Q.F.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº.** 05-76011

54. **TÍTULO** "DERIVADOS DE ADAMANTANA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C 13/615 A61K31/166 A61P37/00 , A61P29/00

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **REPRESENTANTE LEGAL** ALICIA LOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. **BOGOTÁ,D.C.** -2 AGO 2005

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05876811 00000000 Folios: 107
Fecha (AMD): 2005-08-02 16:51:24
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

91-09-05

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 05876811 00000000 Folios: 107
Fecha (AMD): 2005-08-02 16:51:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CAFFREY, Moya; FORD, Rhonan y PIMM, Austen. Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000227 Fecha: 19/02/04
Publicación Internacional No. WO2004/074224 A1 Fecha: 02/09/04

6 Título (54) "DERIVADOS DE ADAMANTANA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

7 Clasificación Internacional (51) C07C 13/615 A61K31/166, A61P37/00 A61P29/00

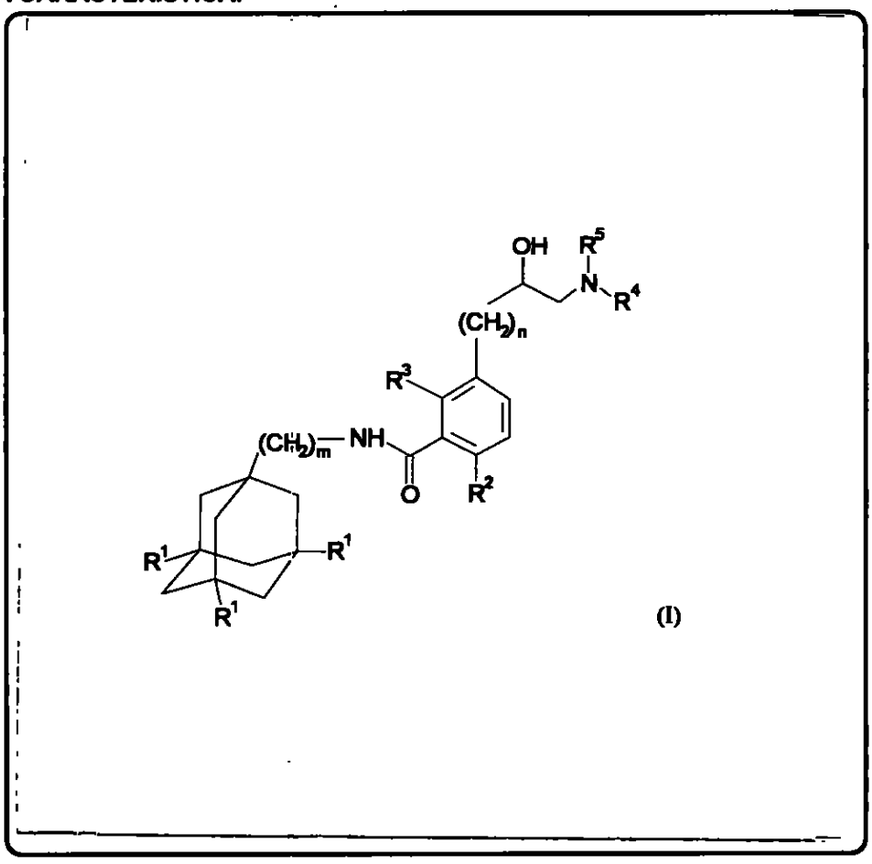
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SE	2 1-02-03	0300480-1

9 Comprobante de Pago No. 05- 52,994 **Fecha:** Julio 15 de 2005

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05076011 00000000 Folios: 107
Fecha (AMD): 2005-08-02 16:51:24
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 05076011 00000000 Folios: 107
Fecha (AMD): 2005-08-02 16:51:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 52,994
FECHA : JULIO 15 DE 2005

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28102065	15/07/2005	4,678,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
			TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** 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 esta 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.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar 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 hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, 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 additionally 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 conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 JUL 2005
NOTARIA

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO INDEPENDIENTEMENTE IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

6716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca 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 Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia.

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 Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 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 (CORPORATION)

5

{ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves 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 a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden

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 STOCKHOLM under date of 31 October 1913 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.

J. H. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

CONSUL HONORARIO CENTRO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 JUL 2005

PABLO MENDEZ HARRIS
NOTARIO (E)

5

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: John Haig Ekserdjian

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: Notary Public

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: The Said Notary Public

5. at London/à Londres — Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 JUL 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

DANO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 JUL 2005

PABLO MUNOZ BARRAS
NOTARIO (E)

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

7

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello

   Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma

    E.M. Fitzgerald

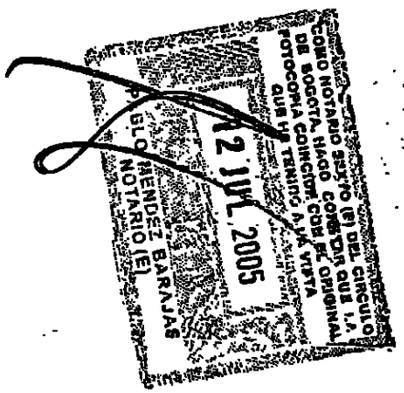
Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

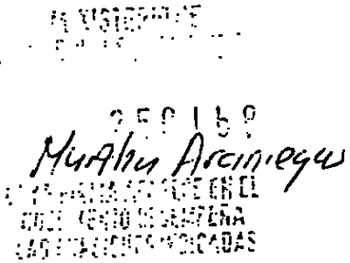
12 JUL 2005

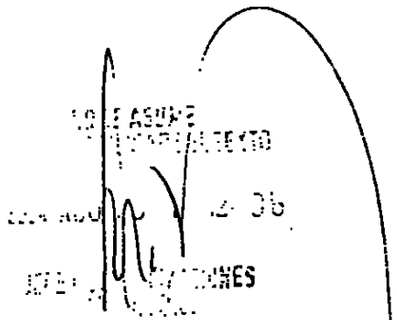
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2

7


COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TUVO A LA VISTA
12 JUL 2005
GLORIA MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)





8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No / No de unidades	No de Folio
		050760 11	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: un sobre q contiene arte final.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000227

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C 13/615, A61P 37/00 A61P 29/00, A61K 31/166
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7, C07C, A61K, A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, ninguna clase como las anteriores

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ, CHEMN, ABS, DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 2003/0013704 A (LILIAN ALCARAZ ET AL), 16 de enero de 2003 (16-01-2003), reivindicaciones 1-22	1-20
X	US 6492355 B1 (LILIAN ALCARAZ ET AL), 10 de diciembre de 2002 (10.12.2002), reivindicaciones 1-12	1-20
X	US 2001/0003121 A (ANDREW BAXTER ET AL), 7 de junio de 2001 (07.06.2001), reivindicaciones 1-12	1-20
X	US 6201024 B1 (ANDREW BAXTER ET AL), 13 de marzo 2001 (13.03.2001), reivindicaciones 1-9	1-20

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'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)

'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

'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

'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

'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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
10 de Mayo de 2004	18-05-2004

Nombre y dirección del correo de ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patent Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fascimile No. +46 8 666 02 86	Johanna Brolund/Els Teléfono No.+46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

Folio 9 extracto
10 y 11 hojas
Gl.

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000227

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6242470 B1(ANDREW BAXTER ET AL), 5 de junio de 2001 (05.06.2001), reivindicaciones 1-11	1-20

A	US 2002/0193414 A (LILIAN ALCARAZ ET AL), 19 de diciembre de 2002 (19.12.2002), reivindicaciones 1-21	1-20

P,A	WO 03041707 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 de mayo 2003 (22.05.2003), reivindicaciones 1-23	1-20
P, A	US 2002/0144293 A (ALLEN J. DUPLANTIER), 31 de julio de 2003 (31.07.2003), reivindicaciones 1-23	1-20
P,A	EP 1310493 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 14 de mayo de 2003 (14.05.2003), reivindicaciones 1-12	1-20

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/000227

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 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.: 19-20

ver siguiente página

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

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 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 informe 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 informe 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 informe 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 2004/000227

Las reivindicaciones 19-20 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia Regla 39.1 (iv).
Sin embargo, ha sido ejecutada una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000227

US	6242470	B1	05/06/2001	AT	234274	T	15/03/2003
				AU	746716	B	02/05/2002
				AU	1791499	A	28/06/1999
				BR	9813368	A	03/10/2000
				CA	2312889	A	17/06/1999
				CN	1280560	T	17/01/2001
				DE	69812159	D;T	18/12/2003
				DK	1036058	T	30/06/2003
				EE	200000320	A	15/08/2001
				EP	1036058	A,B	20/09/2000
				SE	1036058	T3	
				ES	2195433	T	01/12/2003
				HK	1028594	A	00/00/0000
				HU	0100431	A	30/07/2001
				IL	136503	D	00/00/0000
				JP	2001525391	T	11/12/2001
				NO	20002785	A	01/08/2000
				NZ	504375	A	29/08/2003
				PL	340890	A	12/03/2001
				PT	1036058	T	31/07/2003
				RU	2197477	C	27/01/2003
				SE	9704545	D	00/00/0000
				SK	8412000	A	07/11/2000
				TR	200001558	T	00/00/0000
				WO	9929660	A	17/06/1999
				SE	9802189	D	00/00/0000
US	2002/0193414	A	19/12/2002	NINGUNA			
WO	03041707	A1	22/05/2003	SE	0103836	D	00/00/0000
US	2003/0144293	A	31/07/2003	NINGUNA			
EP	1310493	A1	14/05/2003	BR	0204588	A	16/09/2003
				CA	2411544	A	12/05/2003
				JP	2003183263	A	03/07/2003
				US	2003144293	A	31/07/2003
				WO	03042190	A	22/05/2003

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000227

US 2003/0013704	A	16/01/2003	NINGUNA			
US 6492355	B1	10/12/2002	AU	3994700	A	14/11/2000
			AU	5547000	A	02/01/2001
			BR	0009651	A	08/01/2002
			CA	2368829	A	19/10/2000
			CN	1353702	T	12/06/2002
			CZ	20013608	A	15/05/2002
			EE	200100525	A	16/12/2002
			EP	1171432	A	16/01/2002
			GB	0002330	D	00/00/0000
			HU	0202214	A	28/10/2002
			IL	145505	D	00/00/0000
			JP	2002541249	T	03/12/2002
			NO	20014894	A	10/12/2001
			NZ	514477	A	29/04/2003
			PL	350907	A	10/02/2003
			SK	13422001	A	09/05/2002
			TR	200102911	T	00/00/0000
			WO	0061569	A	19/10/2000
			AP	200102041	D	00/00/0000
			AT	250036	T	15/10/2003
			AU	751103	B	08/08/2002
			AU	4950499	A	07/02/2000
			BR	9912109	A	02/05/2001
			CA	2336968	A	27/01/2000
			DE	69911415	D	00/00/0000
			DK	1095021	T	24/11/2003
			EE	200100010	A	17/06/2002
			EP	1095021	A,B	02/05/2001
			SE	1095021	T3	
			HR	20010039	A	31/12/2001
			HU	0103224	A	28/01/2002
			IL	140346	D	00/00/0000
			JP	2002520395	T	09/07/2002
			NO	20010211	A	15/03/2001
			NZ	508923	A	27/09/2002
			PL	345388	A	17/12/2001
			SE	9901270	D	00/00/0000
			ZA	200108265	A	08/01/2003
			SE	0000663	A	26/10/2001
US 2001/0003121	A	07/06/2001	NINGUNA			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000227

