 12) están presentes en el documento D1 para la preparación de los adamantanos. Se considera obvio para la persona versada en la materia que con la enseñanza del documento D1 se llegue a los alquiladamantanos reivindicados. Por lo tanto se considera que el proceso reivindicado de la reivindicación 12 no supone nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
ANKOM 11 FEB 2004 GPS		
DATA ENTERED		
FINAL		

Applicant's or agent's file reference 100517-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/409	
International application No. PCT/SE 2002/002057	International filing date (day/month/year) 12.11.2002	Priority date (day/month/year) 16.11.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/44, C07D 211/00 // C07C 53/138, C07C 57/28		
Applicant AstraZeneca Aktiebolag et al		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

Date of submission of the demand 04.06.2003	Date of completion of this report 09.02.2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Fernando Farieta/EØ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:
- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 22-23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-23
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

Claims 22-23 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 67 (iv). PCT

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	<u>1-21</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-11 and 13-21</u>	YES
	Claims	<u>12</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-21</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The claimed application relates to adamantane variants, processes for their preparation and compositions. The claimed adamantanes are useful as P2X7 receptor antagonists in the treatment of inflammatory, immune or cardiovascular diseases.

From the ISA-report the following document had been found to be relevant:

D1: DE1943404

Document D1 comprises pharmaceutical compositions having anti-depressant, anti-Parkinsonism and anti-motion sickness and appetite suppressant activity comprising, as active ingredient, at least one 1-amino-alkyladamantanes.

The formula I of D1 presents the synthesis of adamantanes with a branched $-(CH_2)_n-CHR_1-N(R_2)(R_3)$.

Novelty (N)

Document D1 comprises 1-amino-alkyladamantane variants according to formula I (D1).

The claimed adamantanes and the process for their application are not considered to be within the scope of protection for document D1. Thus, claims 1-21 fulfil the requirements of novelty.

35
32

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V

Inventive Step (IS)

The process for synthesizing the 1-amino- alkyladamantane variants in examples 17, 19, 20 and 51 (See even page 7) is known.

The formulas XXVII and XXXI (Claim 12) are considered to be present in document D1 for the preparation of adamantanes. It is considered obvious to the skilled person in the art with the teaching of document D1 to achieve the claimed alkyladamantanes. Thus, the claimed process of claim 12 is not considered to involve an inventive step.

36
33

**DERIVADOS E INTERMEDIARIOS DE N-ADAMANTILMETILO COMO
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCESOS PARA SU
PREPARACION**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de fórmula general (I) en la cual m, A, R¹ y Ar tienen los significados definidos en la descripción; un proceso e intermediarios usados en su preparación; composiciones farmacéuticas que los contienen; un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas; y su uso en terapia.

34
34

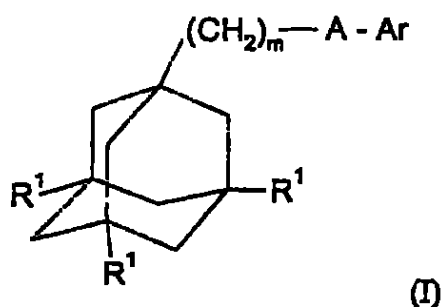
**DERIVADOS E INTERMEDIARIOS DE N-ADAMANTILMETILO COMO
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCESOS PARA SU
PREPARACION**

La presente invención se relaciona con los derivados de adamantano, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas y su uso en terapia.

El receptor P_2X_7 (anteriormente conocido como receptor $P2Z$), que es un canal de iones de ligando bloqueado, está presente en una variedad de tipos de células, ampliamente conocidos por estar involucrados en los procesos inflamatorios/inmunes, específicamente, macrófagos, clasmato blasto, y linfocitos (T y B). La activación del receptor P_2X_7 mediante nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de interleukin- 1β (IL- 1β) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), degranulación (clasmato blasto) y proliferación (células T), apoptosis y pérdida de L-selectina (linfocitos). Los receptores P_2X_7 también están ubicados sobre células que presentan antígenos (APC), keratinocitos, células salivares acinares (células parótidas), hepatocitos y células mesangiales.

Sería deseable elaborar compuestos efectivos como antagonistas de receptor P_2X_7 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, inmunes o cardiovasculares, en las etiologías de las cuales el receptor P_2X_7 puede jugar un papel.

Según la presente invención, se provee por lo tanto, un compuesto de fórmula:

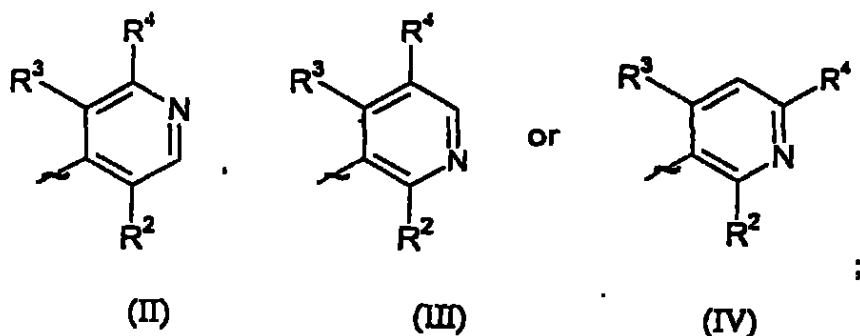


donde m representa 1, 2, o 3, preferiblemente 1 o 2;

cada R¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo), preferiblemente un átomo de hidrógeno;

A representa C(O)NH, o preferiblemente NHC(O);

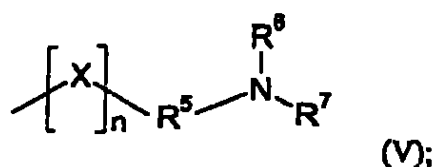
Ar representa un grupo



alguno de R² y R³ representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquiloC₁-C₈ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquiloC₃-C₈, (iii) alcoxiC₁-C₈ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxiC₃-C₈, y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa un grupo

36 39



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo >N-R⁶;

n es 0 o 1;

R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆;

R⁶ y R⁷ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquiloC₁-C₆ (opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alcoxiC₁-C₆ y (di)- alquilaminoC₁-C₄ (a su vez opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquiloC₃-C₆ (opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆); y

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆;

Con las condiciones que:

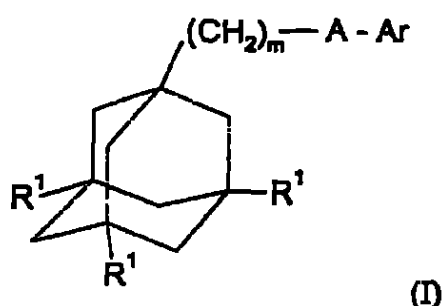
(a) cuando n es 0, A es NHC(O), y

(b) cuando n es 1, X representa oxígeno y A es C(O)NH, R⁶ y R⁷ no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquiloC₁-C₆ no sustituido, o cuando alguno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, el otro de R⁶ y R⁷ no representa un alquiloC₁-C₆ no sustituido; y

40
37

(c) cuando n es 1, X es oxígeno, azufre o >NH y A es NHC(O), R⁶ y R⁷ no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquiloC₁-C₆ no sustituido, o cuando alguno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, el otro de R⁶ y R⁷ no representa un alquiloC₁-C₆ no sustituido o -CH₂CH₂OH; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

En una realización de la invención se provee un compuesto de formula



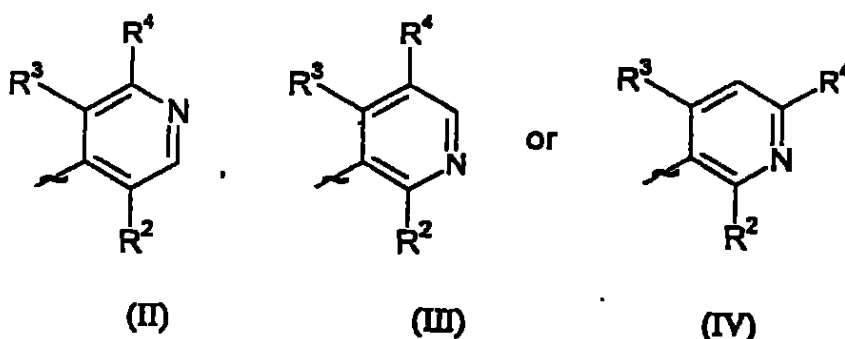
donde m representa 1, 2, o 3, preferiblemente 1 o 2;

cada R¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno

(e.g., fluor, cloro, bromo o yodo), preferiblemente un átomo de hidrógeno;

A representa C(O)NH, o preferiblemente NHC(O);

Ar representa un grupo

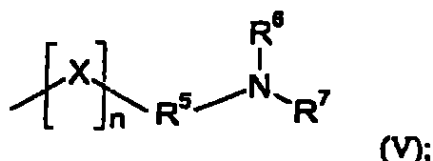


alguno de R² y R³ representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un

41
38

átomo de halógeno, (ii) cicloalquiloC₃-C₆, (iii) alcoxiC₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxiC₃-C₆, y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo >N-R⁶;

n es 0 o 1;

R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆; y

R⁶, R⁷ y R⁸, cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁-C₅, que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆;

Con las condiciones que:

(d) cuando n es 0, A es NHC(O), y

(e) cuando n es 1, X representa oxígeno y A es C(O)NH, R⁶ y R⁷ no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquiloC₁-C₅ no sustituido, o cuando alguno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, el otro de R⁶ y R⁷ no representa un alquiloC₁-C₅ no sustituido; y

(f) cuando n es 1, X es oxígeno, azufre o $>NH$ y A es $NHC(O)$, R^6 y R^7 no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquilo C_1-C_5 no sustituido, o cuando alguno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno, el otro de R^6 y R^7 no representa un alquilo C_1-C_5 no sustituido o $-CH_2CH_2OH$; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique otra cosa, un alquilo sustituido o mitad de alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/mitades alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, isobutilo, $tert$ -butilo, n -pentilo, n -hexilo y combinaciones de dos o más cualquiera de estos. Los grupos alquilo en un grupo sustituyente dialquilamino C_1-C_4 pueden ser iguales o diferentes. Adicionalmente, se debe apreciar que en la definición de R^5 , si el al menos un sustituyente opcional es un grupo hidroxilo o alcoxi, este no estará unido al átomo de carbono adyacente a cualquiera de $-X$, o $-NR^6R^7$. Asimismo, en las definiciones de R^6 , R^7 y R^8 , una mitad hidroxilo o alcoxi no debe estar unida al átomo de carbono que está adyacente al átomo de nitrógeno.

En una realización de la invención, Ar representa un grupo de fórmula (II) o (III).

En otra realización de la invención, Ar representa un grupo de Fórmula (II).

Alguno de R^2 y R^3 representa un halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo), nitro, amino, $(-NH_2)$, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo C_1-C_6 , preferiblemente alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituido por al menos uno

✓ 43
40

(e.g., uno, dos, tres o cuatro) átomo(s) de halógeno como se definió anteriormente, (ii) cicloalquiloC₃-C₆ (e.g., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), (iii) alcoxiC₁-C₆, preferiblemente alcoxiC₁-C₄ opcionalmente sustituido por al menos uno (e.g., uno, dos, tres o cuatro) átomo(s) de halógeno como se definió anteriormente, y (iv) cicloalquiloxiC₃-C₆ (ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi), y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno o halógeno como se definió anteriormente;

En una realización de la invención, alguno de R² y R³ representa un átomo de halógeno (como cloro o bromo) y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención n es 0.

R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₅ (e.g. C₁-C₃) que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de hidroxilo, halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo) y alcoxiC₁-C₆, preferiblemente alcoxiC₁-C₄ (e.g., metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de dos cualquiera o más de estos).

En una realización de la invención, R⁵ representa -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o -CH₂CH(OH)CH₂-.

R⁶ y R⁷ representa cada uno independientemente:

- (i) un átomo de hidrógeno,

8
44
81

- (ii) alquiloC₁-C₆, preferiblemente alquiloC₁-C₅ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo), y alcoxiC₁-C₆, preferiblemente alcoxiC₁-C₄ (e.g., metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de dos cualquiera o más de estos), y (di)alquilaminoC₁-C₄, preferiblemente (di)alquilaminoC₂-C₄ (a su vez opcionalmente sustituido por el menos uno, e.g., uno o dos grupos hidroxilo), o
- (iii) cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente (e.g., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo) y alcoxiC₁-C₆ preferiblemente alcoxiC₁-C₄ (e.g., metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de dos cualquiera o más de estos)

En una realización de la invención, R⁶ y R⁷ representa cada uno independientemente:

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquiloC₁-C₅, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g., uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo y (di)alquilaminoC₁-C₄, preferiblemente (di)alquilaminoC₂-C₄ (a su vez opcionalmente sustituido por el menos uno, e.g., uno o dos grupos hidroxilo), o
- (iii) cicloalquiloC₅-C₈ opcionalmente sustituidos por al menos uno, e.g., uno o dos, grupos hidroxilo.

9 45
42

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_5 , preferiblemente un grupo alquilo C_1-C_3 , que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente alcoxi C_1-C_4 , (e.g., metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de dos cualquiera o más de estos).

En una realización de la invención, R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 , que puede estar opcionalmente sustituido por al menos uno, e.g., uno o dos grupos hidroxilo.

En otra realización de la invención, R^6 , R^7 y R^8 , cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_5 (e.g., alquilo C_1-C_3), que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g., fluor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , (e.g., metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de dos cualquiera o más de estos).

En una realización adicional de la invención, R^6 , R^7 y R^8 , cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_5 (e.g., alquilo C_1-C_3) opcionalmente sustituido por al menos, e.g., uno, dos o tres grupos hidroxilo tales como $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(isopropil)CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$ o $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$.

10
46
93

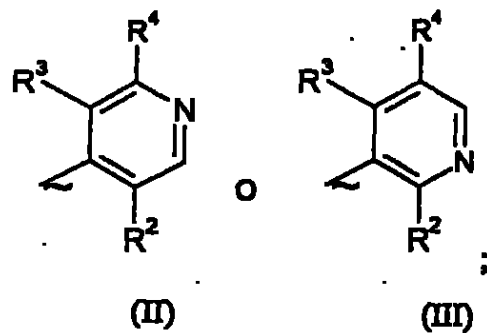
En una realización de la invención, se provee un subconjunto de los compuestos de formula (I), y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de estos, en donde:

m representa 1;

cada R¹ representa un átomo de hidrógeno;

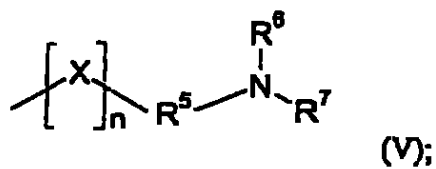
A representa NHC(O);

Ar representa un grupo



alguno de R² y R³ representa un átomo de halógeno, y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo >N-R⁸;

n es 0 o 1;

R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo;

11
47
44

R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo y (di)-alquilamino C_1-C_2 (a su vez opcionalmente sustituidos por al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquilo C_6 (sustituido por al menos un grupo hidroxilo);

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_2 opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo; y

Sujeto a las condiciones (a), (b) y (c) mencionadas anteriormente.

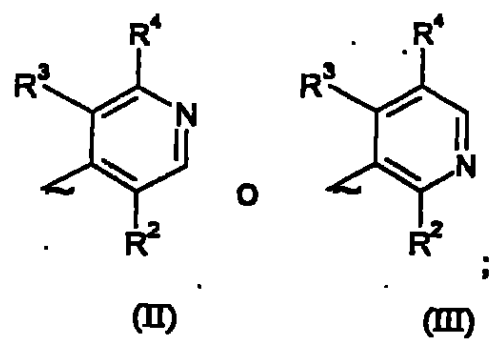
En otra realización de la invención, se provee un subconjunto adicional de compuestos de formula (I), y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de estos, en donde:

m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

A representa $NHC(O)$;

Ar representa un grupo

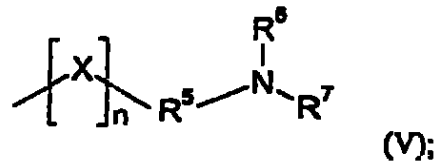


alguno de R^2 y R^3 representa un átomo de halógeno, y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un grupo

f

12
48
45



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $>\text{N}-\text{R}^6$;

n es 0 o 1;

R⁵ representa un grupo alquiloC₂-C₃ opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo;

R⁶ y **R⁷** cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁-C₅ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos hidroxilo;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₂ opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo; y

Sujeto a las condiciones (d), (e) y (f) mencionadas anteriormente.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}isonicotinamida;

N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}nicotinamida;

N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-amino}propil}nicotinamida;

12
49
26

N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]-amino]propil)nicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-aminopropil)-5-cloroisonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(etilamino)propil]isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]-etil}tio)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]propil)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(1S)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]propil)isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)amino]propil}isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etil}-amino)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(isopropilamino)propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2S)*-2-hidroxipropil]amino]propil)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2R)*-2,3-dihidroxipropil]amino]propil)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2S)*-2,3-dihidroxipropil]amino]propil)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}isonicotinamida;

14
50
47

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[[2-(metilamino)etil]amino]propil}isonicotinamida;

Bis(trifluoroacetato) de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-(metilamino)propil)amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino}propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[[2-(dietilamino)etil]amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino}propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[(3-(metilamino)propil)amino]metil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[(2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino)metil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[(2-(metilamino)etil]amino)metil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)amino]etil}isonicotinamida;

15
ST
48

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxipropil)amino]etil}isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(metilamino)propil]isonicotinamida;

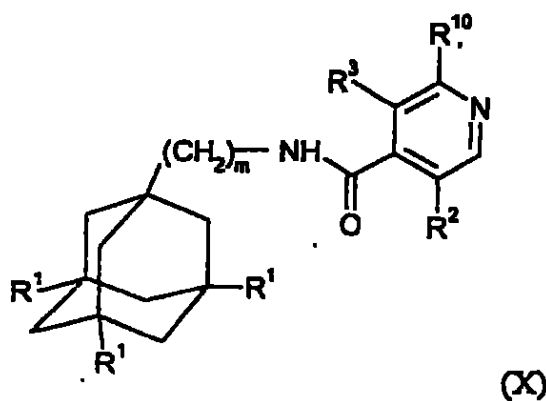
N-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-{3-[bis(3-hidroxipropil)amino]propil}amino)-3-cloroisonicotinamida;

Y todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos.

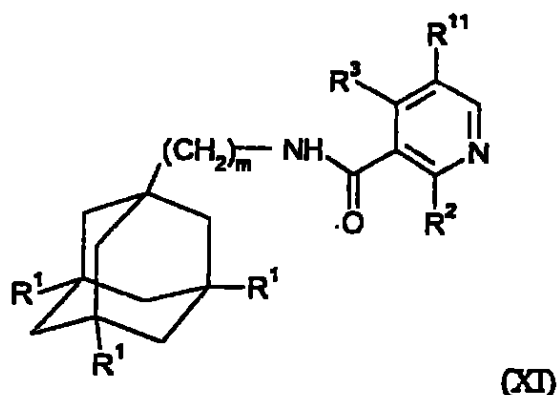
La presente invención adicionalmente provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) como se definió anteriormente, o una sal o solvato de estos, que comprende:

(i) cuando *n* es 0 y *R*⁵ representa CH₂, reaccionando con u compuesto de formula



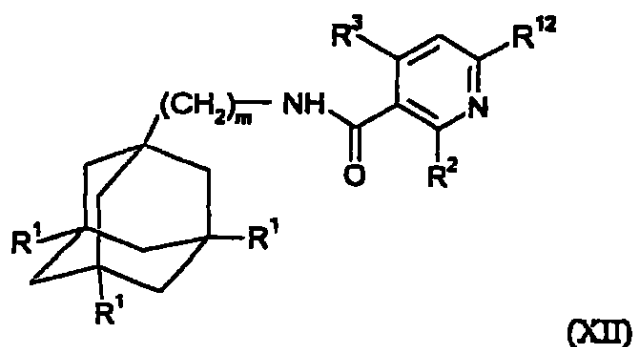
donde *R*¹⁰ representa -C(O)H o -CH₂L¹, L¹ representa un grupo saliente (e.g., halógeno, paratolueno sulfonato o metano sulfonato) y *m*, *R*¹, *R*² y *R*³ son como se definió en la formula (I), o

un compuesto de formula



donde R^{11} representa $-C(O)H$ o $-CH_2L^2$. L^2 representa un grupo saliente (e.g. halógeno, paratolueno sulfonato o metano sulfonato) y m , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o

un compuesto de formula



donde R^{12} representa $-C(O)H$ o $-CH_2L^3$. L^3 representa un grupo saliente (e.g. halógeno, paratolueno sulfonato o metano sulfonato) y m , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I),

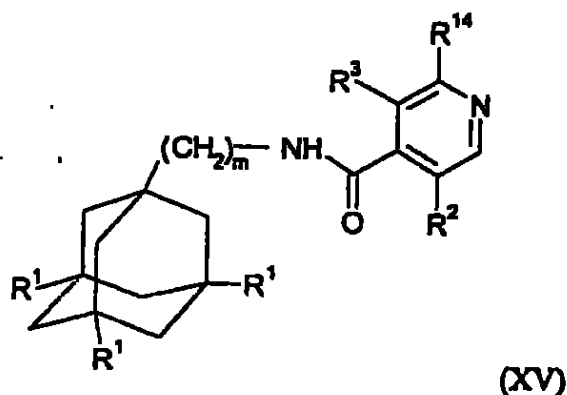
con un compuesto de formula (XIII), HNR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 son como se definió en la formula (I), bajo condiciones de aminación reductiva cuando R^{10} , R^{11} o R^{12} representa $-C(O)H$ o en presencia de una base adecuada cuando R^{10} , R^{11} o R^{12} representa $-CH_2L^1$, $-CH_2L^2$, o $-CH_2L^3$; o

17 SB 50

(ii) cuando n es 0, R^5 es $(CH_2)_2$ y R^6 y R^7 son ambos hidrógeno, reaccionando con un compuesto de formula (X) como se definió en (i) anterior, en el cual R^{10} representa $-CH_2L^1$, o un compuesto de formula (XI) como se definió en (i) anterior, en el cual R^{11} representa $-CH_2L^2$, o un compuesto de formula (XII) como se definió en (i) anterior, en el cual R^{12} representa $-CH_2L^3$, con un cianuro de metal alcalino, seguido por una reacción de hidrogenación; o