15

US	6201024	B1	13/03/2001	AT	224360	T	15/10/2002
				AU	744280	B	21/02/2002
				AU	1791399	A	28/06/1999
				BR	9813390	A	03/10/2000
				CA	2312420	A	17/06/1999
				CN	1284057	T	14/02/2001
				DE	69808130	D,T	28/05/2003
				DK	1036059	T	02/12/2002
				EE	200000378	A	17/12/2001
				EP	1036059	A,B	20/09/2000
				SE	1036059	T3	
				ES	2184352	T	01/04/2003
				HU	0004434	A	28/05/2001
				ID	28003	A	00/00/0000
				IL	136369	D	00/00/0000
				JP	2001525392	T	11/12/2001
				NO	20002786	A	31/07/2000
				NZ	504447	A	26/04/2002
				PL	340906	A	12/03/2001
				PT	1036059	T	28/02/2003
				SE	9704544	D	00/00/0000
				SI	1036059	T	00/00/0000
				SK	8432000	A	11/12/2000
				TR	200001605	T	00/00/0000
				US	6258838	B	10/07/2001
				US	6303659	B	16/10/2001
				US	2001003121	A	07/06/2001
				WO	9929661	A	17/06/1999
				EP	0965900	A	22/12/1999
				SE	510648	C	14/06/1999
				SE	9802188	A	14/06/1999
				US	6213363	B	10/04/2001

18

Si

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07C 13/615, A61P 37/00, A61P 29/00, A61K 31/166
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, A61K, 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)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS.DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0013704 A (LILLIAN ALCARAZ ET AL), 16 January 2003 (16.01.2003), claims 1-22 ---	1-20
X	US 6492355 B1 (LILIAN ALCARAZ ET AL), 10 December 2002 (10.12.2002), claims 1-12 ---	1-20
X	US 2001/0003121 A (ANDREW BAXTER ET AL), 7 June 2001 (07.06.2001), claims 1-12 ---	1-20
X	US 6201024 B1 (ANDREW BAXTER ET AL), 13 March 2001 (13.03.2001), claims 1-9 ---	1-20

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
10 May 2004	18 -05- 2004
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 Johanna Brolund/Els Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000227

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6242470 B1 (ANDREW BAXTER ET AL), 5 June 2001 (05.06.2001), claims 1-11	1-20
A	US 2002/0193414 A (LILLIAN ALCARAZ ET AL), 19 December 2002 (19.12.2002), claims 1-21	1-20
P,A	WO 03041707 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 May 2003 (22.05.2003), claims 1-23	1-20
P,A	US 2003/0144293 A (ALLEN J. DUPLANTIER), 31 July 2003 (31.07.2003), claims 1-23	1-20
P,A	EP 1310493 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 14 May 2003 (14.05.2003), claims 1-12	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000227

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 19-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see next page

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

International application No.
PCT/SE 2004/000227

Claims 19-20 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, / 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000227

US	6242470	B1	05/06/2001	AT	234274	T	15/03/2003
				AU	746716	B	02/05/2002
				AU	1791499	A	28/06/1999
				BR	9813368	A	03/10/2000
				CA	2312889	A	17/06/1999
				CN	1280560	T	17/01/2001
				DE	69812159	D,T	18/12/2003
				DK	1036058	T	30/06/2003
				EE	200000320	A	15/08/2001
				EP	1036058	A,B	20/09/2000
				SE	1036058	T3	
				ES	2195433	T	01/12/2003
				HK	1028594	A	00/00/0000
				HU	0100431	A	30/07/2001
				IL	136503	D	00/00/0000
				JP	2001525391	T	11/12/2001
				NO	20002785	A	01/08/2000
				NZ	504375	A	29/08/2003
				PL	340890	A	12/03/2001
				PT	1036058	T	31/07/2003
				RU	2197477	C	27/01/2003
				SE	9704545	D	00/00/0000
				SK	8412000	A	07/11/2000
				TR	200001558	T	00/00/0000
				WO	9929660	A	17/06/1999
				SE	9802189	D	00/00/0000
US	2002/0193414	A	19/12/2002	NONE			
WO	03041707	A1	22/05/2003	SE	0103836	D	00/00/0000
US	2003/0144293	A	31/07/2003	NONE			
EP	1310493	A1	14/05/2003	BR	0204588	A	16/09/2003
				CA	2411544	A	12/05/2003
				JP	2003183263	A	03/07/2003
				US	2003144293	A	31/07/2003
				WO	03042190	A	22/05/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000227

US 2003/0013704	A	16/01/2003	NONE				
US	6492355	B1	10/12/2002	AU	3994700	A	14/11/2000
				AU	5547000	A	02/01/2001
				BR	0009651	A	08/01/2002
				CA	2368829	A	19/10/2000
				CN	1353702	T	12/06/2002
				CZ	20013608	A	15/05/2002
				EE	200100525	A	16/12/2002
				EP	1171432	A	16/01/2002
				GB	0002330	D	00/00/0000
				HU	0202214	A	28/10/2002
				IL	145505	D	00/00/0000
				JP	2002541249	T	03/12/2002
				NO	20014894	A	10/12/2001
				NZ	514477	A	29/04/2003
				PL	350907	A	10/02/2003
				SK	13422001	A	09/05/2002
				TR	200102911	T	00/00/0000
				WO	0061569	A	19/10/2000
				AP	200102041	D	00/00/0000
				AT	250036	T	15/10/2003
				AU	751103	B	08/08/2002
				AU	4950499	A	07/02/2000
				BR	9912109	A	02/05/2001
				CA	2336968	A	27/01/2000
				DE	69911415	D	00/00/0000
				DK	1095021	T	24/11/2003
				EE	200100010	A	17/06/2002
				EP	1095021	A,B	02/05/2001
				SE	1095021	T3	
				HR	20010039	A	31/12/2001
				HU	0103224	A	28/01/2002
				IL	140346	D	00/00/0000
				JP	2002520395	T	09/07/2002
				NO	20010211	A	15/03/2001
				NZ	508923	A	27/09/2002
				PL	345388	A	17/12/2001
				SE	9901270	D	00/00/0000
				ZA	200108265	A	08/01/2003
				SE	0000663	A	26/10/2001
US 2001/0003121	A	07/06/2001	NONE				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000227

US	6201024	B1	13/03/2001	AT	224360	T	15/10/2002
				AU	744280	B	21/02/2002
				AU	1791399	A	28/06/1999
				BR	9813390	A	03/10/2000
				CA	2312420	A	17/06/1999
				CN	1284057	T	14/02/2001
				DE	69808130	D,T	28/05/2003
				DK	1036059	T	02/12/2002
				EE	200000378	A	17/12/2001
				EP	1036059	A,B	20/09/2000
				SE	1036059	T3	
				ES	2184352	T	01/04/2003
				HU	0004434	A	28/05/2001
				ID	28003	A	00/00/0000
				IL	136369	D	00/00/0000
				JP	2001525392	T	11/12/2001
				NO	20002786	A	31/07/2000
				NZ	504447	A	26/04/2002
				PL	340906	A	12/03/2001
				PT	1036059	T	28/02/2003
				SE	9704544	D	00/00/0000
				SI	1036059	T	00/00/0000
				SK	8432000	A	11/12/2000
				TR	200001605	T	00/00/0000
				US	6258838	B	10/07/2001
				US	6303659	B	16/10/2001
				US	2001003121	A	07/06/2001
				WO	9929661	A	17/06/1999
				EP	0965900	A	22/12/1999
				SE	510648	C	14/06/1999
				SE	9802188	A	14/06/1999
				US	6213363	B	10/04/2001

(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
2 de Septiembre de 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO2004/074224 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07C 13/615, A61P 37/00, 29/00, A61K 31/166

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000227

(22) Fecha de Registro Internacional: 19 de febrero de 2004 (19.02.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0300480-1 21 de febrero de 2003 (21.02.2003) SE

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

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): **CAFFREY, Moya** [GB/GB]; AstraZeneca R &: D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). **FORD, Rhonan** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). **PIMM, Austen** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB).

(74) Agente: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; Astrazeneca AB, S-151 85 Sodertalje (SE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,YU,ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

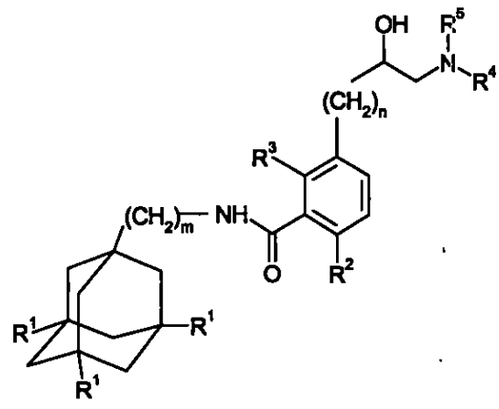
Declaraciones bajo la Regla 4.17:
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (BW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR,),Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

- *con reporte de búsqueda internacional*

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

(54) Título: DERIVADOS DE ADAMANTANA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIÓ FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENEN



(57) **Resumen:** la Invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que m, n, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos en la descripción; procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas y su uso en terapia.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 September 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/074224 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07C 13/615, A61P 37/00, 29/00, A61K 31/166

(21) International Application Number: PCT/SE2004/000227

(22) International Filing Date: 19 February 2004 (19.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0300480-1 21 February 2003 (21.02.2003) SE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CAFFREY, Moya [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). FORD, Rhonan [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). PIMM, Austen [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

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

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

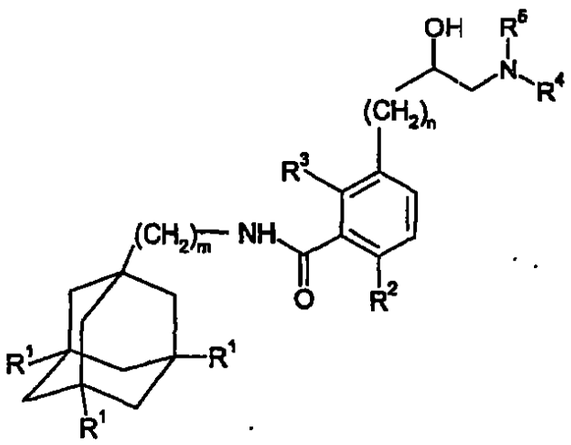
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

[Continued on next page]

(54) Title: ADAMANTANE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I) in which m, n, R?1¿, R?2¿, R?3¿, R?4¿ and R?5¿ have the meanings defined in the specification; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

WO 2004/074224 A1

WO 2004/074224 A1

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

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)

26

Registro de referencia del solicitante o agente 100931-1 WO	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2004/000227	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19.02.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21.02.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C 13/615, A61P 37/00, A61P 29/00, A61K 31/166		
Solicitante **AstraZeneca AB et al**		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 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; citaciones 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	Fecha de terminación de este reporte
06.09.2004	25.04.2005
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fascimile No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Johanna Brolund/MRo Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud internacional No. PCT/SE 2004/000227

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 item.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____ , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propositos 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 a la Secuencia Numerada

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) relacionadascon 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©)..