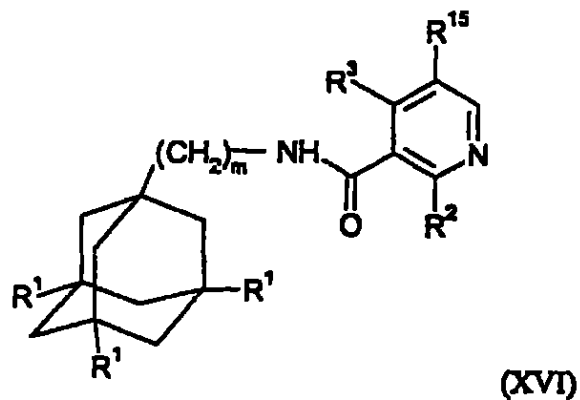
(iii) cuando n es 0, R^5 es $(CH_2)_2$ y al menos uno de R^6 y R^7 es diferente de hidrógeno, reaccionando con un compuesto como se preparó en (ii) anterior, con al menos un compuesto de formula (XIV), $R^{13}C(O)H$, donde R^{13} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , opcionalmente sustituido como se definió para R^6 y R^7 en la formula (I), a condiciones de aminación reductiva; o

(iv) cuando n es 0 y R^5 representa un grupo alquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula

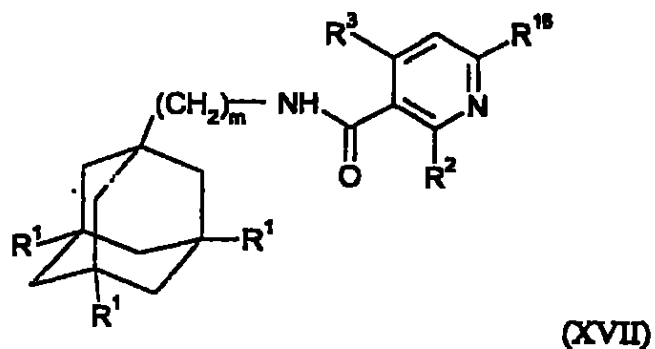


18
SA
51

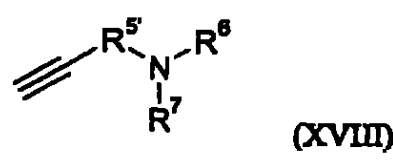
donde R^{14} representa un grupo saliente (e.g., halógeno o trifluorometanosulfonato) y m, R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o
un compuesto de formula



donde R^{15} representa un grupo saliente (e.g., halógeno o trifluorometanosulfonato) y m, R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o
un compuesto de formula

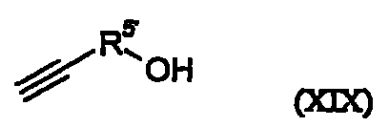


donde R^{16} representa un grupo saliente (e.g., halógeno o trifluorometanosulfonato) y m, R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o
un compuesto de formula



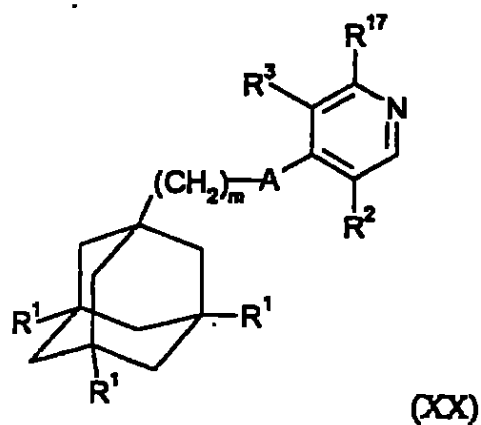
donde R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido como se definió para R^5 en la formula (I), y R^6 y R^7 son como se definieron en la formula (I), seguido por una reacción de hidrogenación; o

(v) cuando n es 0 y R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$ opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto de formula



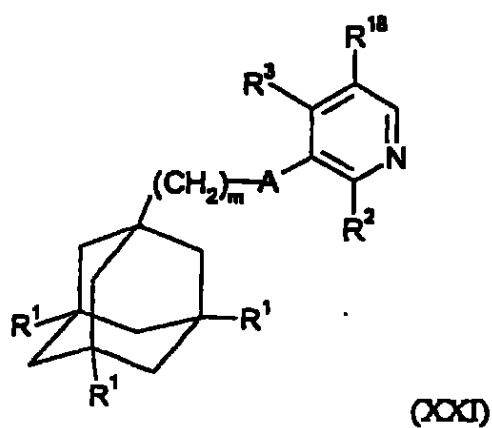
donde R^5 es como se definió en la formula (XVIII) en (iv) anterior, seguido por una reacción de hidrogenación y luego una reacción de oxidación y luego mediante reacción con un compuesto de formula (XIII) como se definió en (i) anterior a condiciones de aminación reductiva; o

(vi) cuando n es 1 y X es oxígeno o $>\text{N}-\text{R}^8$, reaccionando con un compuesto de formula



donde R^{17} representa un grupo saliente (e.g., halógeno o trifluorometanosulfonato) y m , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o

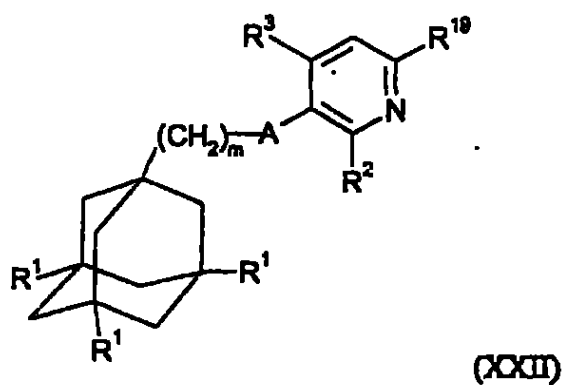
un compuesto de formula



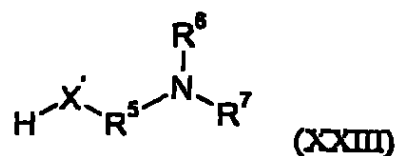
donde R^{18} representa un grupo saliente (e.g., halógeno o trifluorometanosulfonato) y m , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o

un compuesto de formula

21
57
54

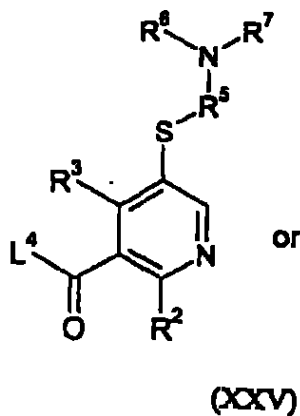
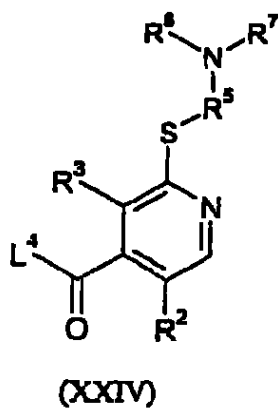


donde R^{19} representa un grupo saliente (e.g., halógeno o trifluorometanosulfonato) y m , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), con un compuesto de formula

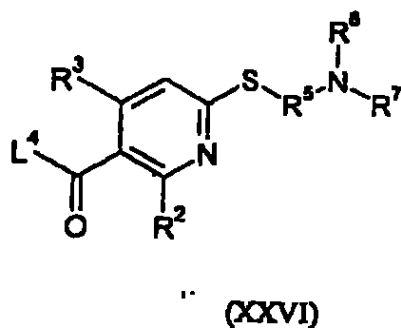


donde X' representa oxígeno o $>N-R^8$ y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron en la formula (I), o

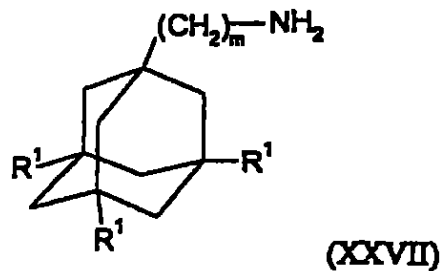
(vii) cuando A es $NHC(O)$, n es 1 y X es azufre, reaccionando con un compuesto de formula



or

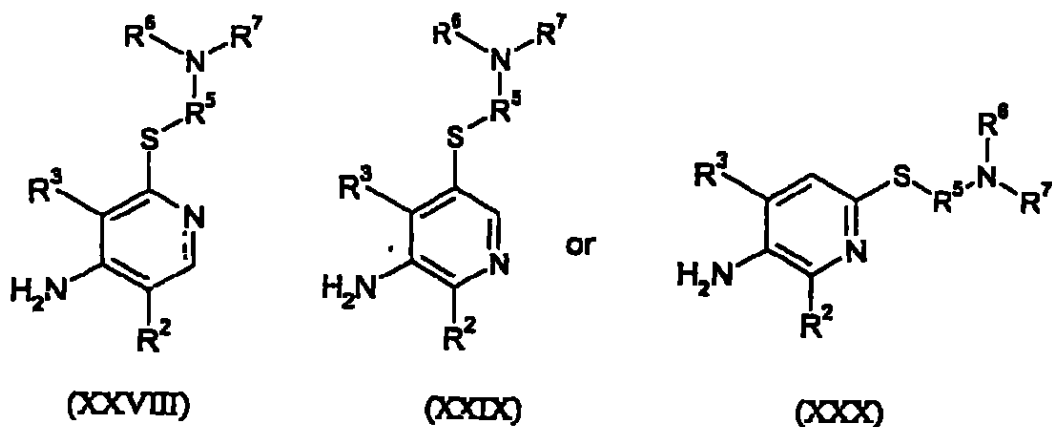


donde, en cada formula (XXIV), (XXV) y (XXVI), L^4 representa un grupo saliente (e.g., halógeno o hidroxilo) y R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula

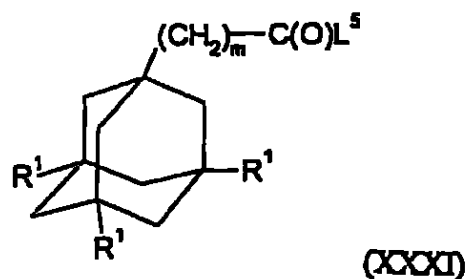


donde m y R^1 son como se definieron en la formula (I); o

(viii) cuando A es $C(O)NH$, n es 1 y X es azufre, reaccionando con un compuesto de formula



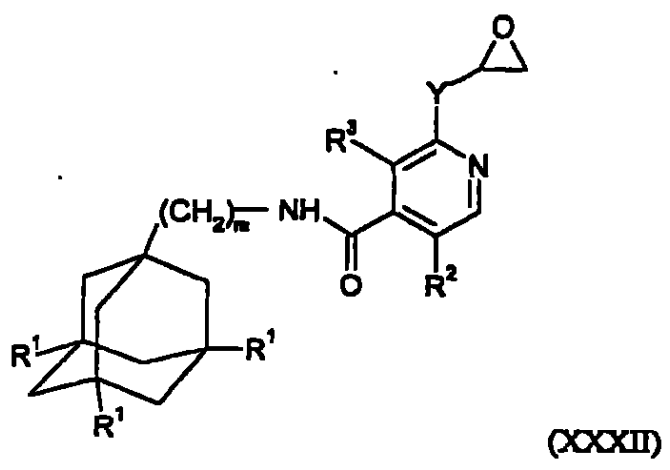
donde, en cada formula (XXVIII), (XXIX) y (XXX), R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula



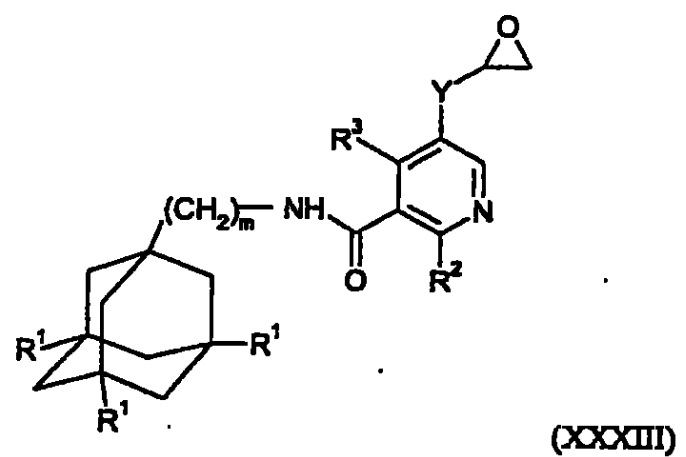
23
89
56

donde L^5 representa un grupo saliente (e.g., halógeno o hidroxilo), y m y R^1 son como se definieron en la formula (I); o

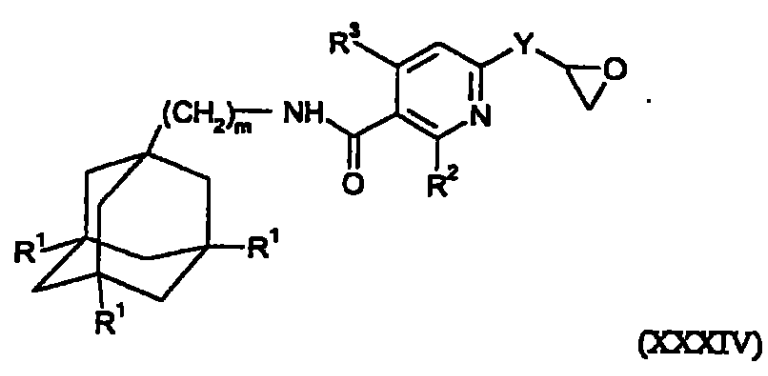
(ix) cuando n es 0 y R^5 representa un grupo alquilo C_2-C_5 sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula



o un compuesto de formula

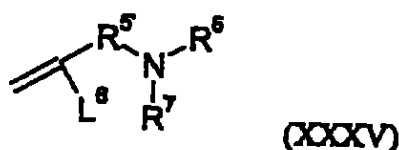


o un compuesto de formula



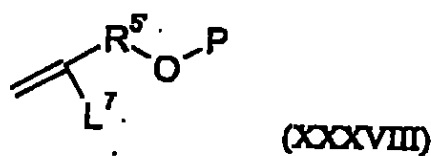
donde, en cada formula (XXXII), (XXXIII) y (XXXIV), Y representa un enlace o un alquiloC₁-C₃ y m, R¹, R² y R³ son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (XIII) como se definió en (i) anterior, y opcionalmente posteriormente reaccionando con un agente alquilante C₁-C₆ o con un agente halogenante; o

(x) cuando n es 0 y R⁵ representa un grupo alquiloC₃-C₅ opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto pre-tratado de formula



en el cual L⁶ representa un átomo de hidrógeno y R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido como se definió para R⁵ en la formula (I) y R⁶ y R⁷ son como se definieron en la formula (I), en donde el compuesto de formula (XXXV) está pre-tratado con un agente hidroborante; o

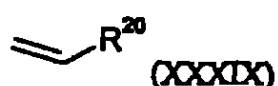
(xi) cuando n es 0 y R⁵ representa un grupo alquiloC₃-C₅ opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior en presencia de un catalizador adecuado como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio, con un compuesto pre-tratado de formula



25 61 58

en el cual L^7 representa un átomo de hidrógeno y R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido como se definió para R^5 en la formula (I) y P es un grupo protector adecuado, como el *tert*-butildimetilsilil, en donde el compuesto de formula (XXXVIII) está pre-tratado con un agente hidroborante, seguido por la remoción del grupo protector P, en una reacción de desprotección, luego mediante una reacción de oxidación y luego por una reacción con un compuesto de formula (XIII) como se definió en (i) anterior a condiciones de aminación reductiva; o

(xii) cuando n es 0 y R^5 es $(CH_2)_2$, reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto de formula



en donde R^{20} representa un grupo saliente adecuado tal como trialquilestaño, dialquilboro o zinc, en presencia de un catalizador adecuado como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, seguido de la reacción con un compuesto de formula (XVIII) como se definió en (i) anterior; o

(xiii) cuando n es 0 y R^5 es CH_2 , reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto de formula (XXXIX) como se definió en (xii) anterior, seguido por una reacción de oxidación y luego la reacción con un compuesto de formula (XVIII) como se definió en (i) anterior a condiciones de aminación reductiva;

y opcionalmente después de (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii) o (xiii), realizando uno o más de los siguientes:

- Conversión del compuesto obtenido a un compuesto adicional de fórmula (I).
- Formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En (i) anterior, la aminación reductiva es convenientemente llevada a cabo en presencia de un agente reductor como el cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro o borohidruro de sodio y en un solvente polar como metanol, etanol o diclorometano, ya sea solo o en combinación con ácido acético.

La base mencionada en (i) se convenientemente carbonato de potasio y la reacción usada se puede realizar en un solvente polar como etanol o dimetilformamida.

En el proceso (ii), el cianuro de metal alcalino usado puede ser cianuro de sodio o potasio. La reacción de hidrogenación es convenientemente realizada usando gas de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación como el níquel de Raney.

En el proceso (iii), las condiciones de aminación reductiva pueden ser las mismas como se describieron para (i) anterior.

En el proceso (iv), la reacción con el compuesto acetilénico de fórmula (XVIII) puede llevarse a cabo en presencia de bistrifenilfosfina dicloruro paladio (0) catalítico, yoduro de cobre (I) y una base (e.g., trietilamina) en un solvente como acetonitrilo a temperatura ambiente (20°C). La reacción de

27

63

60

hidrogenación subsiguiente puede usar gas de hidrógeno con un catalizador como el rodio al 5% sobre carbon en un solvente, por ejemplo, acetato de etilo o etanol, y a una presión de 3×10^5 Pa.

En el proceso (v), la reacción con el compuesto acetilénico de formula (XIX) y luego la reacción de hidrogenación se puede realizar mediante procedimientos análogos a los descritos en los párrafos precios para el proceso (iv). La reacción de oxidación se puede hacer usando oxidantes estándar (e.g., periodinano Dess-Martin o dicromato de piridinio), en un solvente como diclorometano. La reacción con el compuesto de formula (XII) se lleva a cabo a condiciones de aminación reductiva, por ejemplo, en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro o borohidruro de sodio y en un solvente polar como metanol, etanol o diclorometano ya sea solo o en combinación con ácido acético.

El proceso (vi) se puede realizar en un solvente como dimetil formamida o *N*-metil-2-pirrolidinona, usando una base como carbonato de cesio, carbonato de potasio o hidruro de sodio y a temperatura elevada, e.g., $\geq 30^\circ\text{C}$, más particularmente en el rango de 30 a 150°C , especialmente de 100 a 150°C . Se encontró que una temperatura de aproximadamente 120°C era muy efectiva.

Los procesos (vii) y (viii) se realizan convenientemente en un solvente como diclorometano o dimetil formamida y en presencia de carbonil diimidazol o un agente de acoplamiento como ciclohexil carboimida.

28
64
61

En el proceso (ix), la reacción con el compuesto de formula se puede realizar convenientemente en un solvente como *N*-metil-2-pirrolidinona usando una base como carbonato de potasio a una temperatura del rango, por ejemplo de 0°C o 20°C a 100°C.

La reacción subsiguiente del alcohol formado con un agente alquilante C₁-C₆ (e.g., un haluro de alquilo C₁-C₆) se puede realizar en el mismo solvente y en presencia de una base como hidruro de sodio. Alternativamente, la reacción subsiguiente del alcohol formado con un agente halogenante (e.g., *N*-bromosuccinimida o *N*-clorosuccinimida con trifenilfosfina) se puede hacer en un solvente como tetrahidrofurano.

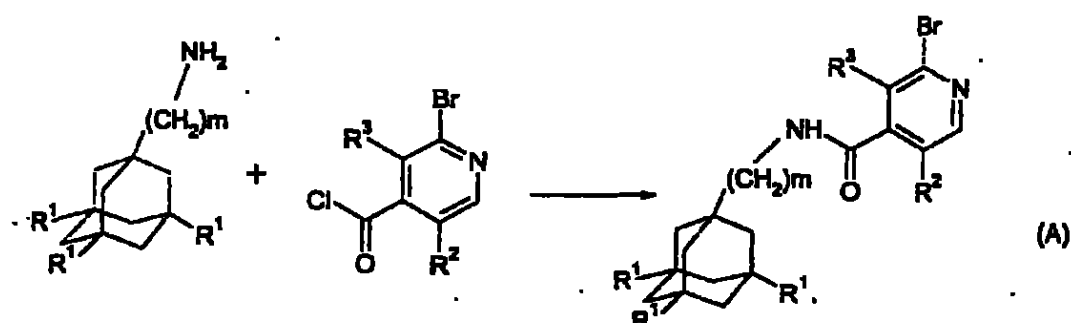
En el proceso (x), el compuesto de formula (XXXV) es pre-tratado mediante la reacción con un reactivo hidroborante (como 9-boraciclo[3.3.1]nonano o catecolborano) en un solvente (como eter de dietilo o tetrahidrofurano) a una temperatura en el rango de 0°C a 80°C (en particular de 60°C a 70°C) durante aproximadamente 2 a 3 horas, luego enfriando la mezcla de reacción a temperatura ambiente y adicionando una solución de una base (como hidróxido de sodio en agua o ortofostato de tri-potasio en agua) seguido de una solución del compuesto de formula (XV), (XVI), o (XVII) en un solvente (como dimetilformamida) y un catalizador de paladio (como el aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II) diclorometano). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente en el rango de 25°C a 90°C (particularmente de 60°C a 70°C) durante aproximadamente 2 a 24 horas para producir los compuestos de formula (I) deseados.

En el proceso (xi), la reacción con el compuesto de vinilo de fórmula (XXXVIII) se puede realizar mediante procedimientos análogos a los especificados en el párrafo para el proceso (x). Con un grupo protector adecuado, como el *tert*-butildimetilililo, la desprotección se puede hacer usando condiciones estándar (e.g., fluoruro de *tetra*-butilamonio, ácido fluorhídrico) en un solvente como tetrahidrofurano o agua. La oxidación subsiguiente y las reacciones de aminación reductiva se pueden realizar en procesos análogos a los especificados para el proceso (v).

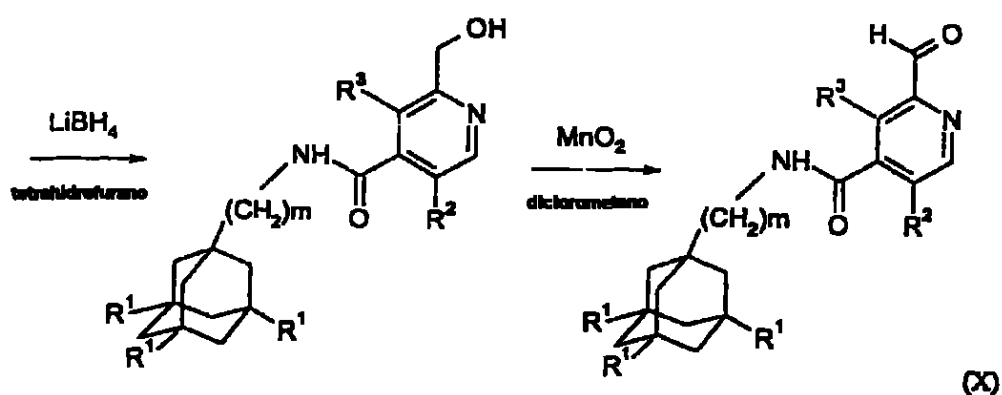
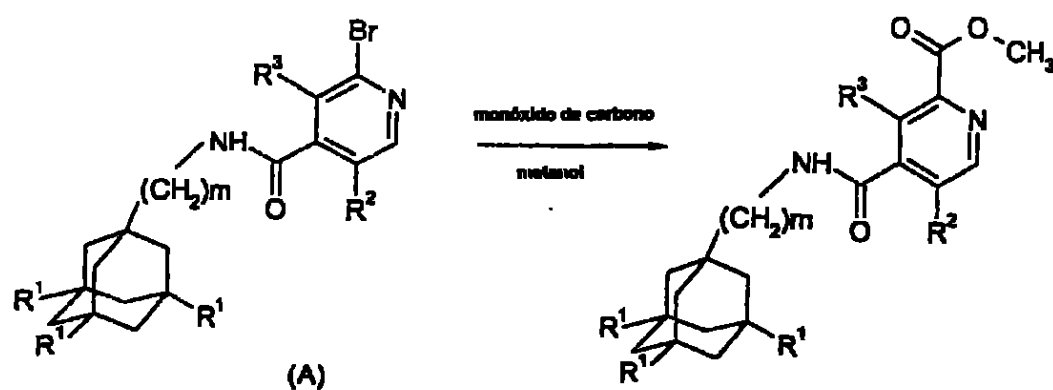
En el proceso (xii), la reacción con el compuesto de vinilo de fórmula (XXXIX) se puede realizar en presencia de diclorobis(trifenilfosfina) paladio catalítico, en un solvente como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura elevada como de 70°C. La reacción de adición subsiguiente se puede realizar a condiciones ácidas o básicas, por ejemplo en ácido acético, en un solvente como metanol o *isopropanol* a una temperatura elevada como 100°C.

En el proceso (xiii), la reacción con el compuesto de vinilo de fórmula (XXXIX) se puede hacer mediante procedimientos análogos a los especificados en el párrafo para el proceso (xii). La oxidación subsiguiente se puede realizar a condiciones estándar, como mediante la reacción con ozono seguido del tratamiento con sulfuro de dimetilo o trifenilfosfina en un solvente adecuado como diclorometano, o mediante el tratamiento con tetraóxido de osmio y periodato de sodio en un solvente adecuado como 1,4-dioxano y agua. El aldehído resultante se puede derivar mediante una reacción de aminación reductiva que se puede realizar en un proceso análogo al especificado en el párrafo para el proceso (v).

Los compuestos de formula (X) en los cuales R^{10} representa $-C(O)H$ se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción.



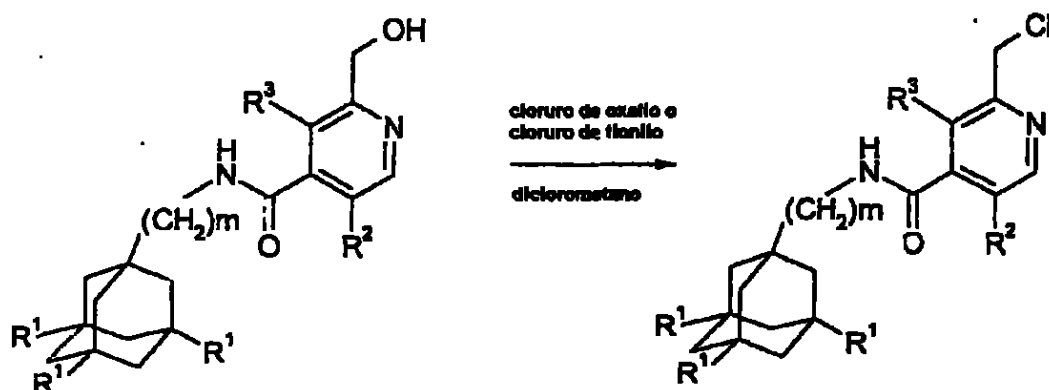
(A) luego reacciona adicionalmente de la siguiente forma.



Los compuestos de formula (XI) y (XII) en los cuales R^{11} y R^{12} representan $-C(O)H$ se pueden preparar de una manera similar a los compuestos de formula (X).

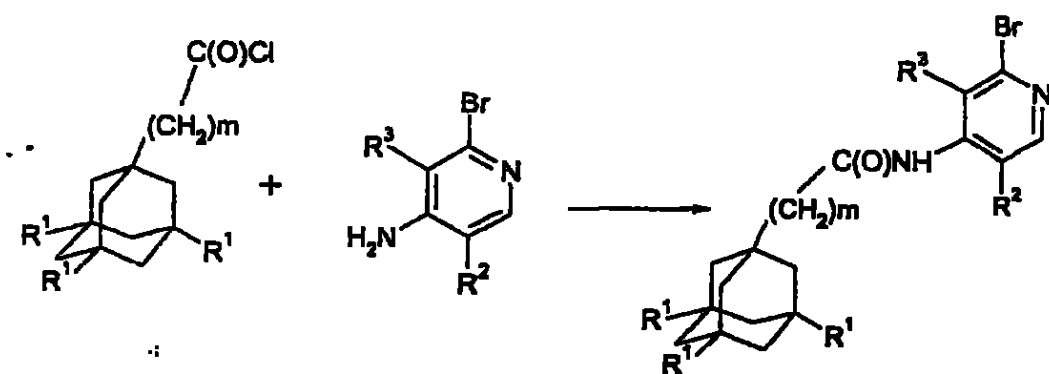
31
67
64

Los compuestos de formula (X) en los cuales R^{10} representa $-\text{CH}_2\text{L}^1$ y L^1 representa, por ejemplo, un átomo de cloro, se pueden preparar como se muestra a continuación:



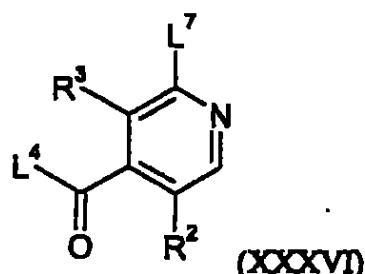
Se apreciará que los compuestos de formula (XI) y (XII) en los cuales R^{11} representa $-\text{CH}_2\text{L}^2$ y R^{12} representa $-\text{CH}_2\text{L}^3$, se pueden preparar de forma análogo.

Los compuestos de formula (XV), (XVI) y (XVII) se pueden preparar como se describe para el compuesto (A) anterior. Así mismo, los compuestos de formula (XX), (XXI) y (XXII) en los cuales A es $\text{NHC}(\text{O})$, se pueden preparar como se describe para el compuesto (A) anterior. Los compuestos de formula (XX) en los cuales A es $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ se pueden preparar de la siguiente forma:

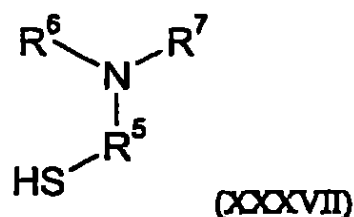


Los compuestos de formula (XXI) y (XXII) en los cuales A es C(O)NH se pueden preparar mediante procesos análogos.

Los compuestos de formula (XXIV) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula



donde L^7 representa un grupo saliente adecuado, como un átomo de halógeno y R^2 , R^3 y L^4 son como se definió en la formula (XXIV), con un tiol de formula

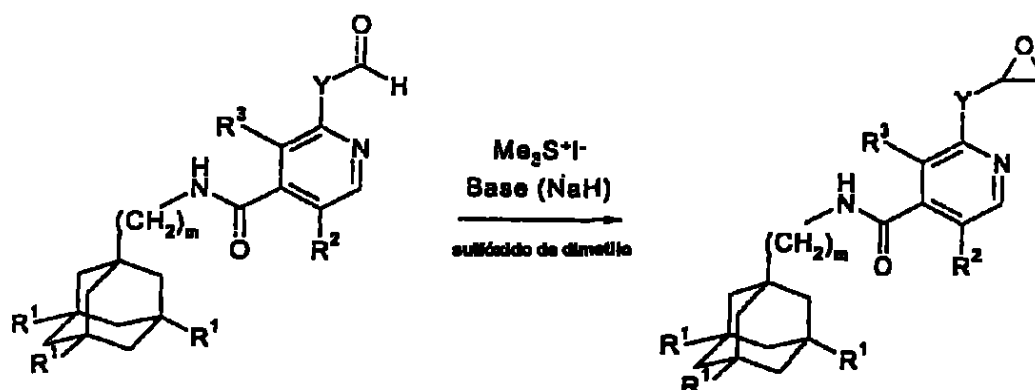


en la cual R^5 , R^6 y R^7 son como se definió en la formula (I), en un solvente como dimetil formamida, *N*-metil-2-pirrolidinona o etanol, en presencia de una base como carbonato de cesio, carbonato de potasio o hidruro de sodio y a una temperatura elevada (e.g., 120°C).

Los compuestos de formula (XXV), (XXVI), (XXVIII), (XXIX) y (XXX) se pueden preparar de una forma similar a los compuestos de formula (XXIV).

33
69
66

Los compuestos de formula (XXXII) (y mediante compuestos de analogía de formula (XXXIII) y (XXXIV)) se pueden preparar por la siguiente ruta:



Los compuestos de formula (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXIII), (XXVII), (XXXI), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII) Y (XXXIX) están, ya sea disponibles comercialmente, son bien conocidos en la literatura, o pueden prepararse fácilmente usando técnicas conocidas.

Los compuestos de formula (I) se pueden convertir en compuestos adicionales de formula (I) usando procedimientos estándar. Por ejemplo, los compuestos de formula (I) en los cuales alguno de R^2 y R^3 que representan un átomo de halógeno, se pueden convertir a un compuesto de formula (I) correspondiente, en el cual alguno de R^2 y R^3 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , mediante la reacción con un reactivo de alquilo Grinard (e.g. bromuro de magnesio metilo) en presencia de un catalizador como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroniquel (II) en un solvente como tetrahidrofurano.

Aquellos expertos en la técnica apreciarán que en el proceso de la presente invención, ciertos grupos funcionales, como grupos hidroxilo o amino, en los reactivos de partida o en los compuestos intermedarios, pueden requerir ser protegidos mediante grupos protectores. De esta forma, la preparación de

34 70
67

los compuestos de formula (I) pueden incluir, en varias etapas, la adición y remoción de uno o más grupos protectores.

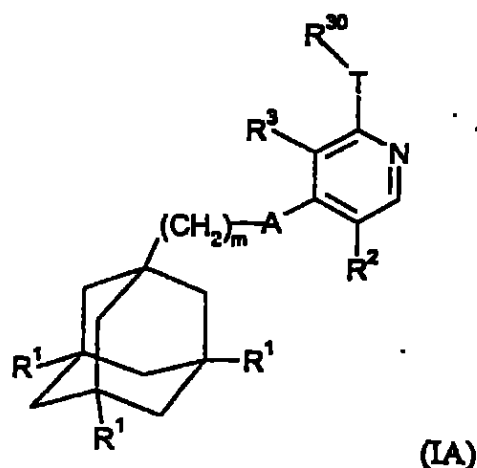
La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de formula (I) anteriores se pueden convertir a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, preferiblemente una sal de adición de ácido como clorhídrico, bromhídrico, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato, o *p*-toluensulfato, o una sal de metal alcalino como una sal de sodio o potasio.

Ciertos compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención comprende todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de formula (I) y las mezclas de estos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de estos también forman un aspecto de la presente invención.

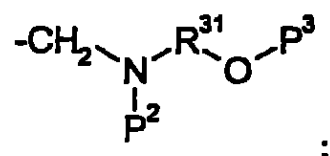
La presente invención también provee intermediarios nuevos, en particular los intermediarios de formula

35
71
68



en donde T representa $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^{30} representa $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OP}^1$ o un grupo de fórmula



P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector adecuado (e.g., *tert*-butildimetilsililo);

P^2 representa un grupo protector adecuado (e.g., *t*-butilcarbamato);

P^3 representa un grupo protector adecuado (e.g., *tert*-butildimetilsililo o tetrahidro-2*H*-piran-2-il);

R^{31} representa un grupo alquilo C_1-C_5 ; y

M , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I).

En otra realización de la invención, en la fórmula (IA),

m representa 1;

A representa $\text{NHC}(\text{O})$;

Cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de halógeno; y

36
72
69

R^3 representa un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos porque poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, están indicados como farmacéuticos para uso en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hiper-respuesta de las vías aéreas, choque séptico, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria de intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, arterioesclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, lesión por quemadura, enfermedad cardíaca isquémica, ataque, venas varicosas, sarcoidosis, rinitis, dolor agudo y crónico, esclerosis múltiple, mieloma, pérdida ósea asociada con tumor maligno y enfermedades neurodegenerativas y inflamatorias de los ojos tales como escleritis, episcleritis, uveitis, síndrome Sjorens-queratoconjuntivitis, escleroqueratitis, neuritis óptica, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, retinopatía antimárica inducida.

En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas diferentes. Los términos "terapéutica" y "terapéuticamente" se deben interpretar en concordancia.

27
73
75

La invención adicionalmente provee un método para efectuar inmunodupresión (e.g., en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino, arterioesclerosis o psoriasis), que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente, a un paciente.

La invención también provee un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas (e.g., asma o COPD) que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente, a un paciente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada por supuesto, variará según el compuesto usado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado. La dosis diaria del compuesto/sal/solvato de formula (I) (ingrediente activo) puede estar en el rango de 0.001 mg/kg a 30 mg/kg.

Los compuestos de formula (I) y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos se pueden usar por ellos mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 70%p de ingrediente activo, y de 1 a 99.95%p,

28
74
71

más preferiblemente de 30 a 99.90%p, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes en peso, con base en la composición total.

De esta forma, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención adicionalmente provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende la mezcla de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

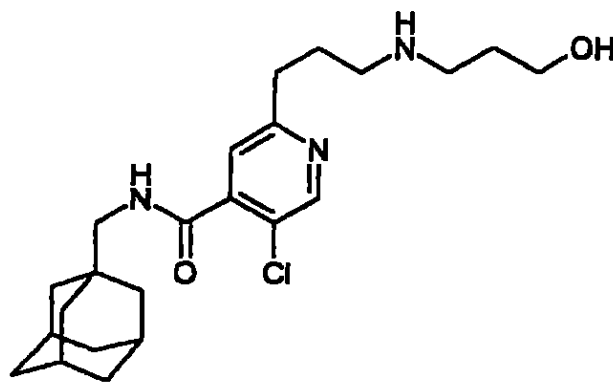
La composición farmacéutica de la invención también se puede administrar tópicamente (e.g., al pulmón y/o a las vías aéreas o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco); o sistémicamente, e.g., mediante administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios, o transdermalmente.

Ahora la presente invención será adicionalmente explicada mediante referencia a los ejemplos ilustrativos. En los ejemplos, los espectros de NMR fueron medidos en un espectrómetro Varian Unity a una frecuencia de

protón de 300 o 400 MHz. Los espectros de MS fueron medidos en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o un espectrómetro Hewlett Packard HP 1100 MSD G1946A. Las separaciones de HPLC preparativa fueron llevadas a cabo usando una columna Waters Summetry® o Xterra®, usando 0.1% de ácido trifluoroacético: acetonitrilo o 0.1% de amoníaco acuoso: acetonitrilo como eluyente.

Ejemplo 1

***N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxipropil)-amino]propil}isonicotinamida;**



(i) ácido 2-bromo-5-cloro isonicotínico

A una solución agitada de di-isopropilamina (160ml) en tetrahydrofurano anhidro (300 ml) a -5°C , se le adicionó gota a gota una solución de n-butil litio en hexano (2.5 molar, 44 ml) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos, y luego fue enfriada a -70°C . A la solución enfriada se le agregó una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (19.2 g) en tetrahydrofurano anhidro (50 ml) manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de -65°C . La reacción se mantuvo a -70°C por 15 minutos y luego se pasó una corriente estable de dióxido de carbono seco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se dejó que la reacción se calentara a

40
76
93

temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de agua (300 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 30 ml). La mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml) y los extractos de éter combinados fueron retroextraídos con solución de hidróxido de sodio acuoso (1M, 2 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados fueron acidificados a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 50°C para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (14.1 g).

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (1H, s); 7.98 (1H, s)

PF: 246-247°C (dec.)

(ii) *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida

A una suspensión agitada de ácido 2-bromo-5-cloro isonicotínico (5.0 g) en diclorometano anhidro (30 ml) se le agregó dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (3.7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó a sequedad, azeotropando con tolueno. El residuo se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se enfrió a 5°C, en donde se agregó gota a gota una solución de 1-adamantilmetilamina (3.47 g) y trietilamina (7.0 ml) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se vertió en agua, y el sólido resultante fue filtrado y secado al vacío a 40°C para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8.05g).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.42 (1H, s); 7.77 (1H, s); 6.24 (1H, t); 3.16 (2H, dd); 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

PF: 153-155°C (dec.)

MS: APCI(+ve) 383/385 (M+1).

77
7d

(iii) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxi-1propinil)isonicotinamida;

Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1(ii)) (0.96 g), alcohol propargílico (0.16g), yoduro de cobre (I), *bis*-trifenilfosfina paladio dicloruro (0.035g) y dietilamina (110 ml) se agitaron juntos a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución de ácido clorhídrico acuoso 1M (2 x 25 ml), y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo: *iso*-hexano (1:4 a 1:1) y luego con acetato de etilo para producir el compuesto del subtítulo (0.48 g) como un aceite.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (1H, s); 7.69 (1H, s); 6.30 (1H, t); 4.52 (2H, d); 3.18 (2H, d); 2.05-2.02 (3H, m); 1.87 (1H, t); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 359/361 (M+1).

(iv) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxi-1propil)isonicotinamida;

Una suspensión agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxi-1propinil)isonicotinamida (Ejemplo a(iii)) (0.48 g) y rodio al 5% sobre carbón (0.020g) se agitó a presión positiva (3x 10⁵ Pa) de hidrógeno hasta que no se observó recaptación adicional. La mezcla se filtró y concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto de subtítulo (0.305 g) como un aceite.

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.54 (1H, s); 7.50 (1H, s); 6.34 (1H, t); 3.69 (2H, dd); 3.18 (2H, d); 2.96 (2H, t); 2.62 (1H, t); 2.05-2.02 (5H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

42
78
75

MS: APCI(+ve) 363/365 (M+1).

(v) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi)propil]-amino}propil)isonicotinamida;

A una solución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxi)propil)isonicotinamida (Ejemplo i(iv)) (0.30 g) en diclorometano seco (20 ml) se le adicionó periodinano Dess-Martin (0.42 g) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en una mezcla de solución de bicarbonato de sodio saturado que contenía tiosulfato de sodio (10% p/v, 20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y combinados. El aldehído crudo se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó 3-aminopropan-1-ol (0.15 g) a lo largo con ácido acético (0.1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se agregó borohidruro triacetoxi de sodio (0.424 g) y la reacción se agitó por 20 horas, se concentró y el residuo se dividió entre solución de ácido clorhídrico acuoso 2M (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue re-extraída con ácido clorhídrico 2N (2x10 ml). Los extractos acuosos combinados fueron basificados con solución de hidróxido de amonio acuoso 5M, extraídos en acetato de etilo (2x25 ml) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con amoníaco anhidro 0.7N en metanol: diclorometano (1:4) para producir el compuesto del título (0.116g) como un sólido blanco.

43- 79
76

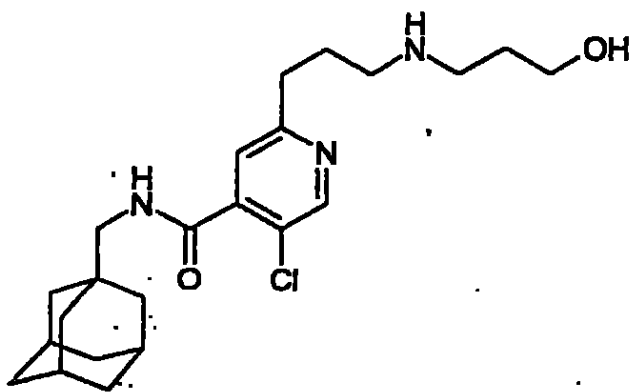
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 (1H, s); 7.34 (1H, s); 6.97 (1H, t); 3.74 (2H, t); 3.15 (2H, d); 2.87-2.81 (4H, m); 2.66 (2H, t); 2.05-1.96 (5H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (5H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 420/422 ($M+1$).