☐ 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"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud internacional No. PCT/SE2004/000227

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. 19-20

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 19-20 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

Las reivindicaciones 19-20 se relacionan a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, Ver regla PCT 67.1 (iv): Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ 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/SE2004/000227 29

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	1-18	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-18	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-18	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

Los siguientes documentos son citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: US 2003/0013704 A1

D2: US 6492355 B1

D3: US 2001/0003121 A1

D4: US 6201024 B1

D5: US 6242470 B1

La presente solicitud se refiere a derivados de adamantano de la fórmula (I), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas y sus usos en terapia. El problema resuelto por la presente solicitud, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18, es proporcionar compuestos eficaces como antagonistas del receptor $P2X_7$ para uso en el tratamiento de enfermedades anti-inflamatorias, inmunes o cardiovasculares.

D1, que representa la técnica anterior más cercana, revela derivados de adamantano, su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar composiciones farmacéuticas y sus usos en terapia. Los derivados de adamantano son utilizados como antagonistas del receptor $P2X_7$, esto es, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud internacional No. PCT/SE2004/000227 30

Casilla Suplementaria

En caso que el espacio en alguna de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de: Casilla V

La reivindicación 1 de la presente solicitud difiere del documento D1 en que el grupo hidroxilo cercano al grupo amino en la reivindicación 1, se encuentra ausente en la estructura de D1 (página 1, sección [0008]-[0009], R^4). Los compuestos son similares estructuralmente y tienen efecto similar (ejemplos 3-4, 6-7 11-12 y 14; página 6, sección [0146] y página 33 sección [0543] de D1). En consecuencia, el problema a ser resuelto por la presente invención puede ser considerado como el hallazgo de nuevos compuestos para el uso en medicamentos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en la solicitud. Se considera obvio para la persona versada en la materia con conocimiento de D1 colocar un grupo hidroxilo en esta posición. De este modo, la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Los documentos D2 a D5 muestran compuestos similares que están en el mismo campo de aplicación.

A fin de justificar la patentabilidad de la presente materia objeto, se debe demostrar el efecto técnico de los compuestos reivindicados. Por ejemplo, esto puede realizarse mediante experimentos comparativos demostrando que los compuestos de acuerdo con la(s) reivindicacion(es) poseen tales efectos inesperados y beneficiosos, comparados con los compuestos similares previamente conocidos, y que puedan ser considerados para diferenciarlos de manera esencial de dichos compuestos. Con el propósito de considerar que un compuesto sea patentable, esta diferencia deberá mostrar que resulta en un efecto técnico novedoso e inesperado. El solicitante no ha indicado ninguna diferencia en relación con la técnica anterior y la significancia de tal diferencia para la totalidad del alcance de las reivindicaciones.

Los compuestos, productos y procesos reivindicados en las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no difieren de manera significativa de lo conocido previamente a partir de los documentos citados. De este modo, estas reivindicaciones carecen de nivel inventivo.

CODE	DATE	NTD

ANKOM 13 MAY 2005 GIPS

ENTERED

FINAL CHECK AS 16/5/05

RECEIVED

17 MAY 2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
100931-1 WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/SE2004/000227	19.02.2004	21.02.2003

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

C07C 13/615, A61P 37/00, A61P 29/00, A61K 31/166

Applicant

AstraZeneca AB et al

1. 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.
2. This REPORT consists of a total of 5. sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

   a. ☐ *(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.

   b. ☐ *(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	Date of completion of this report
06.09.2004	25.04.2005
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 Johanna Brolund / MRo Telephone No. +46 8 782 25 00

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2004/000227

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."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2004/000227

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. 19-20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-20 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

Claims 19-20 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy. See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ 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.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2004/000227

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	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited in the International Search Report:

D1: US 2003/0013704 A1
D2: US 6492355 B1
D3: US 2001/0003121 A1
D4: US 6201024 B1
D5: US 6242470 B1

The present application relates to adamantane derivatives of formula (I), processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing the pharmaceutical compositions and their use in therapy. The problem solved by the present application according to claims 1-18 is to provide compounds effective as $P2X_7$-receptor antagonists for use in the treatment of inflammatory, immune or cardiovascular diseases.

D1, which represents the closest prior art, discloses adamantane derivatives, their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing the pharmaceutical compositions and their use in therapy. The adamantane derivatives are used as $P2X_7$-receptor antagonists i.e. in the treatment of inflammatory diseases.

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2004/000227

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Box V

Claim 1 of the present application differs from D1 in that the hydroxyl group close to the amine group in claim 1 is absent in the structure of D1 (page 1, passages [0008]-[0009], R^4). The compounds are structurally similar and have similar effect (examples 3-4, 6-7 11-12 and 14; page 6 passage [0146] and page 33 passage [0543] of D1). The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as finding new compounds for use in medicaments for the treatment of the diseases mentioned in the application. It is considered obvious for a person skilled in the art with knowledge of D1 to place a hydroxyl group at this position. Thus, claim 1 lacks inventive step.

Documents D2-D5 show similar compounds having the same field of application.

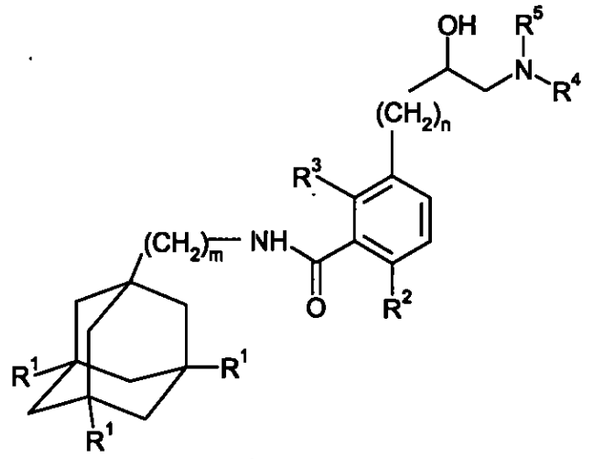
In order to justify the patentability of the present subject-matter, the technical effect of the claimed compounds must be shown. This can, for example, be done by comparative experiments, showing that the compounds according to the claim(s) have such unexpected and beneficial effects, compared to the previously known similar compounds, that they can be considered to differ essentially from said compounds. In order for a compound to be considered patentable, this difference must be shown to result in a novel and unexpected technical effect. The applicant has not indicated any difference in relation to prior art and the significance of such a difference for the whole of the scope of the claims.

The compounds, products and processes claimed in dependent claims 2-18 do not differ significantly from what is previously known from the cited documents. Thus, these claims lack inventive step.

DERIVADOS DE ADAMANTANO, PROCESOS PARA SU PREPERACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de la fórmula



(I)

en la que m, n, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos en la descripción; procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas y su uso en terapia.

37

DERIVADOS DE ADAMANTANO, PROCESOS PARA SU PREPERACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

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

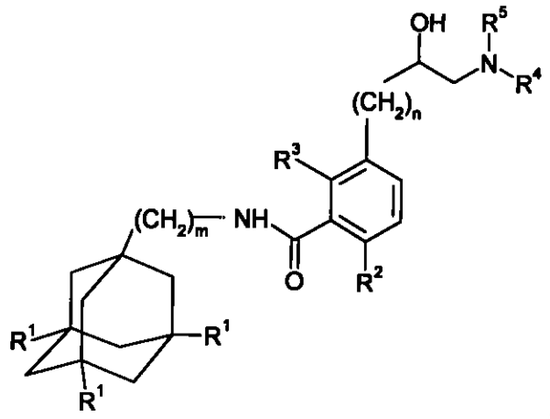
El receptor $P2X_7$ (conocido previamente como Receptor P2Z), el cual es un canal de ión de entrada-ligando, está presente en una variedad de tipos de células, en su mayoría conocidas debido a que están involucradas en el proceso inflamatorio/inmunológico, específicamente, macrófagos, mastocitos y linfocitos (T y B). La activación del receptor $P2X_7$ por nucleótidos extracelulares, en particular adenosin trifosfato, conlleva a una la liberación de la interleuquina-1β (IL-1β) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y proliferación (células T), apoptosis y muda de L-selectina (linfocitos). Los receptores $P2X_7$ también están localizados sobre células presentadoras de antígeno (APC), queratinocitos, células acinares salivares (células parótidas), hepatocitos y células mesangiales.

Sería deseable elaborar compuestos efectivos como antagonistas de los receptores $P2X_7$ para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, inmunes o cardiovasculares, en las etiologías en donde el receptor $P2X_7$ pueda desempañar un papel importante.

40

38

En consecuencia, de acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula



(I)

en donde m representa 1, 2 ó 3, preferiblemente 1 ó 2;

cada R^1 de manera independiente representa un átomo de hidrógeno ó halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), preferiblemente un átomo de hidrógeno;

uno de R^2 y R^3 representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno,

(ii) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (iii) alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

n representa 0, 1 ó 2; y

R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

39

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente descripción, a menos de que se indique de otra manera, un sustituyente de alquilo o una parte de alquilo en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos de alquilo/partes que contienen hasta 6 átomos de carbono, incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Adicionalmente, se deberá apreciar que si R^4 y/o R^5 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por al menos un sustituyente siendo un hidroxilo o grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, el sustituyente hidroxilo o alcoxilo no estará unido al átomo de carbono el cual es adyacente al átomo de nitrógeno.

Uno de R^2 y R^3 representa un halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), nitro, amino ($-NH_2$), hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido opcionalmente por al menos un (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) átomos de halógeno como se definió anteriormente, (ii) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), (iii) alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido opcionalmente por al menos un (p. ej., uno, dos, tres ó cuatro) átomos de halógeno como se definió anteriormente, y (iv) cicloalquiloxilo de 3 a 8 átomos de carbono (p. ej., ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo o ciclohexiloxilo), y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno como se definió anteriormente.

40

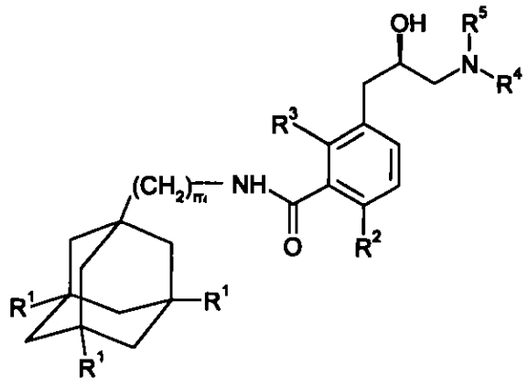
En una realización de la invención, uno de R^2 y R^3 representa un átomo de halógeno (tal como cloro o bromo) y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización de la invención, m es 1.