PF: 84-85°C

Ejemplo 2

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}isonicotinamida



Ruta preparativa 1

(i) *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida

A una solución agitada de di-isopropilamina (2.1 ml) en tetrahydrofurano anhidro (15 ml) a -5°C , se le adicionó gota a gota una solución de *n*-butil litio en hexano (2.5 molar, 4.8 ml) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos, y luego fue enfriada a -70°C . A la solución enfriada se le agregó una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (2.39 g) en tetrahydrofurano anhidro (10 ml) manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de -65°C . La reacción se mantuvo a -70°C por 15 minutos y luego agregó gota a gota una solución de 1-adamantilmetil isocianato (1.91 g) en tetrahydrofurano anhidro (5 ml) (cuidado exotermia). La mezcla se agitó

44
80
77

durante 10 minutos y luego se vertió en una solución de ácido clorhídrico acuoso 1M (50 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo: *iso*-hexano (1:9 a 1:4 a 1:1) para producir el compuesto del subtítulo (2.70 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (1H, s); 7.98 (1H, s); 6.21 (1H, t); 3.16 (2H, d); 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

PF: 193-194°C (dec.)

(ii) *tert*-butil prop-2-inoil[3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato

Una solución de *tert*-butil prop-2-inoilcarbamato (1.2 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con hidruro de sodio al 70% (0.245 g) en un porción. Después que la evolución de hidrógeno había cesado, se agregó 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2*H*-pirano (1.36 g). La mezcla de reacción se agitó a nitrógeno durante 48 horas y luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para producir el compuesto del subtítulo (1.61 g) como un aceite incoloro.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.60 (2H, m); 4.05 (2H, ancho); 3.90-3.70 (4H, m); 3.60-3.41 (7H, m); 2.22-2.09 (3H, m); 1.91-1.82 (4H, m); 1.47 (9H, s).

(iii) *tert*-butil 3-(4-[[1-adamantilmetil]amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)propil-2-inoil[tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi]propil]carbamato

45
81
78

Una suspensión de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (ejemplo 2(i)) (0.43g) y *tert*-butil prop-2-inil[3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato (Ejemplo 2(ii)) (0.60 g) en acetonitrilo anhidro (6 ml) y trietilamina (6 ml) fue purgada con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agregaron yoduro de cobre (I) (0.004 g) y *bis*-trifenilfosfina paladio dicloruro (0.014 g). La mezcla se agitó a nitrógeno por 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con *iso*-hexano: acetato de etilo (19:1 a 7:3) para producir el compuesto del subtítulo (0.39 g) como una goma amarilla.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.25 (1H, ancho); 4.57 (1H, t); 4.33 (2H, ancho); 3.9-3.77 (2H, m); 3.5-3.41 (4H, m); 3.18 (2H, d); 2.02 (3H, ancho); 1.92-1.85 (2H, t); 1.80-1.60 (7H, m); 1.58 (12H, s); 1.48 (9H, s).

MS: APCI(+ve) 516/518 (M+1).

(iv) *tert*-butil 3-(4-[[[(1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il)propil[3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato

Una solución agitada de *tert*-butil 3-(4-[[[(1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il)propil-2-inil[tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato (Ejemplo (iv)) (0.35 g) y rodio al 5% sobre carbon (0.020 g) se agitó a una presión positiva (2x10⁵ Pa) de hidrógeno hasta que no se observó recaptación adicional. La mezcla fue filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel aluyendo con dicloroetano: acetona (19:1 a 9:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.24 g) como una goma incolora.

46 82
79

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.54 (1H, s); 7.44 (1H, s); 6.42 (1H, ancho); 4.54 (1H, t); 3.83 (2H, t de d); 3.73 (1H, m); 3.50 (1H, m); 3.38 (1H, m); 3.25 (4H, t); 3.19 (2H, d); 2.78 (2H, t); 2.01-1.9 (5H, m); 1.80 (2H, t); 1.78-1.62 (4H, d de d); 1.60 (10H, d); 1.44 (9H, s).

MS: APCI(+ve) 604/606 (M+1).

(v) Diclorhidrato de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3[(3-hidroxopropil)amino]propil}-isonicotinamida

El *tert*-butil 3-(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)propil[3-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato (Ejemplo 2(iv)) (0.24 g) se disolvió en una mezcla de metanol (10 ml) y solución de ácido clorhídrico acuoso 2M (10 ml); la solución se mantuvo durante 0.5 horas. La mezcla fue concentrada y el residuo se diluyó con solución de hidróxido de sodio acuoso 2M (25 ml). La mezcla se extrajo en diclorometano (3x25 ml) y los extractos combinados fueron concentrados. El residuo se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se mantuvo por 0.5 horas. La solución fue concentrada y el residuo se suspendió en solución de hidróxido de sodio acuoso 2M (25 ml), se extrajo en diclorometano (3 x 25 ml) y los extractos combinados fueron concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con diclorometano: metanol: 0.88 amoníaco acuoso (89: 10: 1). El material aislado se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se concentró; el sólido resultante fue recristalizado de acetato de etilo/metanol para producir el compuesto del título (0.115 g) como un sólido incoloro.

47 82 80

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (2H, ancho); 8.60 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.36 (1H, s); 3.46 (2H, t); 2.95-2.83 (8H, m); 2.08-1.99 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.81-1.74 (2H, t); 1.69-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1).

PF : descompuesto a 210°C.

Ruta Preparativa 2

(vi) *tert*-butil 3-(4-([(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)propil] (3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)propil)carbamato

Una solución de *tert*-butil alil(3-[(3[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)propil)carbamato (0.50 g) en 9-boroabicyclo[3.3.1]nonano (6.0 ml de una solución 0.5 M en tetrahidrofurano) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La solución fue enfriada a 0°C y se agregó fosfato de potasio (2 ml de una solución 3M en agua). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se adicionó una solución de *N*-(1-adamantilmetil)-2,5-dicloroisonicotinamida (0.50 g) (preparado como se describe en WO 01/94338) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.045 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml). La mezcla se calentó a 70°C en nitrógeno durante 4 horas, se diluyó con salmuera saturada (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con *iso*-hexano : acetato de etilo (9:1 a 4:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.46g).

MS: APCI(+ve) 636/634 (M+1)

83

28
84
81

(vii) Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propil}isonicotinamida

El *tert*-butil 3-(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)propil[(3-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]propil)carbamato (Ejemplo (vi)) (0.46g) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se concentró; el sólido resultante fue recristalizado de 1,4-dioxano/metanol y el sólido fue recolectado mediante filtración para producir el compuesto del título (0.24 g) como un polvo incoloro.

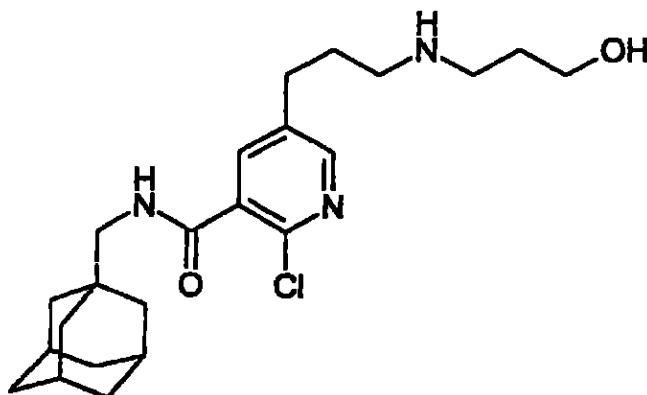
¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (2H, ancho); 8.60 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.36 (1H, s); 3.46 (2H, t); 2.95-2.83 (8H, m); 2.08-1.99 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.81-1.74 (2H, t); 1.69-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1).

PF : descompuesto a 210°C.

Ejemplo 3

***N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[(3-hidroxi)propil]amino]propil}isonicotinamida**



(I) *N*-(1-adamantilmetil)-5-yodo-2-cloronicotinamida

84

49
DS
82

Se adicionó ácido 2-hidroxi-5-yodo-nicotínico (2.65 g) a cloruro de tionilo (10 ml) seguido de *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 gota) y la suspensión resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla fue enfriada y concentrada, azeotropando con tolueno.

El residuo se disolvió en diclorometano seco (70 ml), se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota una mezcla de 1-adamantilmetilamina (1.65 g) y trietilamina (2.81 ml) en diclorometano seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0.5M, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo : diclorometano (1:9) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido.

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.65 (1H, d); 8.42 (1H, d); 6.50 (1H, t); 3.19 (2H, dd); 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 430/432 (M+1).

PF : 163-134°C.

(ii) *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxlpropil)nicotinamida

Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-5-yodo-2-cloronicotinamida (Ejemplo 3(i)) (2.15 g), alil alcohol (0.58 g), acetato de paladio (II) (0.015 g), bicarbonato de sodio (1.05 g) y cloruro de tetra-butil amonio (1.39 g) fueron agitados juntos en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) durante 20 horas. La mezcla de reacción se virtió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado

50
~~86~~
83

mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo: iso-hexano (1:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.65 g).

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.82 (1H, s); 8.33 (1H, d); 8.01 (1H, d); 6.50 (1H, t); 3.19 (2H, d); 2.98 (2H, dd); 2.86 (2H, dd); 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS: APCI(+ve) 361, 363 (M+1).

(iii) *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3[(3-hidroxi)propil]amino}propil)-nicotinamida

A una solución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxipropil)nicotinamida (Ejemplo 3(ii)) (0.10 g) en metanol (3 ml) y ácido acético (0.1 ml) se le agregó 3-aminopropanol (0.042g) y la solución resultante se agitó durante 2 horas y luego se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.020 g) y la mezcla de reacción se agitó por 20 minutos. La mezcla fue concentrada y el residuo se dividió entre solución de ácido clorhídrico acuoso 2M y acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue re-extraída con solución de ácido clorhídrico acuoso 2M (2 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron con solución de hidróxido de amonio acuoso 5M, se extrajeron en acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados para producir el compuesto del título (0.075 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, s); 7.93 (1H, s); 6.79 (1H, t); 3.79 (2H, t); 3.17 (2H, d); 2.86 (2H, t); 2.71 (2H, t); 2.65 (2H, t); 2.66 (2H, t); 2.05-1.96 (5H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

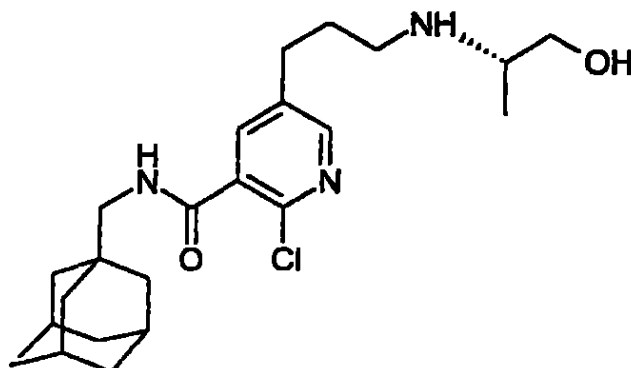


MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1).

PF: 105-107 °C.

Ejemplo 4

***N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-([(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propil)isonicotinamida**



El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxipropil)nicotinamida (Ejemplo 3(ii)) (0.10 g), (S)-2-aminopropanol (0.046 g) y cianoborohidruro de sodio (0.020 g) en metanol (3 ml) y ácido acético (0.1 ml) mediante el método del Ejemplo 3(iii). El producto crudo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con amoníaco anhidro 0.7N en metanol: acetato de etilo (1:5) para producir el compuesto del título como un aceite (0.082 g).

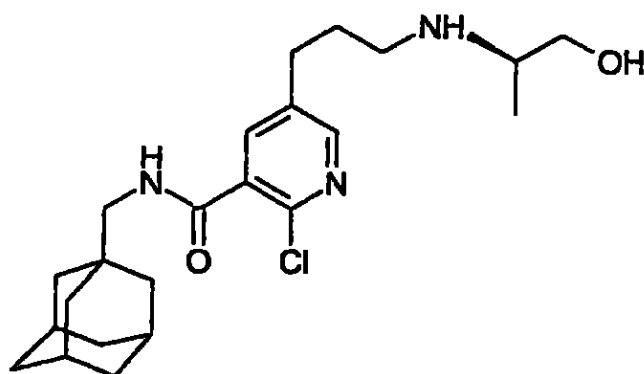
¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 6.64 (1H, t); 3.56 (2H, dd); 3.23 (2H, dd); 3.19 (2H, d); 2.80-2.70 (3H, m); 2.58-2.50 (1H, m); 2.05-1.96 (3H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.04 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1).

Ejemplo 5

***N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-([(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amin)propil)isonicotinamida**

52 88 85



El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxipropil)nicotinamida (Ejemplo 3(ii)) (0.10 g), (R)-2-aminopropanol (0.046 g) y cianoborohidruro de sodio (0.020 g) en metanol (3 ml) y ácido acético (0.1 ml) mediante el método del Ejemplo 3(iii). El producto crudo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con amoníaco anhidro 0.7N en metanol: acetato de etilo (1:5) para producir el compuesto del título como un aceite (0.085 g).

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 6.64 (1H, t); 3.56 (2H, dd); 3.23 (2H, dd); 3.19 (2H, d); 2.80-2.70 (3H, m); 2.58-2.50 (1H, m); 2.05-1.96 (3H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.04 (3H, d).

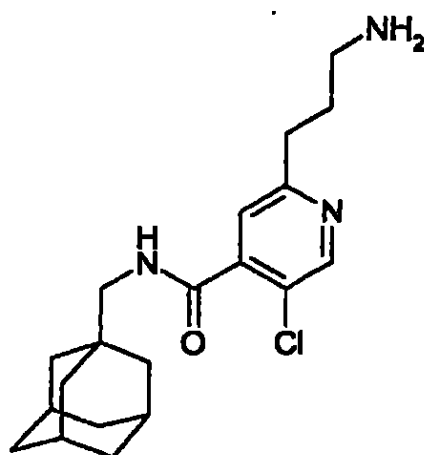
MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1).

Ejemplo 6

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-aminopropil)-5-cloroisonicotinamida

88

53
89
86



(I) *tert*-butil 3-(4-[[1-adamantilmetil]amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)prop-2-inilcarbarnato

Una suspensión de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-yodoisonicotinamida (Ejemplo 2(i)) (0.43 g) y *tert*-butil prop-2-inilcarbarnato (0.31 g) en acetonitrilo anhidro (5 ml) y trietilamina (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y luego se adicionaron yoduro de cobre (I) (0.004 g) y *bis*-trifenilfosfina paladio dicloruro (0.014 g). La mezcla se agitó a nitrógeno durante 0.75 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetona : diclorometano (1:19) para producir el compuesto del subtítulo (0.34 g) como una espuma amarilla.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.25 (1H, t); 4.82 (1H, ancho); 4.18 (2H, d); 3.18 (2H, d); 2.02 (3H, s); 1.76-1.64 (4H, d de d); 1.60-1.57 (10H, d); 1.46 (9H, s).

MS: APCI(+ve) 458/460 (M+1).

(II) Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-aminopropil)-5-cloroisonicotinamida

Una suspensión agitada de *tert*-butil 3-(4-[[1-adamantilmetil]amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)prop-2-inilcarbarnato (Ejemplo 6(i)) (0.34 g) y rodio al 5%

89

54
9.0
87

sobre carbon se agitó a una presión positiva (2×10^5 Pa) de hidrógeno hasta que no se observó recaptación adicional. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se dejó permanecer por 0.5 horas. La solución fue concentrada y el residuo fue triturado con acetato de etilo para producir el compuesto del título (0.174 g) como un polvo beige.

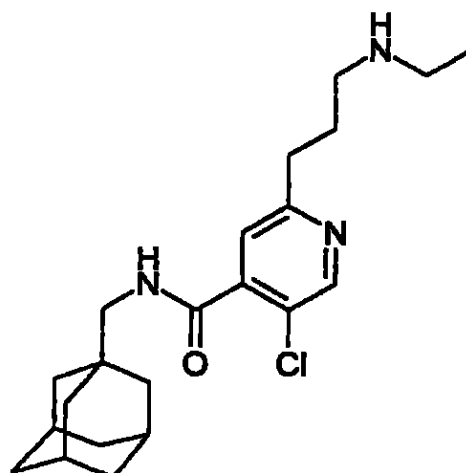
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (1H, s); 8.54 (1H, t); 8.02 (3H, ancho); 7.34 (1H, d); 2.94 (2H, d); 2.85 (4H, m); 1.97 (5H, m); 1.7-1.58 (4H, q); 1.52 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 362/364 (M+1).

PF: 150 °C (desc.)

Ejemplo 7

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(etilamino)propil]isonicotinamida



Ruta Preparativa 1

(i) *tert*-butil etil(prop-1-ínil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del *tert*-butil prop-2-inilcarbamato (0.6g), 60% de hidruro de sodio (0.186 g), yoduro de etilo (1.55

90

55
9.1
88

ml) y N-metil-2-pirrolidinona anhidra (4 ml) mediante el método del Ejemplo 2(ii). El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con *iso*-hexano : acetato de etilo (19:1) para producir (0.34 g) de un aceite incoloro.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.04 (2H, ancho); 3.36 (2H, q); 2.18 (1H, t); 1.14 (3H, t); 1.47 (9H, s).

(II) *tert*-butil 3-(4-[[1-adamantilmetil]amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)prop-2-inil(etil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-isonicotinamida (Ejemplo 2(i)) (0.40 g), *tert*-butil etil(prop-2-inil)carbamato (Ejemplo 7(ii)) (0.34 g), yoduro de cobre (I) (0.004 g), *bis*-trifenilfosfina paladio dicloruro (0.014 g), trietilamina (5 ml) y acetonitrilo anhidro (5 ml) mediante el método del Ejemplo 2(iii). El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con *iso*-hexano : acetato de etilo (9:1 a 7:3) para producir el compuesto del subtítulo (0.30 g).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.22 (1H, ancho); 4.31 (2H, ancho); 3.42 (2H, q); 3.18 (2H, d); 2.02 (3H, ancho); 1.80-1.60 (6H, d de d); 1.57 (6H, s); 1.48 (9H, s); 1.18 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 486/488 (M+1).

(III) Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(etilamino)propil]isonicotinamida

El compuesto del título se preparó a partir del *tert*-butil 3-(4-[[1-adamantilmetil]amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)prop-2-inil(etil)carbamato

91

56
92
89

(Ejemplo 7(i)) (0.30 g) mediante el método del Ejemplo 6(ii). La sal de clorhidrato cruda se suspendió en solución de hidróxido de sodio acuoso 2M (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos combinados fueron concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con diclorometano : etanol : 0.88 amoníaco acuoso (89:10:1). El material aislado se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se concentró; el sólido resultante se trituró con acetato de etilo y el sólido se recolectó por filtración. La purificación final fue mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir el compuesto del título (0.025 g) como un polvo incoloro.

¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (2H, ancho); 8.61 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.36 (1H, s); 3.0-2.80 (8H, m); 2.04 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.7-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 390/392 (M+1)

PF: 206-208°C

Ruta Preparativa 2

(iv) *tert*-butil alil(etil)carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del *tert*-butil alil carbamato (1.0 g), hidruro de sodio al 60% (0.254 g), yoduro de etilo (1.55 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona (4 ml) mediante el método del Ejemplo 2(ii). El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con *iso*-hexano: acetato de etilo (17:1) para producir (0.53 g) de un aceite incoloro.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.78 (1H, m); 5.12 (2H, m); 3.80 (2H, s); 3.22 (2H, d); 1.46 (9H, s); 1.08 (3H, t).

92

57
93
96

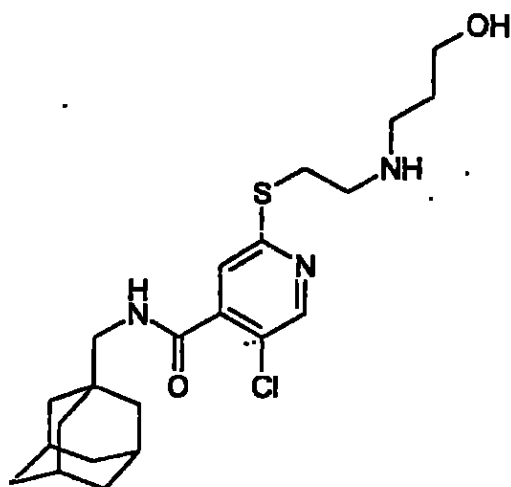
(v) Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(etilamino)propil]isonicotinamida

Una solución de *tert*-butil alil(etil)carbamato (Ejemplo 7(iv)) (0.23 g) en 9-boroaciclo[3.3.1]nonano (5 ml de una solución 5M en tetrahidrofurano) se calentó a reflujo con nitrógeno durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se adicionó fosfato de potasio (1 ml de una solución 3M en agua). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se adicionó una solución de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo a(ii)) (0.383 g) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenil]paladio (II) (0.045 g) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas, se diluyó con salmuera saturada (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel, eluyendo con *iso*-hexano: acetato de etilo (4:1 a 2:1). El material aislado (0.30 g) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se concentró; el sólido resultante se trituroó con acetato de etilo y el sólido se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del título (0.245 g) como un polvo incoloro.

Ejemplo 8

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-({2-[(3-hidroxipropil)amino]-etil}tio)isonicotinamida

93



(i) ácido 2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)tio)-5-cloroisonicotínico

A una solución de ácido 2,5-dicloroisonicotínico (1.82 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le adicionó hidruro de sodio al 60% (0.455 g) en pequeñas porciones. Después que la evolución de gas había cesado, se adicionó *tert*-butil 2-mercaptoetilcarbamato (1.60 ml). La mezcla de reacción fue luego calentada a 60°C en nitrógeno durante 10 horas. Luego se agregaron cantidades adicionales de hidruro de sodio al 60% (0.255 g) y *tert*-butil 2-mercaptoetilcarbamato (1.60 ml), y el calentamiento se continuó por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2M (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con *iso*-hexano : acetato de etilo : ácido acético (6:4:1) para producir el compuesto del subtítulo (1.0 g) como un polvo incoloro.

¹HNMNR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (1H, s); 7.60 (1H, s); 7.02 (1H, s); 3.20 (4H, s); 1.37 (9H, s).

59
95
92

(II) *tert*-butil 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il]tio]etil[3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato

A una solución de ácido 2-{[2-{(tert-butoxicarbonil)amino]etil}tio]-5-cloroisonicotinico (Ejemplo 8(i)) (0.332g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (5 ml) se le adicionó hidruro de sodio al 60% (0.084 g). Después de 0.5 horas se agregó 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2*H*-piran (0.244 g) y la mezcla se agitó durante 16 horas a nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) seguido de solución de ácido clorhídrico acuoso 2M (50 ml). La mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y se adicionó 1,1'-carbonilimidazol (0.162 g). Después de tres horas, la mezcla se trató con 1-adamantilmetilamina (0.163 g) en una porción y el total se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml); los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano : acetato de etilo (9:1) para producir el compuesto del título (0.15 g) como un aceite incoloro.

MS: APCI (+ve) 622/624 (M+1).

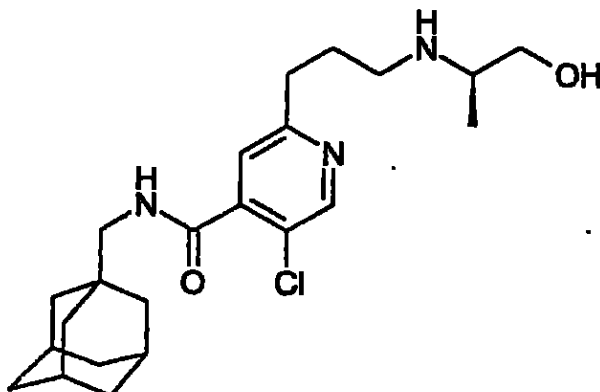
(III) Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{[2-[(3-hidroxipropil)amino]etil]-tio]isonicotinamida

El compuesto del título se preparó a partir del *tert*-butil 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il]tio]etil[3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato (Ejemplo 8(ii)) (0.15 g) mediante el método del

60
96
93

MS: APCI(+ve) 438/440 (M+1)

Dicloridrato de N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-2-(3-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propil]isonicotinamida



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (1H, s); 7.45 (1H, s); 6.47 (1H, t); 3.53 (1H, dd); 3.21-3.16 (3H, m); 2.88 (2H, t); 2.81-2.69 (2H, m); 2.56-2.48 (1H, m); 2.05-1.96 (3H, m); 1.96-1.88 (2H, m); 1.76-1.63 (6H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.03 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1)

61

94

94

PF: 205–208°C.

97

MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1)

El compuesto anterior (0.060 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 2 ml), y fue concentrado. El residuo fue recristalizado de metanol: acetato de etilo para producir el compuesto del título (0.045 g) como un sólido.

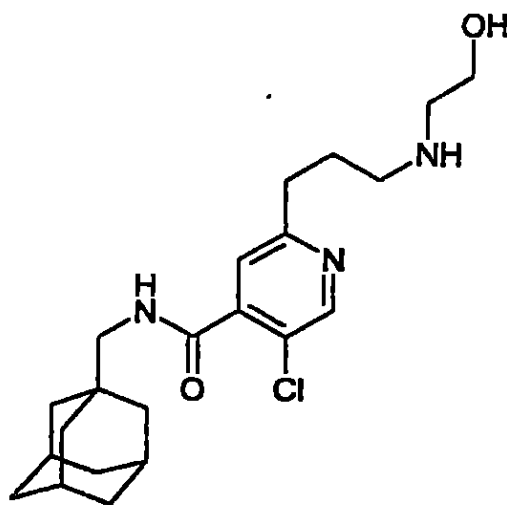
¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (2H, br); 8.60 (1H, s); 8.53 (1H, t); 7.35 (1H, s); 3.65 (1H, dd); 3.47 (1H, dd); 3.22 (1H, br); 2.94 (2H, d); 2.85 (2H, t); 2.04 (2H, p); 1.98-1.96 (3H, m); 1.76-1.63 (6H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.18 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1)

PF: 205-208°C.

Ejemplo 11

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)amino]propil}isonicotinamida



(i) *tert*-butil (2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)prop-2-*in*-1-ilcarbamato

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del *tert*-butil prop-2-*in*-1-ilcarbamato (0.8 g), hidruro de sodio al 60% (0.227 g), (2-bromoetoxi)-*tert*-

butildimetilsilano (1 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (4 ml) mediante el método del Ejemplo 2(ii). El producto crudo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel, eluyendo con *iso*-hexano : acetato de etilo (25:1) para producir (0.8 g).

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.13 (2H, ancho); 3.75 (2H, ancho t); 3.42 (2H, t); 2.18 (1H, t); 1.47 (9H, s); 0.89 (9H, s); 0.04 (6H, s).

(II) *tert*-butil 3-(4-[[[(1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il]prop-2-inil(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)carbamato

El compuesto del título se preparó a partir del *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 2(i)) (0.37 g), *tert*-butil (2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)prop-2-in-1-ilcarbamato (Ejemplo 11(ii)) (0.54 g), yoduro de cobre (I) (0.04 g), *bis*-trifenilfosfina paladio dicloruro (0.014 g), tiretilamina (6 ml) y acetonitrilo anhidro (6 ml) mediante el método del Ejemplo 2(iii). El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel, eluyendo con *iso*-hexano : acetato de etilo (8:1 a 4:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.28 g) como una goma amarilla.

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.23 (1H, ancho); 4.40 (2H, m); 3.77 (2H, ancho); 3.47 (2H, t); 3.18 (2H, d); 2.03 (3H, ancho); 1.80-1.55 (12H, m); 1.48 (9H, s); 0.88 (9H, s); 0.05 (6H, s).

(III) Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)amino]propil}isonicotinamida

El compuesto del título se preparó a partir del *tert*-butil 3-(4-[[[(1-adamantilemtil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il]prop-2-inil(2-[[*tert*-butil

64
100
97

(dimetil)silil]oxi]etil)carbamato (Ejemplo 11(ii)) (0.28 g) mediante el método del Ejemplo 6(ii). La sal de clorhidrato cruda fue triturada con acetato de etilo para producir el compuesto del título (0.176 g) como un polvo beige.

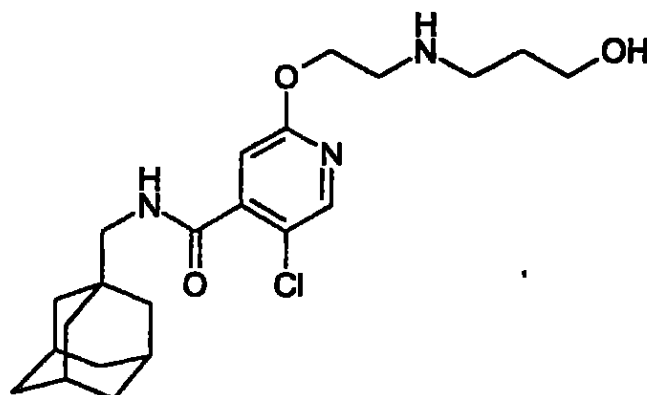
¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (2H, ancho); 8.60 (1H, s); 8.53 (1H, t); 7.35 (1H, s); 3.65 (2H, t); 3.05-2.90 (6H, m); 2.84 (2H, t); 2.04 (2H, quintet); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 406/408 (M+1).

PF: 204-205 °C (desc.)

Ejemplo 12

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi]isonicotinamida



(i) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-hidroxi)etoxi]isonicotinamida

Se adicionó hidruro de sodio (60%, 0.080g) a etilen glicol (3 ml) y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se le adicionó una solución de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1(ii)) (0.192 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (1 ml). El agitador fue removido y la solución resultante se calentó en un microondas MARS durante 15 minutos (300 Watts, 150°C). La mezcla fue enfriada y vertida en agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con

100

65
101
98

salmuera (2 x 10 ml), secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografia sobre silica gel, eluyendo con acetato de etilo : isohexano (1:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.092 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, s); 7.09 (1H, s); 6.20 (1H, br); 4.45 (2H, dd); 3.96 (2H, dd); 3.17 (2H, d); 2.54 (1H, t); 2.05-1.96 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS:APCI (+ve) 364/366 (M+1).

PF: 154-155 °C

(li) Clorhidrato de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida

A una solución agitada de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)isonicotinamida (Ejemplo 12(i)) (0.10 g) en diclorometano seco (5 ml) se le agregó periodinano Dess-Martin (0.212 g) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se virió en una mezcla de solución de bicarbonato de sodio saturado que contenía tiosulfato de sodio (10% p/v, 20 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El aldehído crudo se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó 3-aminopropan-1-ol (0.075 g) a lo largo con ácido acético (0.1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se adicionó triacetoxi borohidruro de sodio (0.519 g) y la reacción se agitó durante 20 horas, se concentró y el residuo se dividió entre solución de ácido clorhídrico acuoso 2M y acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue re-extraída con

101

66
102
99

ácido clorhídrico 2N (2 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados fueron basificados con solución de hidróxido de amonio acuoso 5M, extraídos en acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados para producir el compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida (0.05 g), como una espuma.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (1H, s); 7.01 (1H, s); 6.31 (1H, br); 4.41 (2H, t); 3.80 (2H, d); 3.16 (2H, d); 3.00 (2H, t); 2.94 (3H, t); 2.05-1.96 (3H, m); 1.76-1.73 (5H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS:APCI (+ve) 421/423 (M+1).

El compuesto anterior (0.050 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 2 ml) y se concentró. El residuo fue triturado con éter seco y fue filtrado para producir Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida (0.024 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (1H, ancho); 8.57 (1H, s); 8.54 (1H, t); 8.34 (1H, s); 6.86 (1H, s); 4.53 (2H, t); 3.54 (2H, t); 3.38-3.32 (2H, m); 3.06-3.02 (2H, m); 2.94 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.88-1.82 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

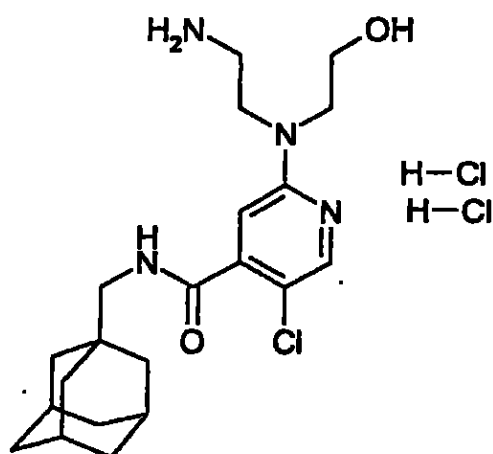
MS:APCI (+ve) 421/423 (M+1).

Ejemplo 13

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(2-hidroxietil)amino]etil}amino}isonicotinamida

102

67 108
103



(i) *tert*-butil 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il](2-hidroxietil)amino]etilcarbarnato

Se agregó *N*-(2-hidroxietil)-etilendiamina (0.208 g) a una mezcla de *N*- (1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (0.192 g, Ejemplo 1(ii)) y carbonato de potasio (0.14 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (3 ml). La solución resultante se calentó en un microondas MARS durante 10 minutos (300 watts, 150°C). La mezcla se enfrió y se virió en agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en acetato de etilo 30 ml, y se agregó di-*tert*-butilcarbonato (0.218 g). La mezcla resultante se dejó permancer a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo para producir *tert*-butil 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il](2-hidroxietil)amino]etilcarbarnato (0.013 g).

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, s); 6.96 (1H, s); 6.43 (1H, br); 4.95 (1H, br); 3.83 (2H, t); 3.70-3.62 (4H, m); 3.67 (2H, q); 3.17 (2H, q); 2.05-1.96 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.37 (9H, s).

MS:APCI (+ve) 507, 509 (M+1).

103

68
104
101

(ii) Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-({2-[(2-hidroxietil)amino]etil}amino)isonicotinamida

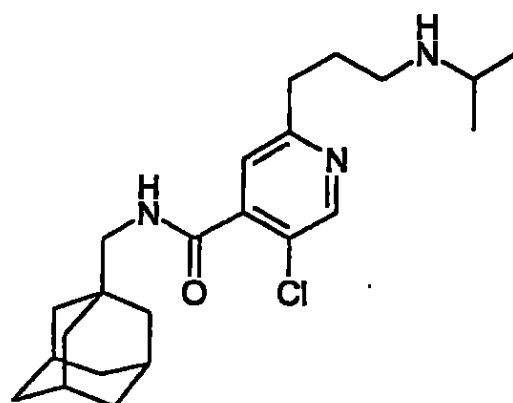
El *tert*-butil 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il](2-hidroxietil)amino]etilcarbamato (Ejemplo 13(i)) (0.013 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno anhidro en 1,4-dioxano (4M, 2 ml) y se dejó que la mezcla resultante permaneciera a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0.020 g).

¹HNMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (1H, t); 8.11 (1H, s); 7.85 (2H, br); 6.69 (1H, s); 3.74 (2H, t); 3.07-3.96 (4H, br); 2.92 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m).

MS:APCI (+ve) 407, 409 (M+1).

Ejemplo 14

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(isopropilamino)propil]isonicotinamida



(i) *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-[(*tert*-butil(dimetil)slilil]oxil)propil)-5-cloroisonicotinamida

69
105
102

Una solución de en 9-boroabicyclo[3.3.1]nonano a 0.5M en tetrahidrofurano (2.78 mL, 1.39 mmol) se le adicionó a pureza (aliloxi)(*tert*-butil) (dimetil)silano (0.15 mL, 0.69 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas en nitrógeno. La reacción fue subsiguientemente enfriada a temperatura ambiente y se agregó lentamente una solución de fosfato de potasio (0.37 g) en agua (1 mL). Una solución de *N*-(1-adamantilmetil)-2,5-dicloroisonicotinamida (0.20 g, 0.59 mmol; preparado como se describe en WO 01/94338) en dimetilformamida (3 mL) se agregó, seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg). La solución se calentó a 70°C por 2 horas, dejando que se enfrie a temperatura ambiente y luego se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20 mL); secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y evaporados al vacío para producir el producto crudo (0.70 g) como un aceite amarillo, que se usó como tal sin ninguna purificación adicional.

(ii) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxipropil)isonicotinamida

El residuo anterior se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se enfrió a 0°C. A esta se le adicionó una solución de tetra-*n*-butil amonio fluoruro (0.75 mL de una solución 1M), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo la solución fue enfriada a 0°C y fue tratada con 0.6 mL de tetra-*n*-butil amonio fluoruro, y se continuó la agitación por una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue subsiguientemente diluída con éter de dietilo (30 mL); fue lavada con agua (2 x 10 mL); salmuera (20 mL); secada sobre sulfato de magnesio; filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre

105

70
106.
103

silica gel, eluyendo con diclorometano: acetato de etilo: metanol (15:4:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.21 g) como un aceite claro.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (1H, t); 7.51 (1H, s); 6.32 (1H, bs); 3.69 (2H, t); 3.19 (2H, d); 2.96 (2H, t); 1.96-2.05 (5H, m); 1.70 (6H, q); 1.58 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 363, 365 (M+1).

(iii) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-oxopropil)isonicotinamida

A una solución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxipropil)isonicotinamida (0.12 g, 0.33 mmol) (Ejemplo 14 (ii)) en diclorometano seco (10 mL), se le adicionó periodinano Dess-Martin (0.14 g, 0.33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se trató con éter de dietilo (20 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio que contenía tiosulfato de sodio (0.37 g, en 4 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y los orgánicos fueron separados; lavados con salmuera (10 mL); secados sobre sulfato de magnesio anhidro; filtrados; tratados con ácido acético (0.30 mL) y concentrados.

MS:APCI (+ve) 361, 363 (M+1).

(iv) Diclorohidraro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(isopropilamino)propil]isonicotinamida

Al aldehído crudo anterior se disolvió en metanol (2 mL) y se trató con isopropilamina (0.084 mL, 0.99 mmol) a lo largo con ácido acético (0.10 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego se adicionó tricetoxi borohidruro de sodio (0.14 g, 0.66 mmol). La reacción se

104
107.

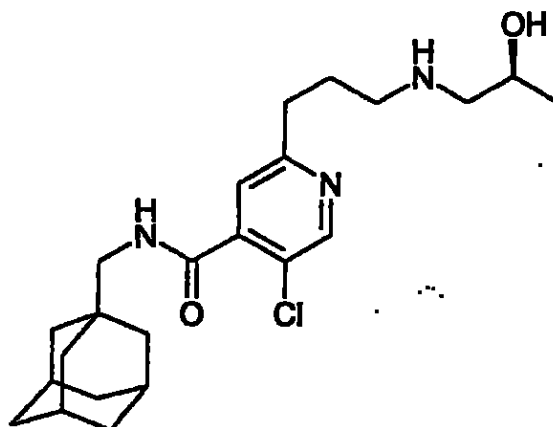
agitó por 20 horas, se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL). Los orgánicos fueron lavados con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL); salmuera (10 mL); secados sobre sulfato de magnesio anhidro; filtrados y concentrados para producir un aceite (0.118 g). El compuesto crudo se disolvió en diclorometano (5 mL); se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4N, 0.4 mL) y se concentró después de 10 minutos. El residuo se filtró de diclorometano (20 mL) para producir el compuesto del título (0.098 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.51 (3H, m); 3.32-3.26 (1H, m); 2.95-2.84 (6H, m); 2.05-2.00 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.68 (6H, q); 1.59 (6H, m); 1.22 (6H, d).

MS:APCI (+ve) 404, 406 (M+1).

Ejemplo 15

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2S)*-2-hidroxi]propil]amino}propil)isonicotinamida



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando (2S)-1-aminopropan-2-ol, el compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2S)*-2-hidroxi]propil]amino}propil)isonicotinamida se produjo como un aceite. La purificación fue mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.081 g) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-

107

72
108105

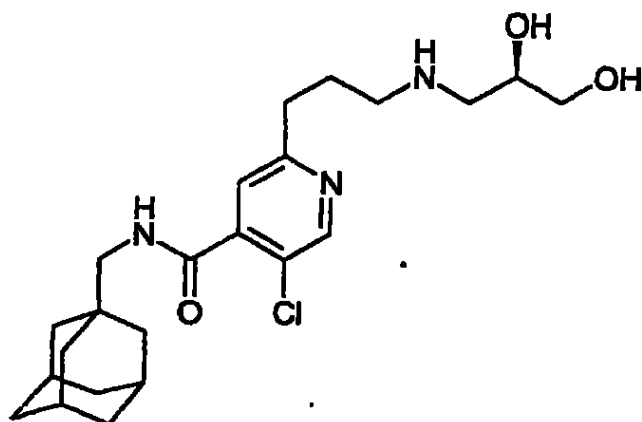
dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.091 g).

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (1H, bs); 8.71 (1H, bs); 8.60 (1H, s); 8.56 (1H, t); 3.99-3.94 (1H, m); 2.95-2.94 (5H, m); 2.85 (2H, t); 2.76-2.70 (1H, m); 2.10-2.02 (2H, m); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.10 (3H, d).

MS:APCI (+ve) 420, 422 (M+1).

Ejemplo 16

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-(((2R)-2,3-dihidroxiopropil]amino)propil)]isonicotinamida;



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando (2R)-3-aminopropan-1,2-diol, el compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-(((2R)-2,3-dihidroxiopropil]amino)propil)]isonicotinamida, se produjo como un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano: metanol: amoníaco (10:1:1). El material aislado se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.098 g).

108

23
109
106

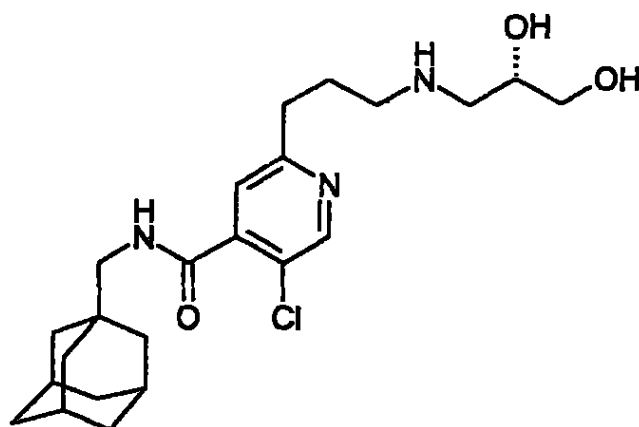
¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.65-8.62 (2H, m); 7.44 (1H, s); 3.90-3.87 (1H, m); 3.55 (2H, q); 3.20-2.97 (8H, m); 2.18-2.11 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.62 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 436, 438 (M+1).

PF: 217-219 °C.

Ejemplo 17

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2S)*-2,3-dihidroxi]propil]amino)propil)isonicotinamida;



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando (2*S*)-3-aminopropan-1,2-diol, el compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(2S)*-2,3-dihidroxi]propil]amino)propil)isonicotinamida, se produjo como un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano: metanol: amoníaco (10:1:1). El material aislado se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.057 g).

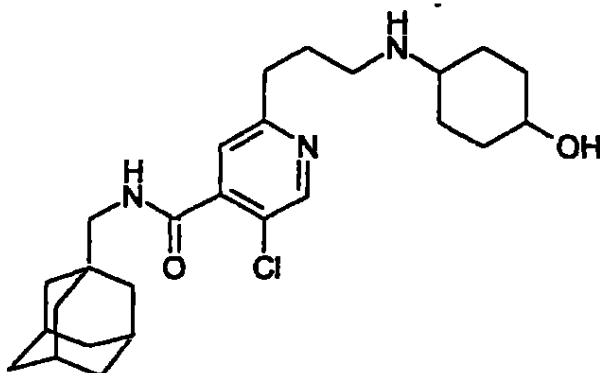
¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.64 (2H, s); 7.45 (1H, s); 3.92-3.89 (1H, m); 3.55 (2H, dq); 3.20-2.97 (8H, m); 2.18-2.11 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.62 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 436, 438 (M+1).

109

Ejempl 18

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}isonicotinamida



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando 4-aminociclohexanol, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}isonicotinamida, se produjo como un aceite. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.022 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.025 g).

¹HNMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.63 (1H, s); 7.39 (1H, s); 3.61-3.58 (1H, m); 3.10-3.01 (5H, m); 2.96 (2H, t); 2.19-2.00 (5H, m); 1.70 (6H, q); 1.64 (6H, s); 1.47-1.30 (8H, m).

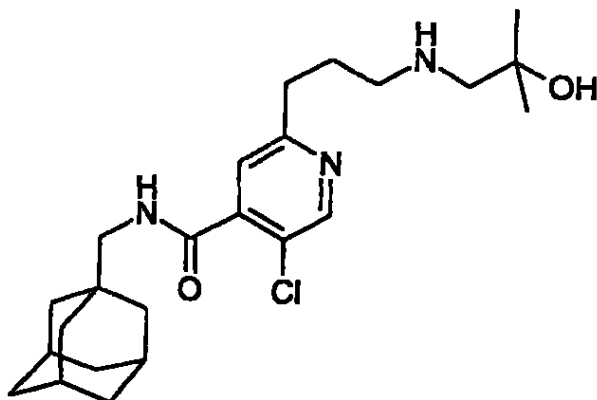
MS:APCI (+ve) 460, 462 (M+1).