En otra realización de la invención, R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización de la invención, n es 1.

En una realización adicional de la invención, n es 1 y el compuesto de la fórmula (I) tiene la siguiente estereoquímica:



R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono, grupo alquilo que puede ser sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes de manera independiente) seleccionado de hidroxilo, halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo) y alcoxilo de 1 a 6 átomos de

41

carbono, por ejemplo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono (p. ej., metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

En una realización de la invención, R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual puede ser sustituido opcionalmente por al menos uno, p. ej., uno o dos grupos hidroxilos.

En otra realización de la invención, R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, -CH(isopropil)CH_2OH, $-CH(CH_2OH)_2$, ó $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$.

En una realización adicional de la invención, R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ y $-(CH_2)_3OH$.

En una realización de la invención, se proporciona un subgrupo de compuestos de la fórmula (I), y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que:

m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

44

42

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;

n es 0, 1 ó 2; y

R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno ó un grupo seleccionado de $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C(CH_3)_2$ y $-(CH_2)_3OH$.

En otra realización de la invención, se proporciona un subgrupo adicional de compuestos de la fórmula (I), y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que:

m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

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;

n es 0, 1 ó 2; y

uno de R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno ó $-CH_3$ y el otro de R^4 y R^5 representa un grupo seleccionado de $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ y $-(CH_2)_3OH$.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

2-Cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-1-ilmetil)benzamida,

2-Cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-4-(etilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-1-ilmetil)benzamida,

2-Cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-4-(1-metiletilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-1-ilmetil)benzamida,

45

43

2-Cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2R)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxipropil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(1S)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(1R)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

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

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

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2S)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Sal del ácido benzóico de 2-Cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

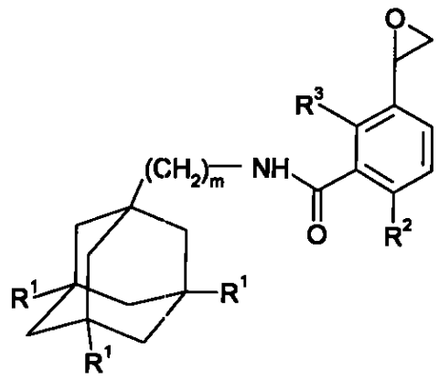
y todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos.

46

44

La presente invención además proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, ó una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende:

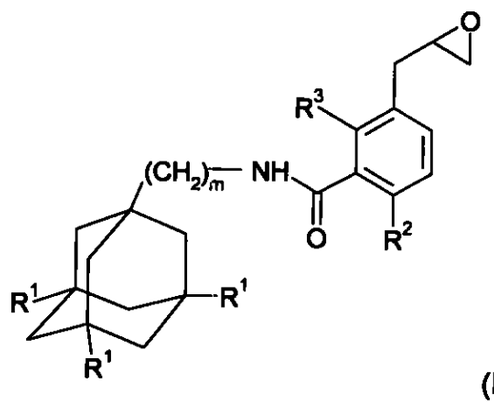
(i) cuando n es 0, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(II)

en donde m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III), HNR^4R^5, en donde R^4 y R^5 son como se definieron en la fórmula (I); ó

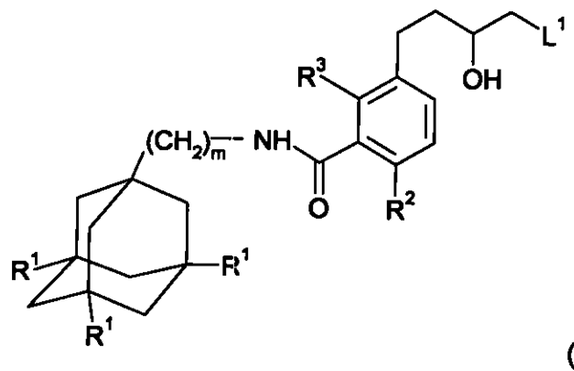
(ii) cuando n es 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(IV)

en donde m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) como se definió en el (i) anterior, o

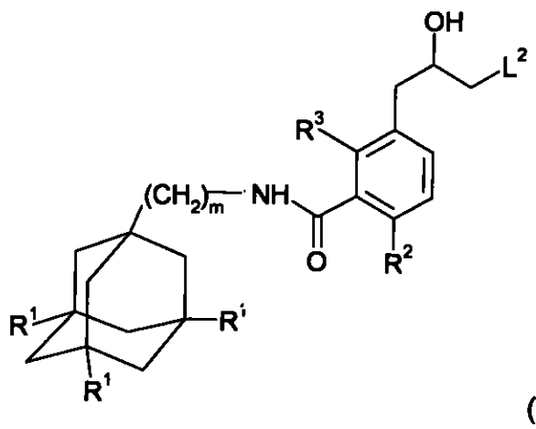
(iii) cuando n es 2, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(V)

en donde L^1 es un grupo saliente (p. ej., halógeno, nitrobencensulfonilo, metansulfonilo ó un grupo saliente alternativo para reacciones de desplazamiento nucleofílico) y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) como se definió en el (i) anterior; ó

(iv) cuando n es 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(VI)

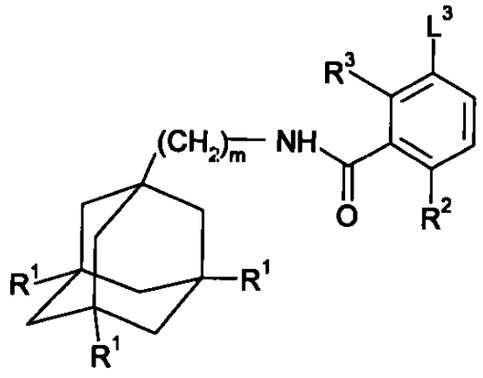
46

en donde L^2 es un grupo saliente (p. ej., halógeno, nitrobencensulfonilo, metansulfonilo o un grupo saliente alternativo para reacciones de desplazamiento nucleofílico) y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) como se definió en el (i) anterior;

y opcionalmente después de (i), (ii) (iii) ó (iv) llevar a cabo una o mas de las siguientes:

- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la fórmula (I)
- formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

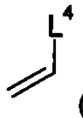
En el proceso (i), el compuesto de la fórmula (II) puede ser sintetizado de manera conveniente mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



(X)

en donde L^3 representa un grupo saliente (p. ej., halógeno, fosfato, trifluorometan sulfonato ó un grupo saliente alternativo para reacciones de acoplamiento catalizado por metal) y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

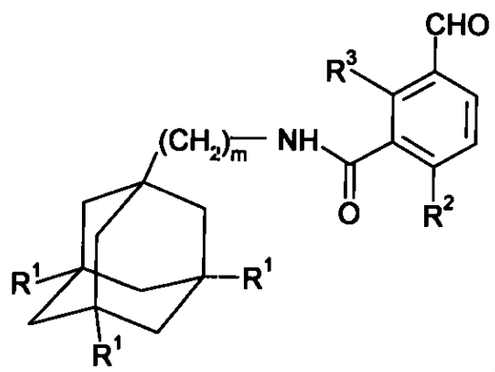
47



(XI)

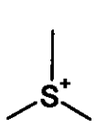
en donde L^4 representa un grupo saliente (p. ej., trialquilestaño, ácido borónico o un grupo saliente alternativo para reacciones de acoplamiento catalizado por metal) bajo condiciones de acoplamiento catalizado por metal tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción subsiguiente de oxidación puede ser realizada con un reactivo tal como el ácido *m*-Cloroperbenzóico en un solvente adecuado tal como diclorometano.

También se pueden preparar compuestos de la fórmula (II) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula

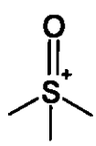


(XII)

en donde m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (XIII) ó (XIV) desprotonados adecuadamente por una base tal como hidruro de sodio,



(XIII),

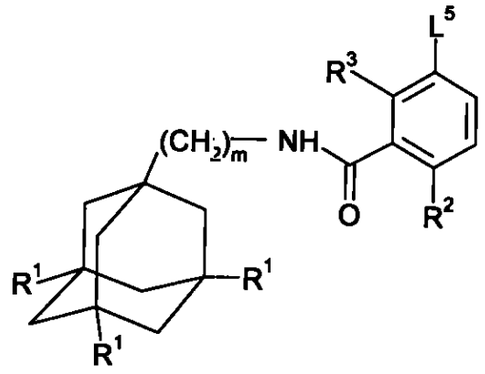


(XIV).

48

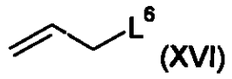
La reacción del epóxido resultante puede ser realizada por adición de la amina requerida de la fórmula (III) a temperatura ambiente o a temperatura elevada. Un ejemplo de un compuesto de la fórmula (XIII) es yoduro de trimetilsulfonio.

En el proceso (ii), el compuesto de la fórmula (IV) puede ser sintetizado de manera conveniente mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



(XV)

en donde L^5 representa un grupo saliente (p. ej., halógeno, fosfato, trifluorometan sulfonato ó un grupo saliente alternativo para reacciones de acoplamiento catalizado por metal) y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula



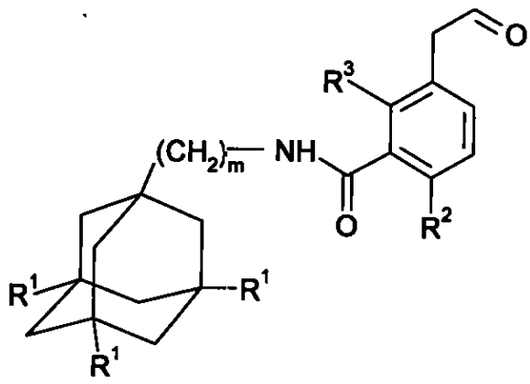
(XVI)

en donde L^6 representa un grupo saliente (p. ej., trialquilestaño, trialquilsilano, boronato, ácido borónico o un grupo saliente alternativo para reacciones de acoplamiento catalizado por metal) bajo condiciones de acoplamiento catalizado por metal tal como dicloro*bis*(trifenilfosfina)paladio(II). La reacción subsiguiente de oxidación puede ser realizada con un reactivo tal como ácido *m*-cloroperbenzóico o una combinación de pirazol, metiltrioxorenio(VII) y peróxido de hidrógeno en un solvente adecuado tal como diclorometano.

SL

49

Los compuestos de la fórmula (IV) también pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula

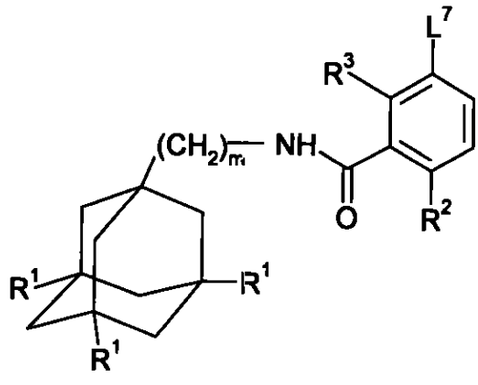


(XVII)

en donde m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (XIII) ó (XIV) como se definió anteriormente, desprotonado adecuadamente por una base tal como hidruro de sodio.