PF: 242-244°C.

Ejemplo 19

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil}isonicotinamida

AD



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-hidroxi-2-metilpropil}amino]propil]isonicotinamida, se produjo como un aceite. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.015 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.019 g).

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.65 (1H, s); 7.44 (1H, s); 3.16-3.09 (4H, m); 3.01 (4H, t); 2.21-2.16 (2H, m); 2.00 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, d); 1.33 (6H, s).

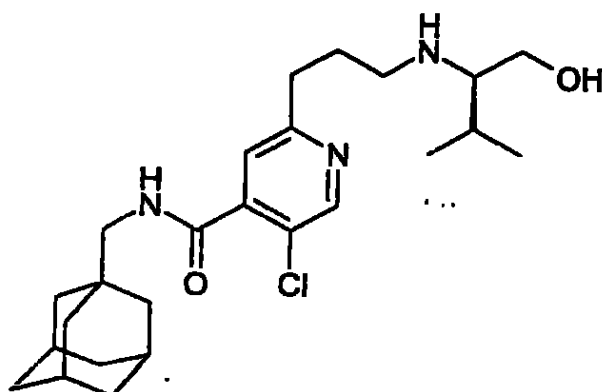
MS:APCI (+ve) 434, 436 ($\text{M}+1$).

PF: 236-238°C.

Ejemplo 20

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]propil]isonicotinamida

AAA

112
109

Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando (2R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[*(1R)*]-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]propil)isonicotinamida, se produjo como un aceite. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.065 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.071 g).

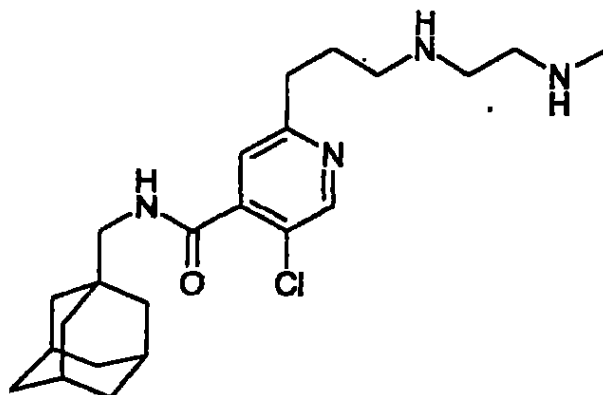
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (1H, s); 8.54 (1H, bt); 8.36 (1H, bs); 7.36 (1H, s); 3.72-3.68 (1H, m); 3.63-3.57 (2H, m); 3.16-3.04 (2H, bm); 2.94 (2H, d); 2.87 (2H, t); 2.11-2.02 (4H, m); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s); 0.98 (3H, d); 0.94 (3H, d).

MS:APCI (+ve) 448, 450 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 21

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-(metilamino)etil]amino]propil)isonicotinamida

A12



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando *tert*-butil 2-aminoetil(metil)carbamato, el *tert*-butil 2-[[3-(4-[[1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-

il)propil]amino}etil(metil)carbamato, se produjo como un aceite. Este (0.118 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL) y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo fue recristalizado de diclorometano (3 ml) para producir el compuesto del título (0.035 g) como un sólido blanco.

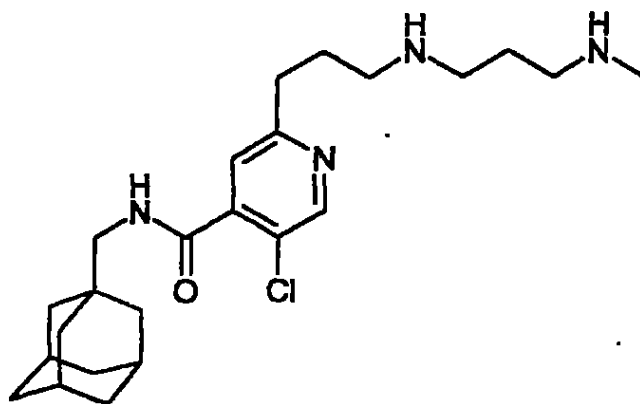
¹HNMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.71 (1H, s); 7.54 (1H, s); 3.43 (4H, s); 3.22-3.17 (4H, m); 3.09-3.02 (4H, m); 2.81 (3H, s); 2.24-2.19 (2H, m); 2.01 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 419, 421 (M+1).

PF: 216-219°C.

Ejemplo 22

Bis(trifluoroacetato) de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[3-(metilamino)propil]amino]propil]isonicotinamida



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando *tert*-butil 3-aminopropil(metil)carbamato, el *tert*-butil 3-[[3-(4-[[[1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il)propil]amino}propil(metil)carbamato, se produjo como un aceite. Este (0.121 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL) y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir el compuesto del título (0.028 g) como un sólido blanco.

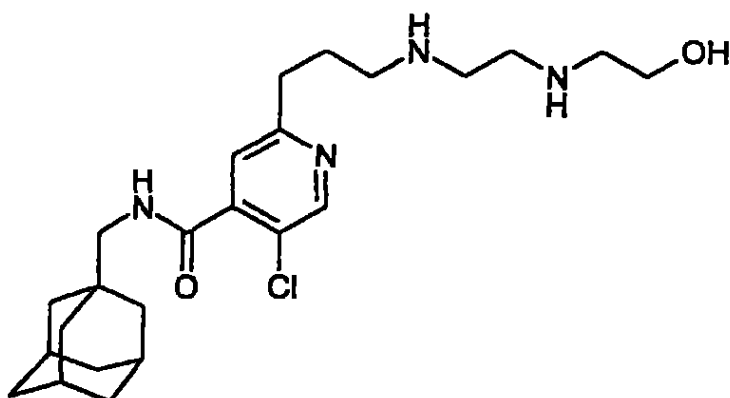
¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.57 (1H, s); 7.33 (1H, s); 3.13-3.06 (8H, m); 2.93 (2H, t); 2.72 (3H, s); 2.16-2.05 (4H, m); 1.98 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.62 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 433, 435 (M+1).

PF: 210-212°C.

Ejemplo 23

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-{2-[(2-(hidroxietil)amino)etil]amino}propil]isonicotinamida



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando *tert*-butil 2-aminoetil(2-hidroxietil)carbamato, el *tert*-butil 2-[[3-(4-[[1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il)propil]amino}etil(2-hidroxietil)carbamato, se produjo como un aceite. Este (0.062 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL) y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo fue recristalizado de diclorometano (3 mL) para producir el compuesto del título (0.006 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.61 (1H, s); 7.39 (1H, s); 3.86 (2H, t); 3.47 (4H, t); 3.27-3.16 (4H, m); 3.10-3.08 (2H, m); 2.99 (2H, t); 2.22-2.17 (2H, m); 2.01 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, d).

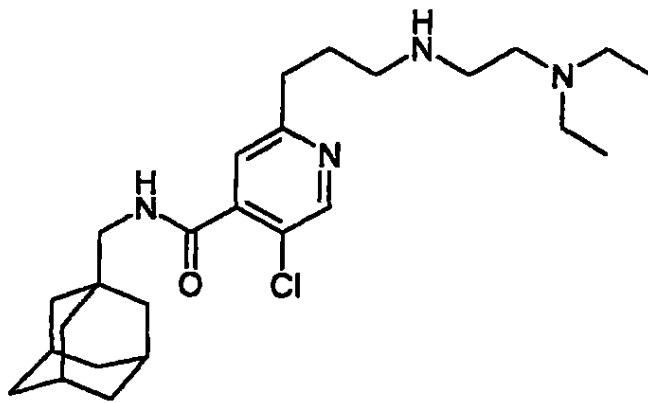
MS:APCI (+ve) 449, 451 (M+1).

PF: 231-233°C.

Ejemplo 24

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-(dietilamino)etil]amino}propil]isonicotinamida

80
116 113



M diante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando *N,N*-dietiletano-1,2-diamina, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-(dietilamino)etil]amino]propil)isonicotinamida, se produjo como un aceite. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.057 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.062 g).

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.62 (1H, s); 7.43 (1H, s); 3.51 (4H, s); 3.35-3.31 (2H, m); 3.18 (2H, t); 3.08 (2H, s); 2.99 (2H, t); 2.21-2.17 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.74 (6H, q); 1.63 (6H, s).

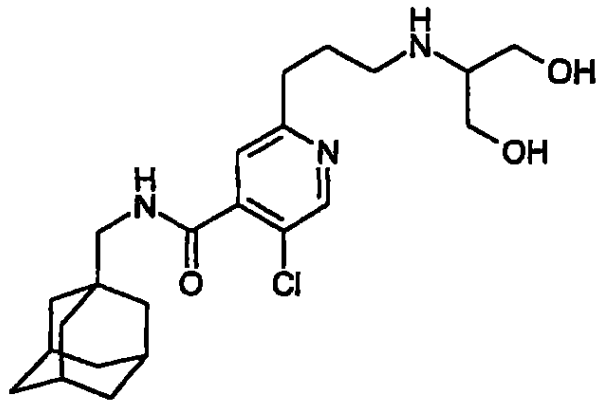
MS:APCI (+ve) 461, 463 (M+1).

Ejemplo 25

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]propil)isonicotinamida

116

81
117, 119



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando 2-aminopropano-1,3-diol, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]propil}isonicotinamida, se produjo como un aceite. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.072 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.080 g).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.61 (1H, s); 7.40 (1H, s); 3.80 (2H, dd); 3.73 (2H, dd); 3.19 (2H, t); 3.07 (2H, s); 2.99 (2H, t); 2.19-2.11 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.61 (6H, s).

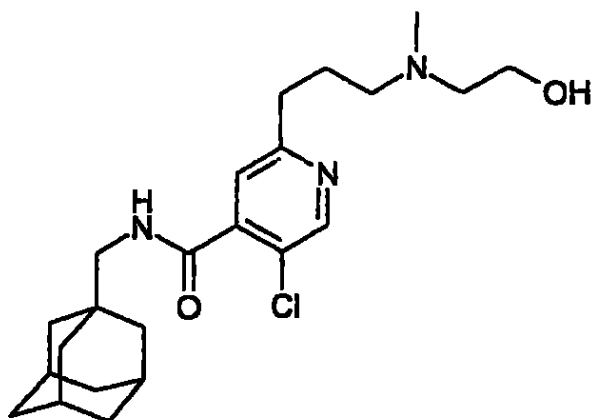
MS:APCI (+ve) 436, 438 ($\text{M}+1$).

PF: 201-203°C.

Ejemplo 26

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]propil}isonicotinamida

117



Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando 2-(metilamino)etanol, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propil}isonicotinamida, se produjo como un aceite. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. El material aislado (0.061 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.069 g).

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.64 (2H, bs); 7.46 (1H, s); 3.87-3.84 (2H, m); 3.39-3.16 (4H, m); 3.07 (2H, s); 2.99 (2H, t); 2.91 (3H, s); 2.24-2.16 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.61 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 420, 422 (M+1).

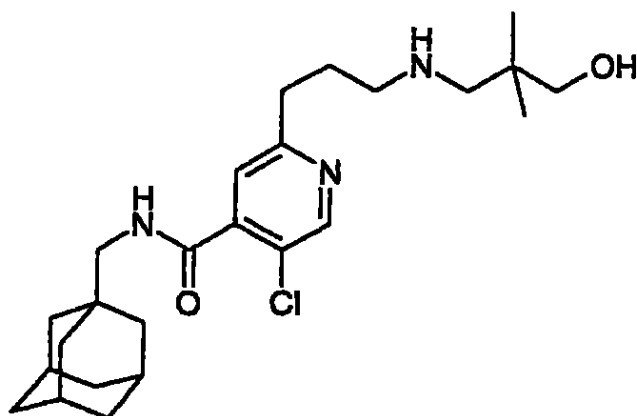
PF: 206-208°C.

Ejemplo 27

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propil}isonicotinamida

118

119
116



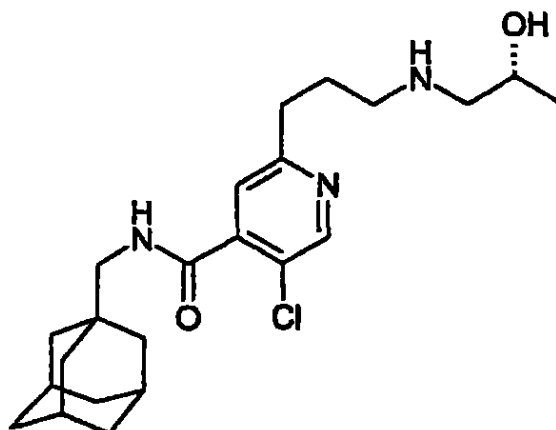
Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol, el compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propil}isonicotinamida, se produjo como un aceite. El compuesto anterior (0.122 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 0.4 mL) y se concentró después de 10 minutos. El residuo fue filtrado de diclorometano (20 mL) para producir el compuesto del título (0.091 g) como un sólido.

$^1\text{HNMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.66 (1H, s); 7.44 (1H, s); 3.49 (2H, s); 3.13-3.08 (4H, m); 3.01-2.96 (4H, m); 2.23-2.12 (2H, m); 2.00 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, d); 1.05 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 448, 450 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 28

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2R)-2-hidroxipropil]amino}propil}isonicotinamida



119

120⁸⁴
117

Mediante el método explicado para el Ejemplo 14(iv) y usando (2R)-1-aminopropan-2-ol, el compuesto, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-(((2R)-2-hidroxipropil)amino)propil)isonicotinamida, se produjo como un aceite. El compuesto anterior (0.062 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 0.4 mL) y se concentró después de 10 minutos. El residuo fue filtrado de diclorometano (10 mL) para producir el compuesto del título (0.033 g) como un sólido.

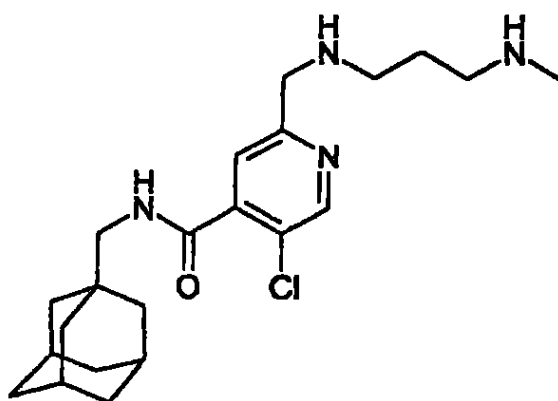
¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.57 (1H, bs); 7.35 (1H, s); 4.04-3.96 (1H, m); 3.10-3.06 (4H, m); 2.95 (2H, t); 2.85 (2H, t); 2.16-2.10 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.62 (6H, s); 1.21 (3H, d).

MS:APCI (+ve) 420, 422 (M+1).

PF: 224-226°C.

Ejemplo 29

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-([3-(metilamino)propil]amino)metil)isonicotinamida



(i) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinil)isonicotinamida

El *N*-(1-adamantilmetil)-2,5-dicloroisonicotinamida (2.32 g) y tributil(vinil)estaño (2.61 g) se agitaron juntos en *N,N*-dimetilformaída seca (50 mL) a temperatura ambiente, en nitrógeno. Esto fue tratado con unos

120

85
121
118

pocos cristales de 2,6-di*tert*-butil-4-metilfenol y dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (II) (0.24 g). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas y subsiguientemente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 x 25 mL), luego salmuera (30 mL). Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel, eluyendo con acetato de etilo: diclorometano (1:20) para producir el compuesto del título (2.21 g).

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, s); 7.62 (1H, s); 6.79 (1H, dd); 6.36 (1H, bs); 6.25 (1H, dd); 5.56 (1H, dd); 3.19 (2H, d); 1.98 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.59 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 331, 333 (M+1).

(ii) *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-formilisonicotinamida

La *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinilisonicotinamida (Ejemplo 29(i)) /1.70 g) se disolvió en diclorometano (50 mL), se trató con ácido acético (1 mL) y se enfrió a -78°C en nitrógeno. Se burbujeó ozono a través de la solución resultante durante 2 horas manteniendo la temperatura. Subsiguientemente se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos y se agregó sulfuro de dimetilo (2 ml). La solución se calentó a temperatura ambiente, se lavó con bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) y salmuera (30 mL); los orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel, eluyendo con acetato de etilo: diclorometano (1:20) para producir el compuesto del subtítulo (1.13 g).

121

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.06 (1H, s); 8.81 (1H, s); 8.15 (1H, s); 6.20 (1H, bs); 3.17 (2H, d); 2.02 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.58 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 333, 335 (M+1).

(iii) Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-([3-(metilamino)propil]amino)metil)isonicotinamida

La *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-formilisonicotinamida (Ejemplo 29(ii)) (0.2 g) se disolvió en metanol (10 mL) y se adicionó *tert*-butil 3-aminopropil(metil)carbamato (0.39 g) a lo largo con ácido acético (0.2 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.25 g) y la reacción se agitó durante 20 horas, se concentró y el residuo se dividió entre solución de ácido clorhídrico acuoso 2M (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Las capas fueron separadas y la fase orgánica se re-extrajo con ácido clorhídrico 2N (2 x 10 mL). Los extractos acuosos combinados fueron basificados con solución de hidróxido de amonio acuoso 5M, extraídos en acetato de etilo (2 x 25 mL) y los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL) y se concentró después de 2 horas para dar el material descprotegido. El residuo fue recristalizado de diclorometano (10 mL) para producir el compuesto del título (0.110 g).

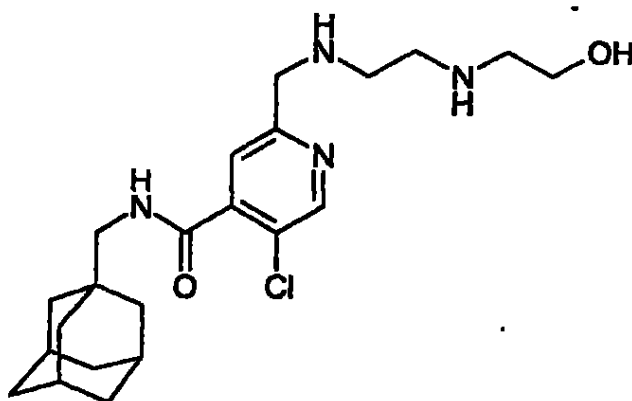
¹HNMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.75 (1H, s); 8.67 (1H, bt); 7.56 (1H, s); 4.48 (2H, s); 3.27 (2H, t); 3.18-3.09 (4H, m); 2.75 (3H, s); 2.25-2.15 (2H, m); 2.01 (3H, s); 1.76 (6H, q); 1.65 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 405, 407 (M+1).

PF: 285-287°C.

Ejemplo 30

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[[[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino]metil]isonicotinamida



Mediante el método explicado para el Ejemplo 29 (iii) y usando *tert*-butil 2-amino(2-hidroxietil)carbamato, se produjo el *tert*-butil 2-[[[4-[[[1-adamantilmetil]amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il]metil]amino]etil(2-hidroxietil)carbamato como un aceite. Este último se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL), y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo fue recristalizado de diclorometano (5 mL) para producir el compuesto del título (0.118 g) como un sólido blanco.

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.76 (1H, s); 8.64 (1H, t); 7.55 (1H, s); 4.51 (2H, s); 3.85-3.83 (2H, m); 3.57-3.32 (4H, m); 3.23-3.21 (2H, m); 3.08 (2H, d); 1.99 (3H, s); 1.74 (6H, q); 1.62 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 421, 423 (M+1).

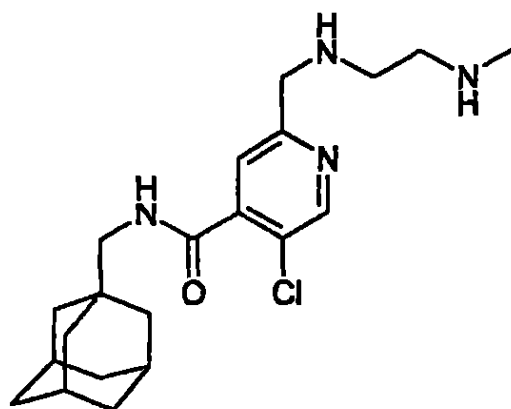
PF: 289-292°C.

Ejemplo 31

123

88
124
121

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-([2-(metilamino)etil]amino)metil)isonicotinamida



Mediante el método explicado para el Ejemplo 29 (iii) y usando *tert*-butil 2-aminoetil(metil)carbamato, se produjo el *tert*-butil 2-[[4-[[1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il)metil]amino)etil(metil)carbamato como un aceite. Este último se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL), y se concentró después de 3 horas para dar el material desprotegido. La purificación se hizo mediante HPLC preparativa de fase reversa. Subsiguientemente, el compuesto (0.058 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 mL) y se concentró después de 10 minutos para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (0.062 g).

¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.73 (1H, s); 8.66 (1H, t); 7.55 (1H, s); 4.54 (2H, s); 3.58-3.55 (2H, m); 3.50-3.47 (2H, m); 3.08 (2H, d); 2.81 (3H, s); 1.99 (3H, s); 1.74 (6H, q); 1.63 (6H, s).

MS:APCI (+ve) 391, 393 (M+1).

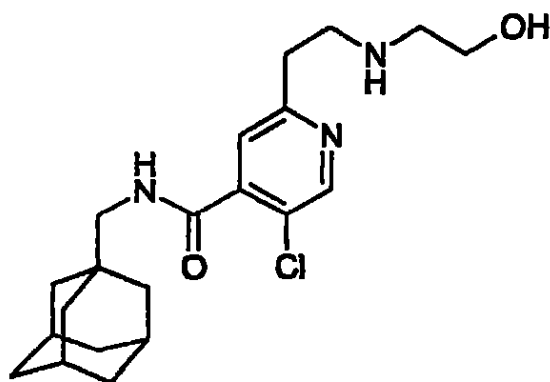
PF: 259-262°C.