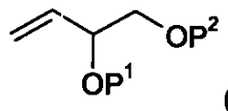
La reacción del epóxido resultante puede ser realizada mediante la adición de la amina requerida de la fórmula (III) a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

En el proceso (iii), el compuesto de la fórmula (V) puede ser sintetizado de manera conveniente mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



(XVIII)

en donde L^7 representa un grupo saliente (p. ej., halógeno, fosfato, trifluorometan sulfonato o un grupo saliente alternativo para reacciones de acoplamiento catalizado por metal) y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

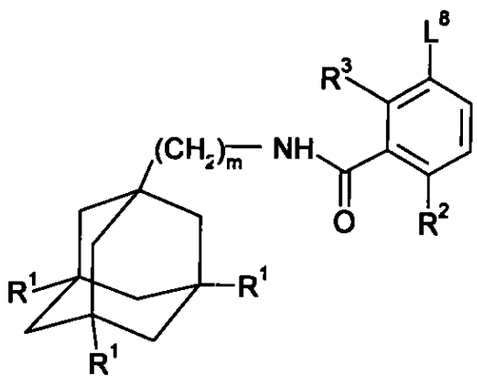


(XIX),

en donde P^1 y P^2 cada uno de manera independiente representa un grupo protector, en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0), seguido del retiro de los grupos protectores con un reactivo tal como ácido clorhídrico y reacción con un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo. Los grupos protectores P^1 y P^2 pueden ser seleccionados de cualquiera del intervalo amplio de grupos protectores de hidroxilo conocidos en el arte.

El compuesto de la fórmula (V) puede hacerse reaccionar con la amina de la fórmula (III) a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

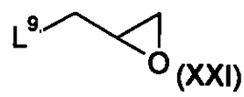
En el proceso (iv), el compuesto de la fórmula (VI) puede ser sintetizado de manera conveniente mediante la reacción de un compuesto de la fórmula



(XX)

61

en donde L^8 representa un grupo saliente (p. ej., halógeno, fosfato, trifluorometan sulfonato o un grupo saliente alternativo para reacciones de acoplamiento catalizado por metal) y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I) (metalado adecuadamente con un reactivo tal como cloruro de butilitio o de *iso*propilmagnesio seguido de la adición del complejo de bromuro de cobre(I)dimetilsulfuro), con un compuesto de la fórmula



(XXI)

en donde L^9 es un grupo saliente (p. ej., halógeno, nitrobencensulfonilo, metansulfonilo o un grupo saliente alternativo para reacciones de desplazamiento nucleofílico), seguida de la reacción con un reactivo tal como cloruro de metansulfonilo.

El compuesto de la fórmula (VI) puede hacerse reaccionar con la amina de la fórmula (III) a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en compuestos adicionales de la fórmula (I) mediante el uso de procedimientos estándares. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en los que uno de R^2 y R^3 representa un átomo de halógeno puede ser convertido en un compuesto correspondiente de la fórmula (I) en el que uno de R^2 y R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono por reacción con un reactivo de Grignard de alquilo (p. ej., bromuro de metilmagnesio) en presencia de un catalizador tal como [1,3-bis(difenilfosfino)propan]dicloroníquel (II) en un solvente tal como tetrahidrofurano.

52

Los compuestos de la fórmula (X), (XII), (XV), (XVII), (XVIII) referidos a los anteriores, pueden ser preparados mediante química conocida, por ejemplo, por métodos de acuerdo con o análogos a aquellos descritos en los documentos WO 99/29661 y WO 00/61569.

Se apreciará por aquellos versados en la materia, que en los procesos de la presente invención, ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilos o aminos en los reactivos de partida o en compuestos intermediarios, requerirán ser protegidos por grupo protectores. De este modo, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede involucrar, en varios pasos, la adición y retiro de uno o más grupos protectores.

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

Los compuestos de la fórmula (I) anteriores pueden ser convertidos en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición ácida tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato, o una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o de potasio.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) son susceptibles de existir en formas esteroisómeras. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros

55

53

geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos forman parte de un aspecto de la presente invención. En particular son deseadas las formas puras enantioméricamente.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos en que poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, están indicados como farmacéuticos para el uso en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad obstructiva pulmonar crónica (COPD), hipersensibilidad de las vías respiratorias, shock séptico, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, aterosclerosis, crecimiento y metastasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, lesiones de quamadura, cardiopatía isquémica, apoplejía, venas varicosas, sarcoidosis, rinitis, dolor agudo y crónico, esclerosis múltiple, mieloma, reducción ósea asociada con enfermedades malignas, inflamatorias y neurodegenerativas del ojo tal como escleritis, episcleritis, uveitis, queratoconjuntivitis por síndrome de Sjogrens, escleroqueratitis, neuritis óptica, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, retinopatía inducida por antimaláricos.

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

50

54

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

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos de que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados en la debida forma.

La invención además proporciona un método efector de inmunosupresión (p. ej., en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis o psoriasis) el cual comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente a un paciente.

La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias (p. ej., asma ó COPD), el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente a un paciente.

Con el propósito de los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosis administrada será, de hecho, variada con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria

55

del compuesto de la fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) puede estar en el intervalo desde 0.001 mg/kg a 30 mg/kg.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser utilizados por sí mismos pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de la fórmula (I) /sal/solvato (ingrediente activo) está en asocio con una adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 a 99 % p (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.10 a 70 % p, de ingrediente activo, y, desde 1 a 99.95 % p, más preferiblemente desde 30 a 99.90 % p, de un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes en peso están basados en la composición total.

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

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

-36

56

La composición farmacéutica de la invención puede ser administrada de manera tópica (p. ej., al pulmón y/o a las vías respiratorias o a la piel) en la forma de soluciones, suspensions, aerosols de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o de manera sistémica, p. ej., por administración oral en la forma de tabletas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o de manera transdérmica.

La invención además se refiere a terapias de combinación para el tratamiento de cualquiera de artritis reumatoidea, osteoporosis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinals, COPD, asma, rinitis alérgica o cáncer o enfermedaes neurodegenerativas como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o apoplejía.

A fin del tratamiento de artritis reumatoidea, los compuestos de la invención pueden ser combinados con "agentes biológicos" tal como inhibidores de TNF-α como anticuerpos monoclonales de anti-TNF (tal como Remicade, CDP-870 y Humira) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel.reg.). El antagonista del receptor de IL-1 (tal como Anakinra) y trampa de IL-1, receptor de la IL-18, Ab de anti-IL-6, Ab de anti-CD20, Ab de anti-IL-15 y CTLA4Ig.

Los agentes adecuados para ser utilizados en combinación incluyen agentes estándares no esteroidales anti-inflamatorios (de aquí en adelante NSAID's) tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tal como naproxeno,

57

flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina. Los inhibidores de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) y la cilco-oxigenasa que inhibe donores de óxido nítrico (CINOD's) y los "agentes modificadores de enfermedades" (DMARDs) tal como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofin u oro parenteral u oral.

Aún más, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) seleccionado del grupo que consiste de zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de cianonaftaleno 2n piridil-sustituidos tal como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leucotrienos LTB_4, LTC_4, LTD_4, y LTE_4 seleccionado del grupo que consiste de fenotiazin-3-onas tal como L-651,392; compuestos amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; bencencarboximidamidas tal como BIIL 284/260; y compuestos tal como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast,

58

verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere aún más a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDEA que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de antihistamina H_1 que incluye cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de gastroprotectivo H_2 o inhibidores de la bomba de protón (tal como el omeprazol)

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente sinpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor α_1- y α_2-, que incluye propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y

59

telenzepina.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenoceptor β_1- a β_4- que incluye metaproterenol isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, y pirbuterol; o metilxantaninas que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato sódico; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función del receptor de quimiocina tal como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX_3CR1 para la familia C-X_3-C.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un factor de crecimiento semejante a la insulina del tipo I (IGF-1) mimético.

La presente invención aún más se refiere a la combinación de compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos laterales reducidos, que incluye prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetonida, beclometasona dipropionato, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

67

60

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con (a) inhibidores de triptasa; (b) antagonistas del factor de activación de plaquetas (PAF); (c) inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina (ICE); (d) inhibidores de IMPDH; (e) antagonistas de los inhibidores de la adhesión molecular VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de quinasa MAP; (h) inhibidores de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (i) antagonistas del receptor kinin-B_1 - y B_2 -; (j) agentes anti-gota, p. ej., colchicina; (k) inhibidores de xantina oxidasa, p. ej., alopurinol; (l) agentes uricosúricos, p. ej., probenecid, sulfinpirazona, y benzbromarona; (m) secretagogos de la hormona del crecimiento; (n) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (o) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (p) factor de crecimiento de fibroblasto, p. ej., factor de crecimiento básico de fibroblasto (bFGF); (q) factor estimulante de colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (r) crema capsaicina; (s) antagonista del receptor de Tachiquina NK_1 y NK_3 seleccionado del grupo que consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; y (t) inhibidores de elastasa seleccionado del grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892 (u) inhibidores de óxido nítrico sintasa inducidos (iNOS) ó (v) moléculas homólogas al receptor quimiocaptador expresadas en células TH2, (antagonistas de CRTH2).

La presente invención aún más se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de matriz de metaloproteasas (MMPs), esto es, las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, como también agrecanasa; en especial colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11).

61

Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes adecuados a ser usados en combinación, incluyen agentes no esteroidales anti-inflamatorios estándares (de aquí en adelante (NSAID's) tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina, inhibidores de óxido nítrico sintasa inducidos (inhibidores iNOS), inhibidores de COX-2 tal como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, y la cilco-oxigenasa que inhibe donores de óxido nítrico (CINOD's) analgésicos (tal como paracetamol y tramadol), agentes moderadores de cartílago tal como diacereina, doxicilina y glucosamina, y terapias intra-articulares tal como corticosteroides y ácido hialurónico tal como hyalgan y synvisc.

Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn). Agentes adecuados para ser usados incluyen sulfsalazina, 5-amino-salicilatos, las tiopurinas, azatioprina y 6-mecaptorurina y corticosteroides tal como budesonida.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser usados en combinación con agentes anticáncer tal como endostatina y angiostatina o medicamentos citotóxicos tal corno adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposida, taxol, taxotero e inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de

62

VegF, inhibidores de COX-2 y antimetabolitos tal como metotrexato, agentes antineoplásicos, especialmente medicamentos antimicóticos que incluyen alcaloides vinca tal como vinblastina y vincristina.

Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en combinación con agentes antivirales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisepsis tal como Valant.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en combinación con agentes cardiovasculares tal como bloqueadores del canal de calcio, agentes reductores de lípidos tal como estatinas, fibratos, bloqueadores beta, inhibidores Ace, antagonistas del receptor de angiotensina-2 e inhibidores de agregación de plaquetas.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser usados en combinación con agentes del CNS tal como antidepresivos (tal como sertralina), medicamentos anti-Parkinsonismo (tal como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tal como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tal como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y medicamentos anti Alzheimer tal como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en combinación con agentes para osteoporosis tal como roloxifeno, drolcxifeno,

65

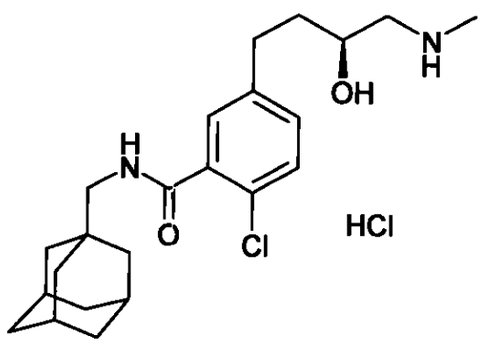
63

lasofoxifeno o fosomax y agentes immunosupresores tal como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

Ahora, la presente invención será explicada como referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. En los ejemplos los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Varian Unity a una frecuencia de protón de 300 ó 400 MHz. Los espectros de masas MS se midieron en un espectrómetro Agilen SD G1946D o en un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron mediante el uso de columna Waters' Symmetry™ ó Xterra™ o una columna Novapak™.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida



a) 5-Etenil-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-(5*S*) 4,7-dioxa-3,8-disiladecano

Se adicionó en porciones Imidazol (4g) a una solución de (2*S*)-3-buten-1,2-diol (2g) y cloro(1,1-dimetiletil)dimetil-silano (7g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla de reacción bifásica se virtió en éter y se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó, para proporcionar un

66

64

aceite (7.5g). La purificacón por destilación bulbo-bulbo (130-150°C a 3mm Hg (399.9 Pa)), produjo el compuesto del subtítulo como un aceite (5.3g).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 - 5.81 (1H, m), 5.26 (1H, d), 5.11 (1H, d), 4.16 (1H, q), 3.57 - 3.42 (2H, m), 0.90 (18H, s), 0.05 (12 H, s).

b) 2-Cloro-5-[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

se agregó el dímero 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (1.8g) a temperatura ambiente a una solución de 5-etenil-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-(5*S*) 4,7-dioxa-3,8-disiladecano (Ejemplo 1a) (1.0g) en tetrahidrofurano (20 mL), bajo nitrógeno. Se agregó *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a la mezcla de reacción y se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla de reacción por 30 minutos. Se adicionó una solución de 2-Cloro-5-iodo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (1.3g) (preparada como se describe en WO99/29661) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a la mezcla de reacción y se continuó con la desgasificación por 45min. Se agregó carbonato de potasio (1.0g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0.2g) a la mezcla de reacción y se calentó a 80-90°C por 24 horas bajo nitrógeno. Al enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico acuoso (2M), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (50 mL) y se agregó ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4M, 5 mL). Luego de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (gradiente 0-5% metanol en diclorometano). La purificación adicional por HPLC de fase reversa (gradiente 25-95% de

68

65

acetonitrilo (MeCN) en acetato de amonio acuoso al 0.2% (NH_4AcO) en una columna Symmetry™) proporcionó el producto del sub-título como un sólido blanco (0.36g).

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 6.30 (1H, s), 3.76 - 3.56 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.18 (2H, d), 2.87 - 2.66 (2H, m), 2.34 (1H, s), 2.07 - 1.91 (4H, m), 1.80 - 1.54 (14H, m).

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 392/4

p. f. 145-147 °C

$[\alpha]_D^{25}$ (C=0.16 en MeOH) -16.4°

c) 2-Cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-[(metilsulfonil)oxi]butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

Se adicionó cloruro de metansulfonilo (0.08 mL) a una solución de 2-Cloro-5-[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 1b) (0.33g) y trietilamina (0.33 ml) en diclorometano (10 mL). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó. La purificación mediante HPLC de fase normal (gradiente 0-5% de etanol (EtOH) en diclorometano en columna de sílica Novapak™), proporcionó el compuesto del sub-título (0.14g).

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 6.31 (1H, s), 4.25 - 4.09 (2H, m), 3.96 - 3.81 (1H, m), 3.18 (2H, d), 3.06 (3H, s), 2.93 - 2.65 (2H, m), 2.30 (1H, d), 2.01 (3H, s), 1.87 - 1.57 (14H, m).

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 470/2

68

66

d) 2-Cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

Se agregó metilamina acuosa (40%) (3 mL) a una solución de 2-Cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-[(metilsulfonil)oxi]butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 1c) (0.13g) en acetonitrilo (20 mL) y se calentó a 50°C por 4 horas. Se agregó metilamina acuosa adicional (40%) (2 mL) y se continuó con el calentamiento a 50°C por un 1 hora más. Al enfriar la mezcla de reacción, se concentró y purificó por extracción de fase sólida sobre resina SCX de Water, eluyendo con amoniaco en metanol (7M). El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4M, 1 mL), y la evaporación proporcionó el compuesto del título (0.12g).

RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO) δ 8.69 - 8.37 (2H, m), 8.29 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.31 - 7.22 (2H, m), 5.60 - 5.21 (1H, m), 3.81 - 3.65 (1H, m), 3.07 - 2.88 (3H, m), 2.88 - 2.57 (3H, m), 2.54 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.75 - 1.55 (8H, m), 1.52 (6H, s).

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 405/7

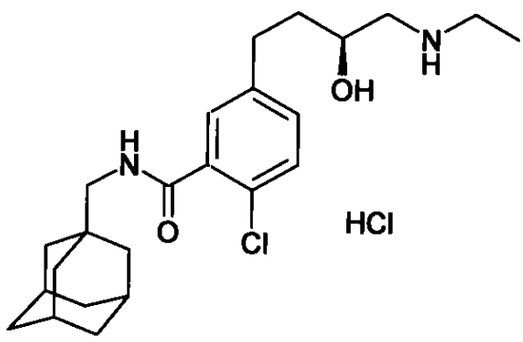
p. f. >200 °C desc.

$[\alpha]_D^{21}$ (C=0.15 en MeOH) -2.4°

67

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-(etilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida



Se agregó etilamina acuosa (70%) (2 mL) a una solución de 2-Cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-[(metilsulfonil)oxi]butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 1c) (0.2 g) en acetonitrilo (5 mL) y se calentó a 50°C por 2.5 horas. Al enfriar la mezcla de reacción, se concentró y purificó por extracción de fase sólida en resina SCX de Water, eluyendo con amoniaco en metanol (7M). La purificación adicional se realizó por HPLC de fase reversa (gradiente 25-95% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0.2% (TFA) en columna Symmetry™). El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se agregó ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4M, 1 mL), la evaporación y recristalización de acetonitrilo, proporcionó el compuesto del título (0.13g).

RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO) δ 8.74 - 8.32 (2H, m), 8.30 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.33 - 7.21 (2H, m), 5.46 (1H, d), 3.84 - 3.68 (1H, m), 3.05 - 2.85 (5H, m), 2.85 - 2.55 (3H, m), 1.94 (3H, s), 1.79 - 1.55 (8H, m), 1.52 (6H, s), 1.19 (3H, t).

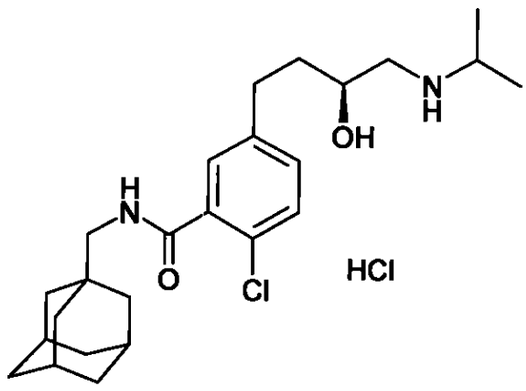
MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 419/421

70

66

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-(1-metiletilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida



Se adicionó 1-metiletilamina (3 mL) a una solución de 2-Cloro-5-[(3*S*)-3-hidroxi-4-[(metilsulfonil)oxi]butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 1c) (0.22g) en acetonitrilo (10 mL) y se calentó a 50°C por 18 horas. Al enfriar la mezcla de reacción, se concentró y purificó por extración de fase sólida en resina SCX de Waster, eluyendo con amoniaco en metanol (7M). La purificación adicional se realizó por HPLC de fase reversa (gradiente 25-95% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0.2% en columna Symmetry™). El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4M, 1 mL), la evaporación y recristalización de MeCN, proporcionó el compuesto del título como la sal del ácido clorhídrico (30mg).

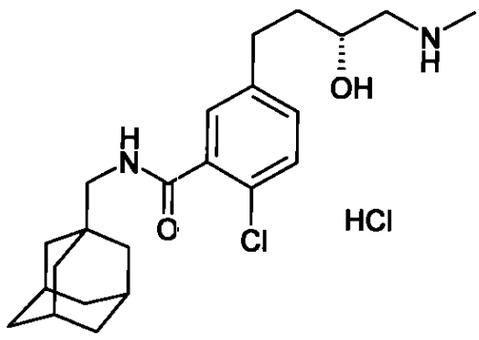
RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO) δ 8.70 - 8.21 (3H, m), 7.40 (1H, d), 7.30 - 7.25 (2H, m), 5.44 (1H, d), 3.83 - 3.67 (1H, m), 3.38 - 3.19 (1H, m), 3.05 - 2.86 (3H, m), 2.87 - 2.55 (3H, m), 1.93 (3H, s), 1.77 - 1.47 (14H, m), 1.24 (3H, d), 1.22 (3H, d).

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 433/435

69

Ejemplo 4

2-Cloro-5-[(3*R*)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida



a) 5-Etenil-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-(5*R*) 4,7-dioxa-3,8-disiladecano

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1(a) mediante el uso (2*R*)-3-buten-1,2-diol.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 - 5.81 (1H, m), 5.26 (1H, d), 5.11 (1H, d), 4.16 (1H, q), 3.57 - 3.42 (2H, m), 0.90 (18H, s), 0.05 (12H, s).

b) 2-Cloro-5-[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1(b) mediante el uso de 5-Etenil-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-(5*R*) 4,7-dioxa-3,8-disiladecano (producto de Ejemplo 4a).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 6.30 (1H, s), 3.76 - 3.56 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.18 (2H, d), 2.87 - 2.66 (2H, m), 2.44 (1H, s), 2.07 (1H, s), 2.01 (3H, s), 1.80 - 1.54 (14H, m).

70

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 392/4

$[\alpha]_D^{24}$ (C=0.26 en MeOH) +14.0°

c) 2-Cloro-5-[(3*R*)-3-hidroxi-4-[(metilsulfonil)oxi]butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1(c) mediante el uso de 2-cloro-5-[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 6.31 (1H, s), 4.25 - 4.09 (2H, m), 3.96 - 3.81 (1H, m), 3.18 (2H, d), 3.06 (3H, s), 2.93 - 2.65 (2H, m), 2.40 (1H, s), 2.01 (3H, s), 1.87 - 1.57 (14H, m).