Ejemplo 32

124

~~89~~
~~125~~
122

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi)etil]amino}etil}isonicotinamida



La *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinilisonicotinamida (0.37 mmolar, 125 mg) (Ejemplo 29(i)) se disolvió en una mezcla de metanol (1 mL), isopropanol (1 mL) y ácido acético (1 mL). La solución resultante se trató con 2-aminoetanol (1mL) y se calentó a 100°C durante 18 horas. Se dejó que la solución se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con metanol:diclorometano:amoníaco (10:30:0.1). El material aislado se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.027 g).

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (2H, m); 8.62 (1H, s); 8.55 (1H, t); 7.41 (1H, s); 3.68 (2H, t); 3.32 (2H, m); 3.20 (2H, m); 3.04 (2H, m); 2.95 (2H, d); 1.95 (3H, m); 1.71-1.57 (6H, m); 1.53 (6H, m).

MS:APCI (+ve) 392, 394 (M+1).

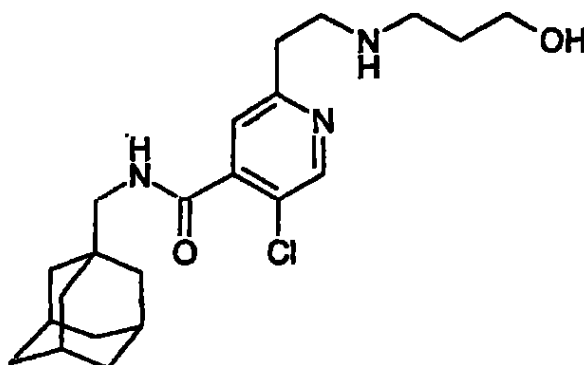
PF: 242-244°C.

125

90
126 123

Ejemplo 33

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[[3-(3-hidroxipropil)amino]etil]isonicotinamida



La *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinilisonicotinamida (0.37 mmolar, 125 mg) (Ejemplo 29(i)) se disolvió en una mezcla de metanol (1 mL), isopropanol (1 mL) y ácido acético (1 mL). La solución resultante se trató con 3-aminopropanol (1mL) y se calentó a 100°C durante 18 horas. Se dejó que la solución se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con metanol:diclorometano:amoníaco (10:30:0.1). El material aislado se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 mL de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título como un polvo incoloro (0.025 g).

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (2H, m); 8.62 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.43 (1H, s); 3.50 (2H, t); 3.30 (2H, m); 3.17 (2H, m); 3.02 (2H, m); 2.95 (2H, d); 1.95 (3H, m); 1.78 (2H, quinteto); 1.71-1.57 (6H, m); 1.53 (6H, m).

MS:APCI (+ve) 406, 408 (M+1).

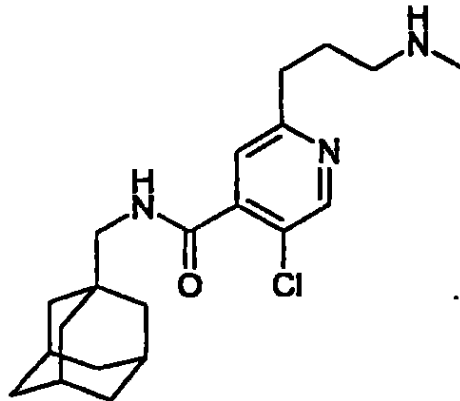
PF: 240-242°C.

126

91
127, 129

Ejemplo 34

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(metilamino)propil]isonicotinamida



Una solución de *tert*-butil alil(metil)carbamato (0.27 g) en 9-boroabicyclo[3.3.1]nonano (6.24 ml de una solución 0.5 M en tetrahydrofurano) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La solución fue enfriada a 0°C y se agregó fosfato de potasio (1.5 ml de una solución 3M en agua). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se adicionó una solución de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1(i)) (0.50 g) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenilo]paladio (II) (0.045 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 3 horas, se diluyó con salmuera saturada (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel eluyendo con *iso*-hexano: acetato de etilo (6:1 a 1.5:1). El material aislado (0.50 g) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M), y se concentró. El sólido resultante fue recristalizado de 1,4-dioxano/metanol y el sólido fue recolectado mediante filtración para producir el compuesto del título (0.19g) como un polvo incoloro.

127

82
128.
125

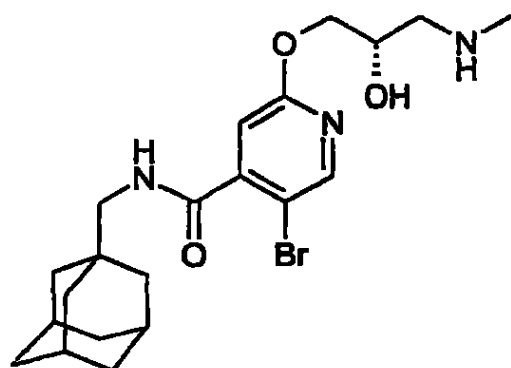
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (2H, ancho); 8.60 (1H, s); 8.53 (1H, t); 7.35 (1H, s); 2.95-2.82 (6H, m); 2.02 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 378/376 ($\text{M}+1$)

PF: 210-212°C.

Ejemplo 35

***N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]isonicotinamida**



(i) *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-metoxilisonicotinamida

El *n*-butillitio (2.51 ml de una solución 2.5M en hexanos) se agregó a diisopropilamina (0.88 ml) en tetrahydrofurano seco (15 ml) a -65°C. A esta solución se le adicionó gota a gota una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (0.82 ml) en tetrahydrofurano seco (10 ml) durante 30 minutos a -65°C. Luego se agregó una solución de 1-adamantilmetilisocianato (1g) en tetrahydrofurano seco (10 ml) en pequeñas porciones durante 30 minutos a -65°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 0°C, se diluyó con salmuera saturada (20 ml) y extraída en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía

128

93
129.126

sobre silica gel, eluyendo con diclorometano: acetona (19:1 a 2.5:1) para producir el compuesto del subtítulo (1.1 g) como un polvo incoloro.

MS: APCI (+ve) 381/389.

(ii) *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-hidroxiisonicotinamida

Se adicionó yoduro de sodio (0.48 g) a una solución de trimetilsililcloruro (0.41 ml) en acetonitrilo (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se adicionó *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-metoxiisonicotinamida (0.94 g) (Ejemplo 35(i)) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C en nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó por medio de azeótropo de etanol/tolueno. El sólido fue triturado con éter de dietilo y se recolectó mediante filtración para producir el compuesto del subtítulo (0.70 g).

(iii) *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxil]isonicotinamida

Una suspensión de (S)-glicidil nosilato (0.29 g), carbonato de cesio (1.82 g) y *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-hidroxiisonicotinamida (0.41 g) (Ejemplo 35 (ii)) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml) se calentó a 60°C en nitrógeno durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre silica gel, eluyendo con diclorometano: acetato de etilo (4:1 a 0:1) para producir el compuesto del subtítulo (0.12 g).

129

MS: APCI (+ve) 423/421 (M+1).

94
130
127

(iv) *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]isonicotinamida

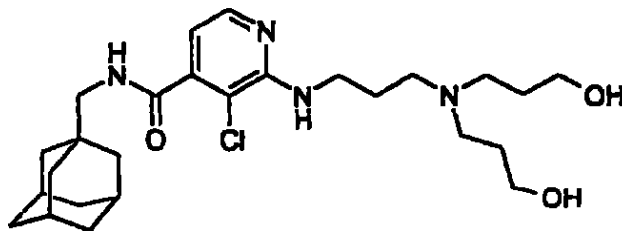
Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]isonicotinamida (0.12 g) /Ejemplo 35 (iii)), metilamina acuosa al 40% (4 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo: etanol: 0.880 solución de amonio (4:1:0.1 a 1.5:1:0.1). El material aislado se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una solución 4M) y se concentró para producir el compuesto del título (0.039 g).

¹HNMNR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (1H, ancho); 8.60 (1H, ancho); 8.49 (1H, t); 8.36 (1H, s); 6.83 (1H, s); 5.87 (1H, d); 4.3-4.1 (3H, m); 2.92 (2H, d); 2.57 (3H, ancho tripleta); 1.94 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s).

MS: APCI(+ve) 454/452 (M+1)

Ejemplo 36

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-[(3-[bis(3-hidroxi)propil]amino]propil]amino)-3-cloroisonicotinamida



(i) *tert*-butil 3-[[4-[[[(1-adamantilmetil)amino]carbonil]-3-cloropiridin-2-il]amino]propil]carbamato

130

131
128

La *N*-(1-adamantilmetil)-2,3-dicloroisonicotinamida (0.4 g) y *tert*-butil 3-aminopropilcarbamato (0.4 g) en DMSO (4 ml) se calentaron en un tubo sellado a 160°C durante 5 horas. Se adicionó acetato de etilo y la solución se lavó con solución de NaHCO₃, agua, solución de KHSO₄ y agua. La solución se secó y el solvente se evaporó. El aceite resultante se sometió a cromatografía flash, usando acetato de etilo/hexano como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.41 g).

MS (ES+) 477, 479

(ii) Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-[(3-aminopropil)amino]-3-cloroisonicotinamida

El *tert*-butil 3-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-3-cloropiridin-2-il)amino]propilcarbamato (0.41 g) (Ejemplo 36 (i)) en metanol (15 ml) se trató con una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se evaporó. Se agregó metanol y la solución se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS (ES+) 377, 379

(iii) Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-{3-[bis(3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}propil)amino]propil}amino)-3-cloroisonicotinamida

A la *N*-(1-adamantilmetil)-2-[(3-aminopropil)amino]-3-cloroisonicotinamida (0.32 g) (Ejemplo 36(ii)) y 3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}propanal (0.16 g) en diclorometano (15 ml) se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.18 g). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó solución de NaHCO₃ y el producto se extrajo en diclorometano. La solución

131

96
B2.
129

se secó y el solvente fue evaporado. La cromatografía flash, usando $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ como eluyente, produjo el compuesto del título como un aceite incoloro.

(iv) Diclorhidrato de N-(1-adamantilmetil)-2-({3-[bis(3-hidroxi)propil]amino}propil)amino)-3-cloroisonicotinamida

La N-(1-adamantilmetil)-2-({3-[bis(3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi}propil)amino]propil)amino)-3-cloroisonicotinamida (0.32 g) (Ejemplo 36(iii) en metanol (5 ml) se trató con HCl en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente fue evaporado. El producto se purificó mediante HPLC de fase reversa, usando usando $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ como eluyente. El aceite resultante en metanol se trató con HCl etéreo y el solvente fue evaporado para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (0.14 g).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (1H, t); 8.10 (1H, d); 6.86 (1H, d); 3.65-3.74 (6H, m); 3.30-3.36 (6H, m); 3.075 (2H, d); 2.12-2.22 (2H, m); 1.93-2.02 (7H, m); 1.77 (3H, d); 1.69 (3H, d); 1.62 (6H, s).

MS (APCI+) 493, 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Análisis Farmacológico

Ciertos compuestos como el trifosfato de adenosin benzoilbenzoilo (bbATP) son conocidos por ser agonista del receptor P2X_7 , efectuando la formación de poros en la membrana de plasma (Drug Development Research (1996), 37(3), p.126). En consecuencia, cuando el receptor es activado usando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una prueba de DNA

132

97
133
136

fluorescente), se observó un aumento en la fluorescencia del enlace intracelular de bromuro de etidio y DNA.

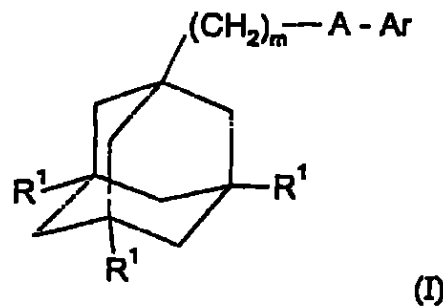
El aumento en la fluorescencia se puede usar como una medida de la activación del receptor P2X₇, y por lo tanto para cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor P2X₇.

De esta forma, cada uno de los compuestos de título de los Ejemplos fueron probados para actividad antagonista en el receptor P2X₇. De esta forma, la prueba se llevó a cabo en placas microtituladoras de fondo plano y 96 agujeros, llenando los agujeros con 250 µl de solución de prueba que comprende 200 µl de una suspensión de células THP-1 (2.5×10^6 células/ml) que contenían bromuro de etidio 10^{-4} M, 25 µl de una solución buffer alta en potasio que contenía compuesto de prueba 3×10^5 M. La placa se cubrió con una lámina de plástico y se incubó a 37°C durante 1 hora. Luego la placa fue leída en un lector de placa fluorescente Perkin-Elmer, excitación 520 nm, emisión 595 nm, anchos de ranura: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para propósitos de comparación, se usaron bbATP (un agonista de receptor P2X₇) y piridoxal-5-fosfato (un antagonista de receptor P2X₇) separadamente en la prueba como controles. Para las lecturas obtenidas, se calculó una cifra de pIC₅₀ para cada compuesto de prueba, siendo esta cifra el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de prueba necesaria para reducir la actividad del agonista bbATP al 50%. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos mostraron actividad antagonista, teniendo una cifra de pIC₅₀ > 4.50. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 12 y 26 tuvieron valores de pIC₅₀ de 7.1 y 7.8 respectivamente.

98
134
131

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

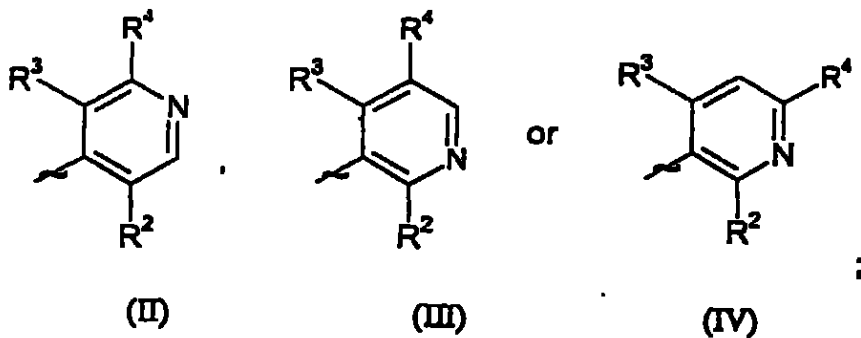


donde m representa 1, 2, o 3;

cada R¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno;

A representa C(O)NH o NHC(O);

Ar representa un grupo

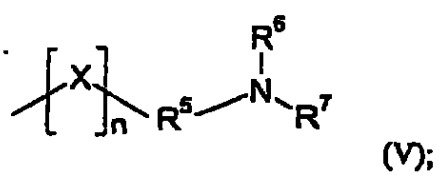


alguno de R² y R³ representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquiloC₃-C₆, (iii) alcoxiC₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxiC₃-C₆, y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa un grupo

134

99
132 135



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo >N-R⁶;

n es 0 o 1;

R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆;

R⁶ y **R⁷** cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquiloC₁-C₆ (opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alcoxiC₁-C₆ y (di)- alquilaminoC₁-C₄ (a su vez opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquiloC₃-C₆ (opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆); y

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxiC₁-C₆;

Con las condiciones que:

- (a) cuando **n** es 0, **A** es NHC(O), y
- (b) cuando **n** es 1, **X** representa oxígeno y **A** es C(O)NH, **R⁶** y **R⁷** no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquiloC₁-C₆ no sustituido, o cuando alguno de **R⁶** y **R⁷** representa un átomo de hidrógeno, el otro de **R⁶** y **R⁷** no representa un alquiloC₁-C₆ no sustituido; y

135

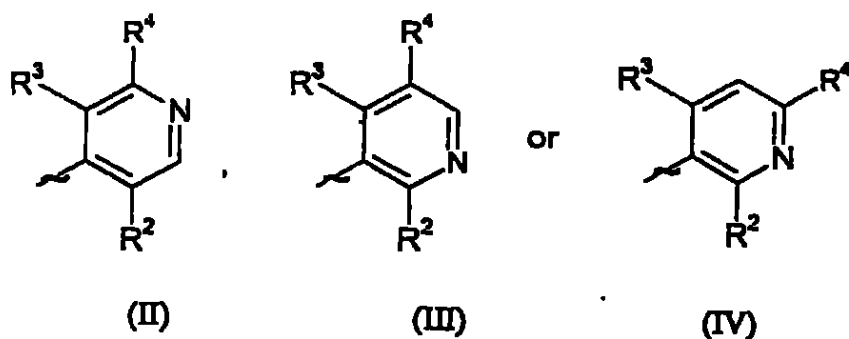
(c) cuando n es 1, X es oxígeno, azufre o >NH y A es NHC(O), R⁶ y R⁷ no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquiloC₁-C₆ no sustituido, o cuando alguno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, el otro de R⁶ y R⁷ no representa un alquiloC₁-C₆ no sustituido o -CH₂CH₂OH; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

2. Un compuesto de formula (I) según la reivindicación 1, en donde m representa 1, 2 o 3;

Cada R₁ representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno;

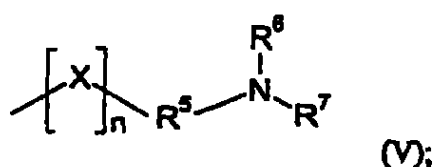
A representa C(O)NH o NHC(O);

Ar representa un grupo



alguno de R² y R³ representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquiloC₃-C₆, (iii) alcoxiC₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxiC₃-C₆, y el otro de R² y R³ representa un átomo de hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo $>\text{N}-\text{R}^6$;

n es 0 o 1;

R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

R^6 , R^7 y R^8 , cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

Con las condiciones que:

(d) cuando n es 0, A es NHC(O) , y

(e) cuando n es 1, X representa oxígeno y A es C(O)NH , R^6 y R^7 no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ no sustituido, o cuando alguno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno, el otro de R^6 y R^7 no representa un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ no sustituido; y

(f) cuando n es 1, X es oxígeno, azufre o $>\text{NH}$ y A es NHC(O) , R^6 y R^7 no representan ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno o no representan ambos simultáneamente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ no sustituido, o cuando alguno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno, el otro de R^6 y R^7 no representa un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ no sustituido o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

102 138
135

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 donde m es 1.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 donde A representa NHC(O) .

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde Ar representa un grupo de fórmula (II) o (III).

6. Un compuesto según la reivindicación 5 donde Ar representa un grupo de fórmula (II).

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde uno de R^2 y R^3 representa un átomo de halógeno y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde n es 0.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

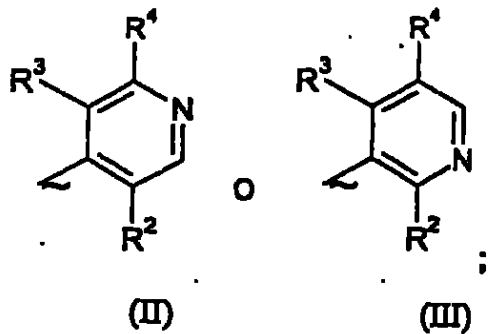
m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

A representa NHC(O) ;

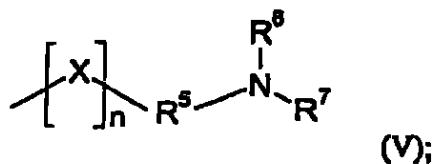
Ar representa un grupo

138



alguno de R^2 y R^3 representa un átomo de halógeno y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $>N-R^6$;

n es 0 o 1;

R^5 representa un grupo alquilo $C_1.C_3$ opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo;

R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo $C_1.C_5$ (opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo y (di)-alquilamino C_1-C_2 (a su vez opcionalmente sustituidos por al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquilo C_6 (sustituido por al menos un grupo hidroxilo);

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_2 opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo.

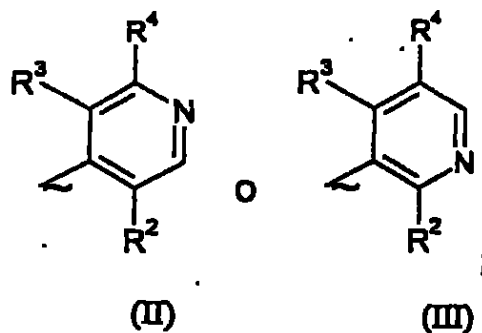
10. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

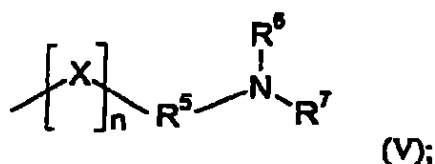
A representa NHC(O) ;

Ar representa un grupo



alguno de R^2 y R^3 representa un átomo de halógeno y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $>\text{N-R}^6$;

n es 0 o 1;

R^5 representa un grupo alquilo C_2C_3 opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo;

R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_1C_5 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos hidroxilo;

105
141
138

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₂ opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo.

11. Un compuesto seleccionado de cualquiera de:

N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}isonicotinamida;

N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[(3-hidroxiopropil)-amino]propil}nicotinamida;

N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]-amino}propil}nicotinamida;

N-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-amino}propil}nicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-aminopropil)-5-cloroisonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-(etilamino)propil}isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxiopropil)amino]-etil}tio}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}propil}isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-etil)amino]propil}isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxiopropil)amino]etoxi}isonicotinamida;

141

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-({2-[(2-hidroxietil)amino]etil}-amino)isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(isopropilamino)propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[[(2S)-2-hidroxi-1-propil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(4-metilciclohexil)amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-(metilamino)etil]amino]propil]isonicotinamida;

Bis(trifluoroacetato) de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[3-(metilamino)propil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-[(2-hidroxietil)amino]etil)amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-(dietilamino)etil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]propil]isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propil]isonicotinamida;

107
143
140

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2R)-2-hidroxi-2-propil]amino}propil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{[3-(metilamino)propil]amino}metil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{[2-[(2-hidroxi-2-etil)amino]etil]amino}metil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{[2-(metilamino)etil]amino}metil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-2-etil)amino]etil}isonicotinamida;

Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2-propil)amino]etil}isonicotinamida;

Clorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-(metilamino)propil}isonicotinamida;

N-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-{[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi}isonicotinamida;

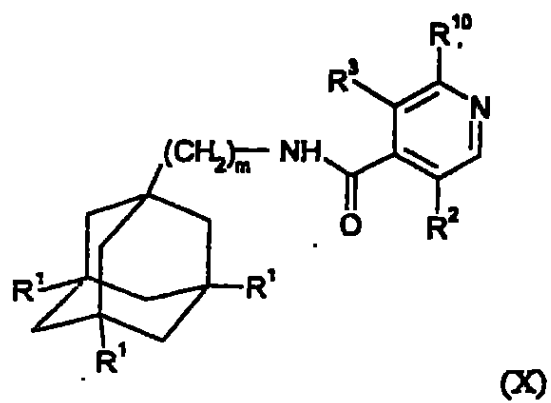
Diclorhidrato de *N*-(1-adamantilmetil)-2-{[3-[bis(3-hidroxi-2-propil)amino]propil]amino}-3-cloroisonicotinamida;

Y todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos.