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 470/2

d) 2-Cloro-5-[(3*R*)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 1(d) mediante el uso de 2-Cloro-5-[(3*R*)-3-hidroxi-4-[(metilsulfonil)oxi]butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida.

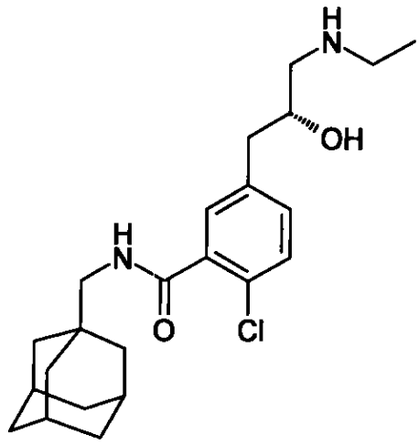
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO) δ 8.69 - 8.37 (2H, m), 8.29 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.31 - 7.22 (2H, m), 5.60 - 5.21 (1H, m), 3.81 - 3.65 (1H, m), 3.07 - 2.88 (3H, m), 2.88 - 2.57 (3H, m), 2.54 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.75 - 1.55 (8H, m), 1.52 (6H, s).

MS (APCI+) ion $[M+H]^+$ 405/7

71

Ejemplo 5

Clorhidrato de 2-Cloro-5-[(2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



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

Se calentaron juntos, bajo nitrógeno desde 110^{0}C a 130^{0}C durante 20 minutos: 2-cloro-5-yodo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (preparada como se describe en WO 99/29661) (7.74g), tri-n-butilalilestaño (5.99g), dicloro*bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (1.24g), trifenilfosfina (1.86g), cloruro de litio (6.11g) y *N,N*-dimetilformamida (260 mL), y luego a 130^{0}C por 25 minutos. Entonces, la mezcla se enfrió y se vertió en salmuera (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 250mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar un aceite. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con *iso*hexano/acetato de etilo 9:1 para dar el compuesto del subtítulo (5.23g).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (1H, s), 7.33-7.31 (1H, d), 7.20-7.16 (1H, d), 6.25 (1H, br s), 5.99-5.85 (1H, m), 5.13-5.06 (2H, m), 3.39-3.37 (2H, d), 3.19-3.17 (2H, d), 2.01 (3H, br s), 1.76-1.63 (6H, br AB), 1.58 (6H, br s).

MS (ES+) ion $[M+H]^+$ 344, 346

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

Se agitaron juntos 2-cloro-5-(2-propenil)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 5 a) (9.4g), pirazol (0.45g) y metiltrioxorenio(VII) (0.40g) en diclorometano (40 mL) bajo nitrógeno, y se adicionó gota a gota peróxido de hidrógeno (solución en agua al 27.5% p, 13 mL). Luego, la reacción se monitoreó mediante HPLC/MS y se agregaron porciones adicionales de pirazol, metiltrioxorenio (VII) y peróxido de hidrógeno durante un periodo de 2 días hasta que la mezcla de reacción consistió de una mezcla 1:1 del material de partida y el producto. Luego, la mezcla se vertió en agua (500 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 300 mL), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2M (300 mL), salmuera (300 mL), tiosulfato de sodio saturado acuoso (300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar un aceite. Este se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con *iso*hexano/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del subtítulo (4.71g).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (1H, d), 7.38-7.34 (1H, d), 7.28-7.25 (1H, dd), 6.28 (1H, br t), 3.22-3.18 (2H, d), 3.17-3.11 (1H, m), 2.86-2.79 (3H, m), 2.53-2.52 (1H, m), 2.01 (3H, br s), 1.75-1.64 (6H, br AB), 1.59 (6H, br s).

MS (ES+) ion $[M+H]^+$ 360, 362

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

Se agitaron juntos al aire: (1*R*, 2*R*)-(-)-*N*,*N*'-b*is*(3,5-di-t-butilsalicideno)-1,2-ciclohexandiaminocobalto(II) (0.30g), ácido acético (0.15 mL) y tolueno (3 mL) durante 1.25 horas. Los solventes se retiraron entonces al vacío y el cristal marrón resultante se secó bajo alto vacío por 2 horas. Luego se adicionó a este 2-cloro-5-(oxiranilmetil)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 5b) (1.14g), agua (1.5 mL) y tetrahidrofurano (100 mL) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno por 82 horas, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con *iso*hexano/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.28g).

MS (ES+) ion $[M+H]^+$ 360, 362

d) Sal de clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*R*)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

Se calentaron juntos a 50°C por 20 horas bajo nitrógeno: 2-cloro-5-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 5c) (452mg), etilamina (solución acusoa al 70%, 5 mL) y tetrahidrofurano (15 mL), se enfrió y concentró para dar un aceite. Este se purificó por resina de MCX de Waters (intercambiador de catión de modo mezclado) y luego mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano /metanol/amoniaco19:1:0.1. El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL) y se adicionó uno molar (1M) de cloruro de hidrógeno etéreo (4 mL). La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (415mg).

74

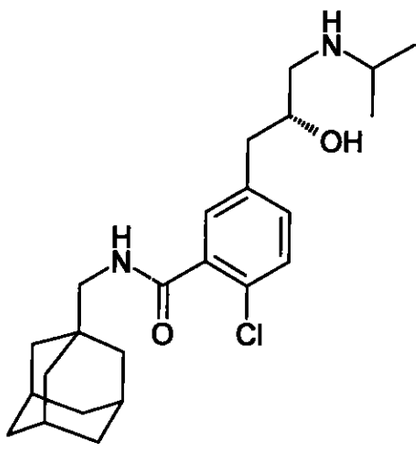
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.29-8.26 (1H, t); 7.43-7.40 (1H, d); 7.30-7.28 (2H, m); 5.53-5.52 (1H, d); 3.98 (1H, br m); 2.94-2.82 (5H, m); 2.79-2.67 (3H, m); 1.94 (3H, br s); 1.69-1.58 (6H, br AB); 1.52 (6H, br s); 1.20-1.16 (3H, t).

MS: APCI(+ve) ion $[M+H]^+$ 405, 407

p. f. 218°C

Ejemplo 6

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*R*)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



Se calentaron juntos a 80°C en un tubo sellado por 22 horas: 2-cloro-5-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 5c) (133 mg), isopropilamina (3 mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL), se enfrió y vertió en salmuera (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró para dar un aceite. Este se purificó por resina MCX de Waters y luego mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco 19:1:0.1. El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL) y se agregó 1M de cloruro de hidrógeno étereo (4 mL).

La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido (85 mg).

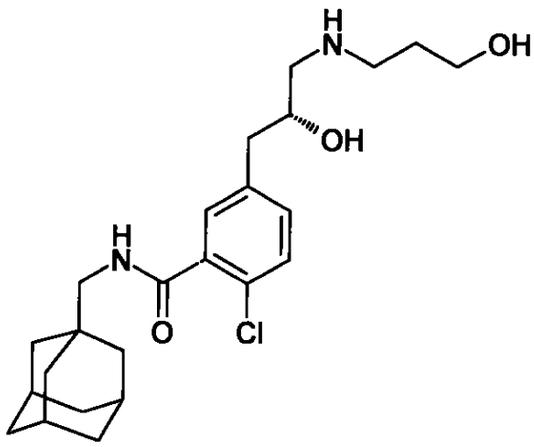
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.29 (1H, br t); 7.43-7.41 (1H, d); 7.31-7.29 (2H, m); 5.52 (1H, br s); 3.99 (1H, br s); 2.98-2.92 (3H, m); 2.83-2.67 (3H, m); 1.94 (3H, br s); 1.69-1.59 (6H, br AB); 1.23-1.20 (6H, m).

MS: APCI(+ve) ion $[M+H]^+$ 419, 421

p. f. 189°C

Ejemplo 7

Sal de clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*R*)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxipropil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



Se calentaron juntos a 80°C en un tubo sellado por 22 horas: 2-cloro-5-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 5c) (133 mg), 3-amino-1-propanol (3 mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL), se enfrió y vertió en salmuera (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró para proporcionar un aceite. Este se purificó por resina MCX de

76

Waters y luego mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco 9:1:0.1. Este se purificó adicionalmente por HPLC de fase reversa (gradiente 25-95% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0.2% en columna:Xterra™). El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL) y se adicionó 1M de cloruro de hidrógeno etéreo (4 mL). La mezcla se concentró para dar el compuesto del título como un sólido (60 mg).

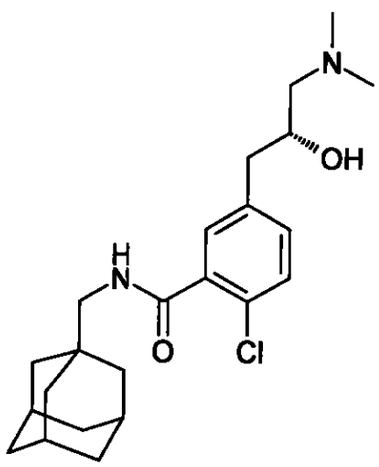
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.28 (1H, br t); 7.42-7.40 (1H, d); 7.30-7.28 (2H, m);5.53 (1H, br s); 4.78 (1H, br s); 4.00 (1H, br s); 3.50-3.45 (2H, br t); 3.00-2.92 (5H, m); 2.81-2.68 (3H, m); 1.94 (3H, br s); 1.76 (2H, br m); 1.69-1.58 (6H, br AB); 1.53 (6H, br s).

MS: APCI(+ve) ion $[M+H]^+$ 435, 437

P. f. 225°C

Ejemplo 8

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*R*)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



77

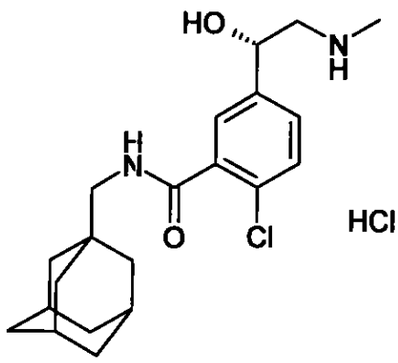
Se calentaron juntos a 80°C en un tubo sellado por 22 horas: 2-cloro-5-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 5c) (133 mg), dimetilamina (solución en agua al 40%, 3 mL) y 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL), se enfrió y vertió en salmuera (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar un aceite. Este se purificó por resina MCX de Waters y luego por HPLC de fase reversa (gradiente 25-95% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0.2% en columna Water Xterra™). El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL) y se adicionó 1M de cloruro de hidrógeno etéreo (4 mL). La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido (41 mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.29-8.26 (1H, t); 7.43-7.41 (1H, d); 7.31-7.29 (2H, m); 5.64 (1H, br s); 4.11 (1H, br s); 3.15-2.98 (2H, m); 2.94-2.93 (2H, d); 2.79-2.66 (7H, m); 1.94 (3H, br s); 1.69-1.58 (6H, br AB); 1.53 (6H, br s).
MS: APCI(+ve) ion $[M+H]^+$ 405, 407
p. f. 198°C

Ejemplo 9

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(1*S*)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

78



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

Una solución de 5-bromo-2-cloro-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (preparada como se describe en WO 00/61569) (1.0g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (96mg) y tributilvinilestaño (1.15 mL) en tolueno (15 mL) se calentó a reflujo por 3 horas, luego, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetona (30 mL) y se trató con fluoruro de cesio (ac., al 10%, 10 mL) a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celita y lavado adicional con tolueno y se concentró. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. Se purificó el aceite resultante por cromatografía en columna (acetato de etilo:*iso*hexano 100:1 hasta 80:20) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0.87g).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.73 (d, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.60 (s, 6H).