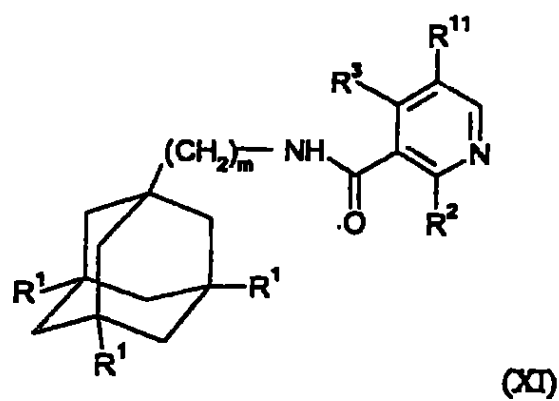
12. Un proceso para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

(i) cuando *n* es 0 y *R*⁵ representa CH₂, reaccionando con u compuesto de fórmula

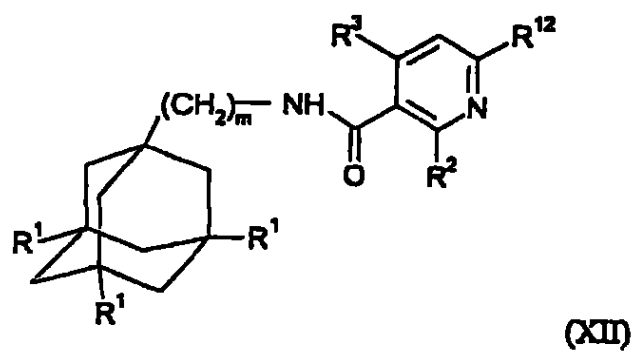
108
144
141



donde R^{10} representa $-C(O)H$ o $-CH_2L^1$, L^1 representa un grupo saliente y m , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o un compuesto de formula



donde R^{11} representa $-C(O)H$ o $-CH_2L^2$, L^2 representa un grupo saliente y m , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I), o un compuesto de formula



donde R^{12} representa $-C(O)H$ o $-CH_2L^3$. L^3 representa un grupo saliente y m , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la formula (I),

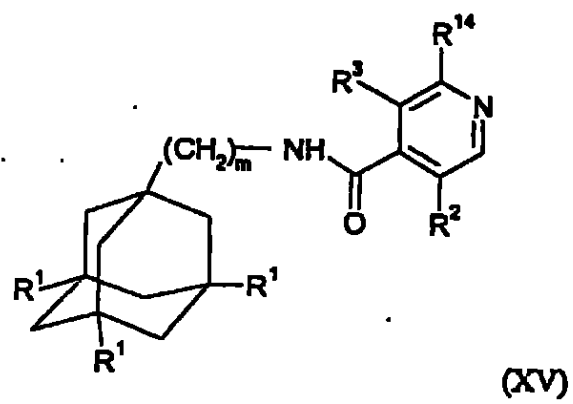
con un compuesto de formula (XIII), HNR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 son como se definió en la formula (I), bajo condiciones de aminación reductiva cuando R^{10} , R^{11} o R^{12} representa $-C(O)H$ o en presencia de una base adecuada cuando R^{10} , R^{11} o R^{12} representa $-CH_2L^1$, $-CH_2L^2$, o $-CH_2L^3$; o

(ii) cuando n es 0, R^5 es $(CH_2)_2$ y R^6 y R^7 son ambos hidrógeno, reaccionando con un compuesto de formula (X) como se definió en (i) anterior, en el cual R^{10} representa $-CH_2L^1$, o un compuesto de formula (XI) como se definió en (i) anterior, en el cual R^{11} representa $-CH_2L^2$, o un compuesto de formula (XII) como se definió en (i) anterior, en el cual R^{12} representa $-CH_2L^3$, con un cianuro de metal alcalino, seguido por una reacción de hidrogenación; o

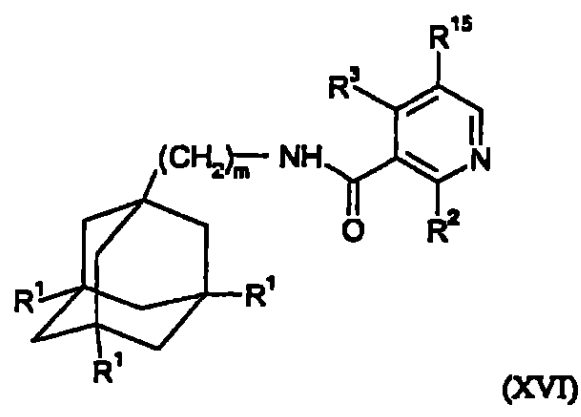
(iii) cuando n es 0, R^5 es $(CH_2)_2$ y al menos uno de R^6 y R^7 es diferente de hidrógeno, reaccionando con un compuesto como se preparó en (ii) anterior, con al menos un compuesto de formula (XIV), $R^{13}C(O)H$, donde R^{13} representa un grupo alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido como se definió para R^6 y R^7 en la formula (I), a condiciones de aminación reductiva; o

(iv) cuando n es 0 y R^5 representa un grupo alquilo C_3-C_5 opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula

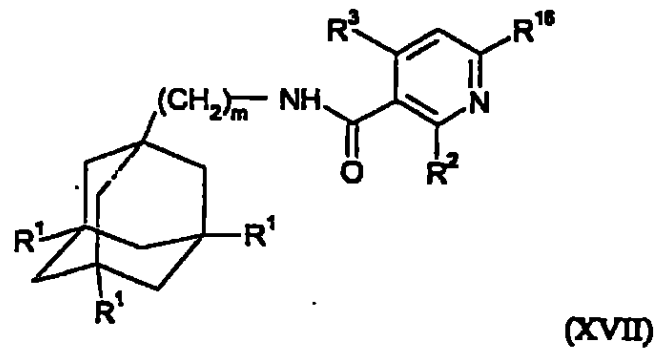
110
146
143



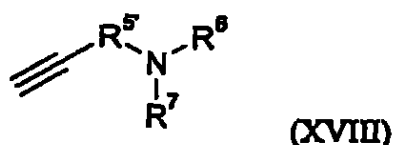
donde R¹⁴ representa un grupo saliente y m, R¹, R² y R³ son como se definió en la formula (I), o un compuesto de formula



donde R¹⁵ representa un grupo saliente y m, R¹, R² y R³ son como se definió en la formula (I), o un compuesto de formula

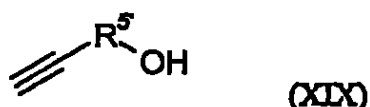


donde R¹⁶ representa un grupo saliente y m, R¹, R² y R³ son como se definió en la formula (I), o un compuesto de formula



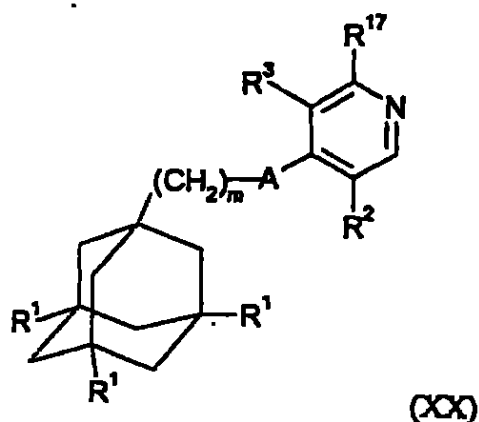
donde R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$ opcionalmente sustituido como se definió para R^5 en la formula (I), y R^6 y R^7 son como se definieron en la formula (I), seguido por una reacción de hidrogenación; o

(v) cuando n es 0 y R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_3\text{--C}_5$ opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto de formula

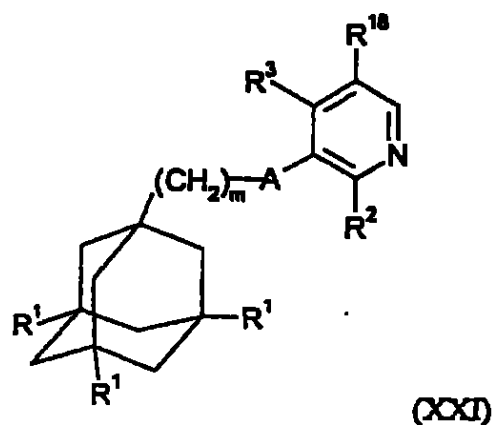


donde R^5 es como se definió en la formula (XVIII) en (iv) anterior, seguido por una reacción de hidrogenación y luego una reacción de oxidación y luego mediante reacción con un compuesto de formula (XIII) como se definió en (i) anterior a condiciones de aminación reductiva; o

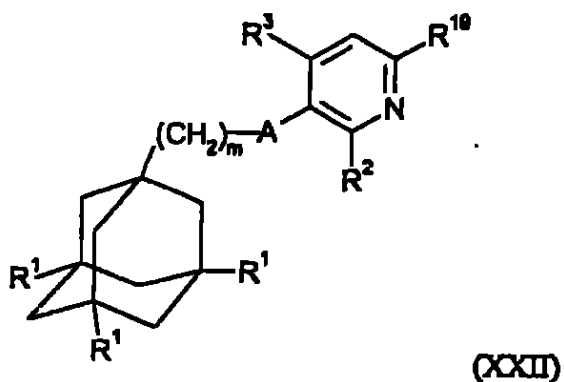
(vi) cuando n es 1 y X es oxígeno o $>\text{N}-\text{R}^8$, reaccionando con un compuesto de formula



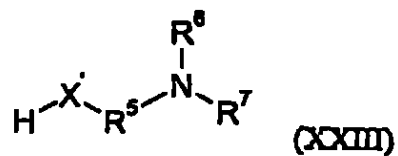
donde R^{17} representa un grupo saliente y m , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), o un compuesto de fórmula



donde R^{18} representa un grupo saliente y m , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), o un compuesto de fórmula

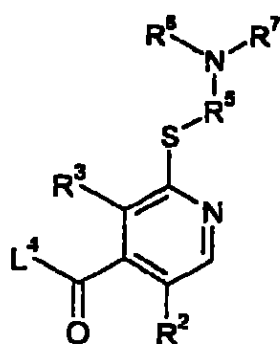


donde R^{19} representa un grupo saliente y m , A , R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

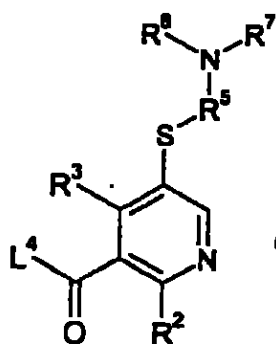


donde X' representa oxígeno o $>N-R^6$ y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron en la fórmula (I), o

(vii) cuando A es NHC(O) , n es 1 y X es azufre, reaccionando con un compuesto de formula

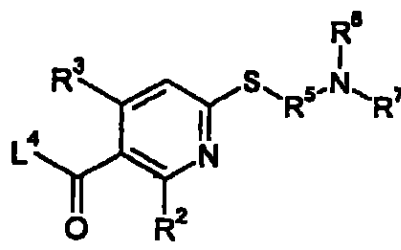


(XXIV)



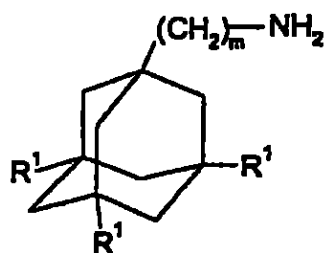
(XXV)

or



(XXVI)

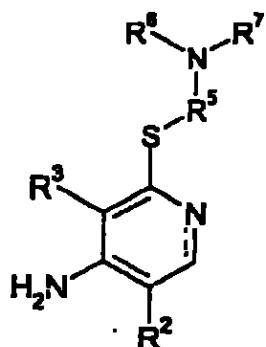
donde, en cada formula (XXIV), (XXV) y (XXVI), L^4 representa un grupo saliente y R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula



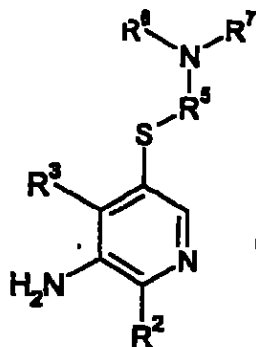
(XXVII)

donde m y R^1 son como se definieron en la formula (I); o

(viii) cuando A es C(O)NH , n es 1 y X es azufre, reaccionando con un compuesto de formula

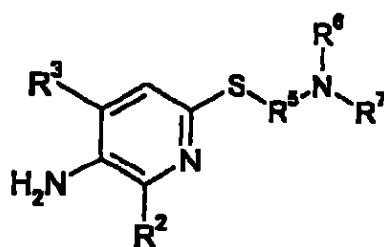


(XXVIII)



(XXIX)

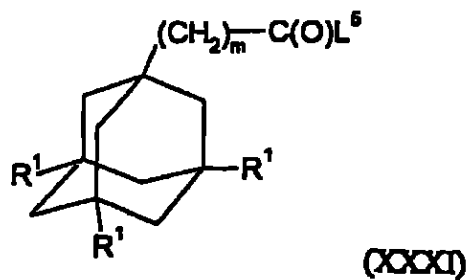
or



(XXX)

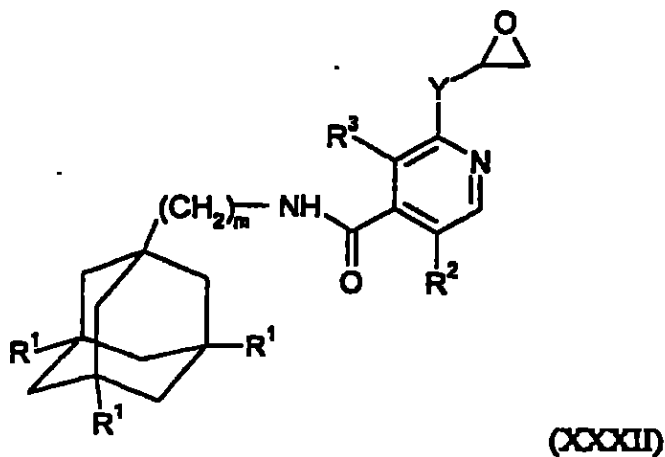
114
150
147

donde, en cada formula (XXVIII), (XXIX) y (XXX), R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula

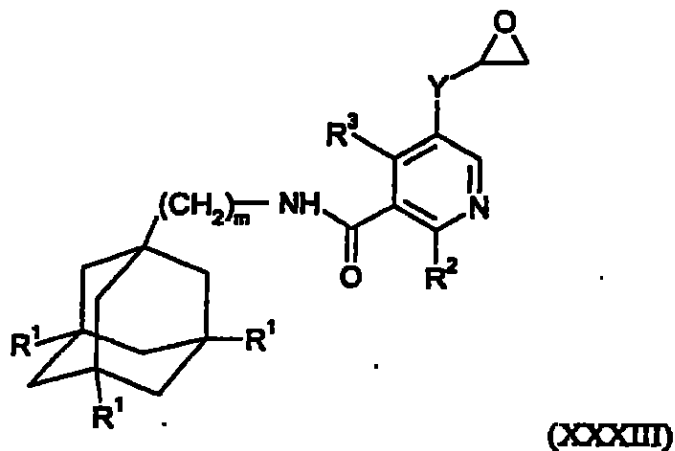


donde L^5 representa un grupo saliente y m y R^1 son como se definieron en la formula (I); o

(ix) cuando n es 0 y R^5 representa un grupo alquilo C_2-C_5 sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula

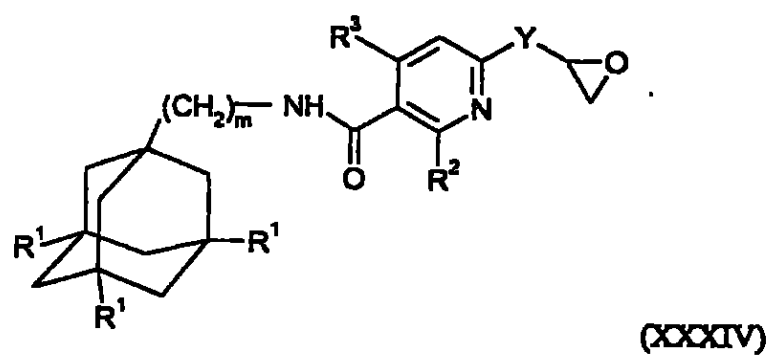


o un compuesto de formula



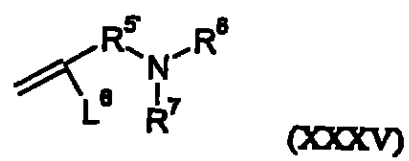
145
151
148

o un compuesto de formula



donde, en cada formula (XXXII), (XXXIII) y (XXXIV), Y representa un enlace o un alquiloC₁-C₃ y m, R¹, R² y R³ son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (XIII) como se definió en (i) anterior, y opcionalmente posteriormente reaccionando con un agente alquilante C₁-C₆ o con un agente halogenante; o

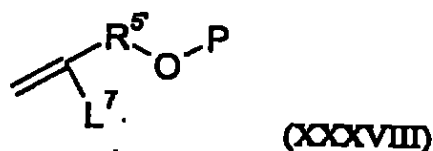
(x) cuando n es 0 y R⁵ representa un grupo alquiloC₃-C₅ opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto pre-tratado de formula



en el cual L⁶ representa un átomo de hidrógeno y R⁵ representa un grupo alquiloC₁-C₃ opcionalmente sustituido como se definió para R⁵ en la formula (I) y R⁶ y R⁷ son como se definieron en la formula (I), en donde el compuesto de formula (XXXV) está pre-tratado con un agente hidroborante; o

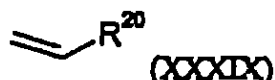
(xi) cuando n es 0 y R⁵ representa un grupo alquiloC₃-C₅ opcionalmente sustituido como se definió en la formula (I), reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior en presencia

de un catalizador adecuado como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio, con un compuesto pre-tratado de formula



en el cual L^7 representa un átomo de hidrógeno y R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido como se definió para R^5 en la formula (I) y P es un grupo protector adecuado, en donde el compuesto de formula (XXXVIII) está pre-tratado con un agente hidroborante, seguido por la remoción del grupo protector P, en una reacción de desprotección, luego mediante una reacción de oxidación y luego por una reacción con un compuesto de formula (XIII) como se definió en (i) anterior a condiciones de aminación reductiva; o

(xii) cuando n es 0 y R^5 es $(\text{CH}_2)_2$, reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto de formula



en donde R^{20} representa un grupo saliente adecuado tal como trialquilestaño, dialquilboro o zinc, en presencia de un catalizador adecuado, seguido de la reacción con un compuesto de formula (XVIII) como se definió en (i) anterior, o

(xiii) cuando n es 0 y R^5 es CH_2 , reaccionando con un compuesto de formula (XV), (XVI) o (XVII) como se definió en (iv) anterior, con un compuesto de formula (XXXIX) como se definió en (xii) anterior, seguido por una reacción

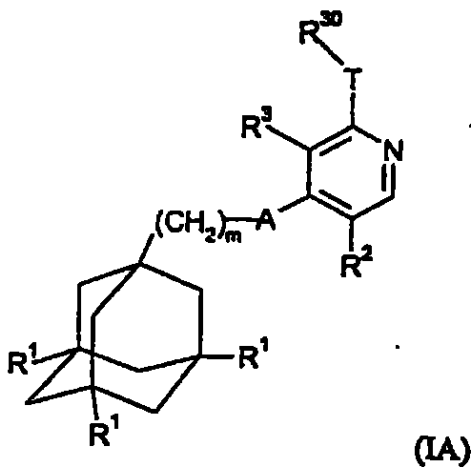
117
183
150

de oxidación y luego la reacción con un compuesto de formula (XVIII) como se definió en (i) anterior a condiciones de aminación reductiva;

y opcionalmente después de (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii) o (xiii), realizando uno o más de los siguientes:

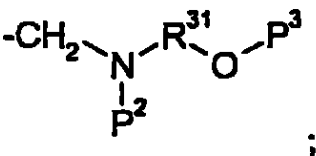
- Conversión del compuesto obtenido a un compuesto adicional de formula (I).
- Formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

13. Un compuesto intermediario de formula



en donde T representa $-C\equiv C-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^{30} representa $-CHO$, $-CH_2OP^1$ o un grupo de formula



P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector adecuado;

P^2 representa un grupo protector adecuado;

P^3 representa un grupo protector adecuado;

R^{31} representa un grupo alquilo C_1-C_5 ; y

118
SA
SI

M, A, R¹, R² y R³ son como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

14. Un compuesto intermediario según la reivindicación 13, en donde:

m representa 1;

A representa NHC(O);

Cada R¹ representa un átomo de hidrógeno;

R² representa un átomo de halógeno; y

R³ representa un átomo de hidrógeno.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 15 que comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en terapia.

18. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoidea.

19. El uso de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad de obstrucción de las vías aéreas.

20. El uso según la reivindicación 19, en donde la enfermedad obstructiva de las vías aéreas es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

21. El uso de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de osteoartritis.

22. Un método para el tratamiento de artritis reumatoidea u osteoartritis que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

23. Un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

119
183
152

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 36
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 []

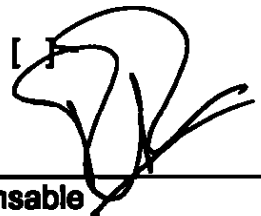
INCOMPLETA []

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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

157.
154

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N°
05569

ASUNTO:

Radicación N°	04-043373
Solicitud internacional	PCT/SE02/02057
Fecha inicio fase nacional	16/06/04
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

11 JUN 2004