79

b) Clorhidrato de 2-cloro-5-[(1*S*)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

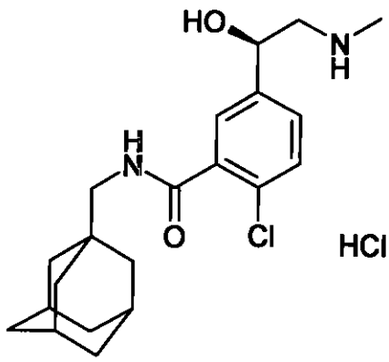
Se adicionó en porciones ácido *m*-cloroperoxibenzóico (mCPBA) (50%, 0.44g) durante 10 minutos a una solución de 2-cloro-5-etenil-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 9a) (0.42 g), cloruro de (*S*,*S*)-[*N*,*N'-bis*(3,5-di-terbutilsalicilideno)-1,2-ciclohexandiaminato(2-)]manganeso(III) (44mg) y *N*-metilmorfolina (0.74g) en diclorometano (10 mL) a –78°C. Después de agitar por 8 horas, se agregó una porción adicional de mCPBA (0.13g) y la solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se adicionó hidróxido de sodio (NaOH) (2M), se agitó por 1 hora y luego se agregó metilamina (2M en metanol, 2 mL). Luego de agitar por 24 horas, la reacción se concentró, se adicionó diclorometano y agua, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El aceite resultante se purificó por HPLC de fase reversa (gradiente 25-95% de metanol en ácido trifluoroacético acuoso al 1%). La purificación adicional se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (metanol/diclorometano/amoniaco (0.88) 1:20:0.5 hasta 15:100:0.5) proporcionando un aceite. La adición en exceso de cloruro de hidrógeno 1M etéreo produjo el compuesto del título como un sólido blanco (158mg).

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.33 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.95 (d, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.63 (dd, 6H), 1.52 (s, 6H).

40

Ejemplo 10

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

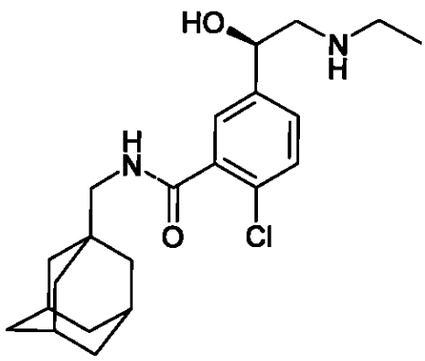


El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 9 b) utilizando cloruro de (*R*,*R*)-[*N*,*N'-bis* (3,5-di-tertbutilsalicilideno)-1,2-ciclohexandiaminato(2-)]manganeso(III).

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.55 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.93 (d, 1H), 3.26-3.40 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.95 (d, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.64 (dd, 6H), 1.52 (s, 6H).

Ejemplo 11

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

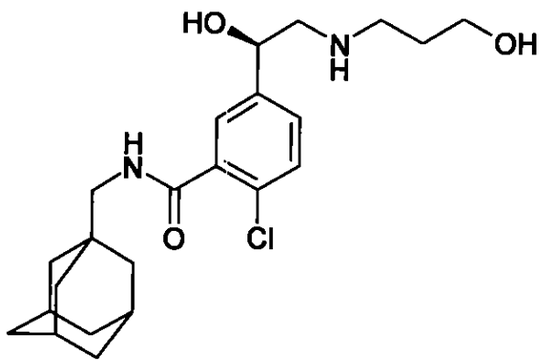


El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 9b) utilizando cloruro de (*R*,*R*)-[*N*,*N*'-*bis*(3,5-di-tertbutilsalicilideno)-1,2-ciclohexandiaminato(2-)]manganeso(III) y etilamina.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.30 (1H, t), 7.43-7.32 (3H, m), 5.40 (1H, s), 4.64 (1H, dd), 2.93 (2H, d), 2.68-2.50 (4H, m), 1.94 (3H, s), 1.63 (6H, dd), 1.52 (6H, d), 1.00 (3H, t).

Ejemplo 12

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

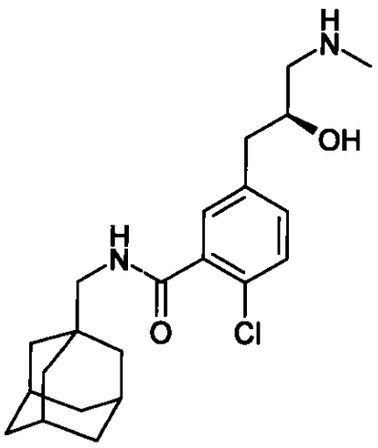


El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 9 b) utilizando cloruro de (*R*,*R*)-[*N*,*N*'-bis(3,5-di-tertbutilsalicilideno)-1,2-ciclohexandiaminato(2-)]manganeso(III) y 3-aminopropan-l-ol.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.43-7.32 (3H, m), 5.40 (1H, s), 4.63 (1H, s), 3.44 (2H, t), 2.93 (2H, d), 2.66-2.55 (4H, m), 1.94 (3H, s), 1.64 (6H, q), 1.57-1.50 (2H, m), 1.53 (6H, s).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



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

Se agitaron juntos bajo nitrógeno: 2-cloro-5-(2-propenil)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (preparada como se describe en el Ejemplo 5a) (1.99g) , *ter*-butanol (40 mL) y agua (40 mL) y se adicionó AD-mix-α. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Se agregó sulfito de sodio (2 g) y la mezcla se agitó por 10 minutos. Entonces, se adicionó agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron y la capa

83

acuosa se extajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto crudo. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/acetato de etilo5:95 para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (1.77g).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (1H, d); 7.36-7.34 (1H, d); 7.26-7.23 (1H, dd); 6.29 (1H, br t); 3.98-3.91 (1H, m); 3.72-3.67 (1H, m); 3.54-3.48 (1H, m); 3.18-3.17 (2H, d); 2.83-2.73 (2H, m); 2.25-2.24 (1H, d); 2.01 (3H, br s); 1.98-1.95 (1H, t); 1.75-1.64 (6H, br AB); 1.59 (6H, br s).

MS (ES+) ion $[M+H]^+$ 378, 380

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

Se enfriaron hasta 5°C bajo nitrógeno: 2-cloro-5-(2,3-dihidroxipropil)-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 13 a) (1.77 g), trietilamina (0.7 mL), diclorometano (160 mL) y tetrahidrofurano (40 mL) y se agregó cloruro de metansulfonilo (0.35 mL). Luego la mezcla se agitó a 5°C por 15 minutos, se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio (75 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el producto crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo hasta dar el mesilato (1.06g). El mesilato (971 mg) en metanol (45 mL) se agitó bajo nitrógeno y se adicionó carbonato de potasio (592 mg). Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se vertió en agua (50 mL), se

84

extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró hasta proporcionar el producto crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con *iso*-hexano/acetato de etilo 2:1 hasta dar el epóxido (595 mg). Se agitaron juntos al aire por 1.5 horas: (1*S*,2*S*)-(-)-*N*,*N*'-*Bis*(3,5-di-t-butilsalicideno)-1,2-ciclohexandiaminocobalto(II) (0.20g), ácido acético (0.1 mL) y tolueno (2 mL). Entonces, se retiraron los solventes al vacío y el cristal marrón resultante se secó bajo alto vacío por 2 horas. Se adicionaron luego el epóxido descrito anteriormente (595 mg), agua (1 mL) y tetrahidrofurano (30 mL), a éste y la mezcla se agitó bajo nitrógeno por 92 horas, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con *iso*hexano/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.219g).

MS (ES+) ion $[M+H]^+$ 360, 362

c) Sal del clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida

Se calentaron juntos a 50°C bajo nitrógeno por 20 horas: 2-cloro-5-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 13 b) (110mg), metilamina (solución acuosa al 40%, 2 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió y concentró hasta proporcionar un aceite. Este se purificó por resina MCX de Water y luego mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco 9:1:0.1. El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL) y se adicionó 1M de cloruro de hidrógeno etéreo (4 mL). El sólido blanco resultante se filtró exhaustivamente hasta proporcionar el compuesto del título (121mg).

97

85

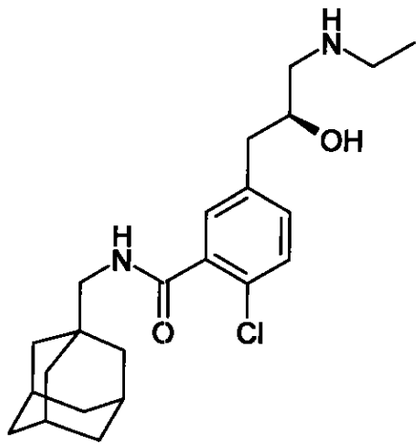
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.29-8.26 (1H, t); 7.43-7.40 (1H, d); 7.30-7.27 (2H, m); 5.55-5.53 (1H, d); 3.97 (1H, br m); 2.97-2.90 (3H, m); 2.80-2.67 (3H, m); 2.53 (3H, s); 1.94 (3H, br s); 1.69-1.58 (6H, br AB); 1.52 (6H, br s).

MS APCI(+ve) ion $[M+H]^+$ 391, 393

p. f. 196°C

Ejemplo 14

Sal del clorhidrato de 2-cloro-5-[(2*S*)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida



Se calentaron juntos a 50°C bajo nitrógeno por 20 horas: 2-cloro-5-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida (Ejemplo 13 b) (110mg), etilamina (solución acuosa al 70%, 2 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió y concentró hasta proporcionar un aceite. Este se purificó por resina MCX de Waters y luego, mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometar o/metanol/amoniaco 9:1:0.1. El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL) y se agregó 1M de cloruro de hidrógeno etéreo (4 mL). El

86

sólido blanco resultante se filtró exhaustivamente hasta proporcionar el compuesto del título (109mg).

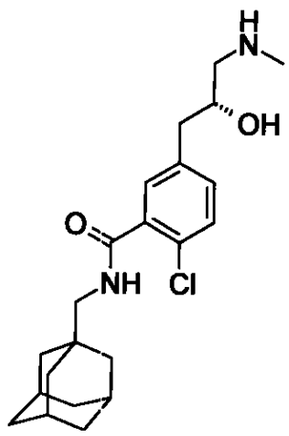
RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.30-8.27 (1H, t); 7.43-7.40 (1H, d); 7.30-7.28 (2H, m); 5.54-5.53 (1H, d); 3.99 (1H, br m); 3.00-2.87 (5H, m); 2.82-2.67 (3H, m); 1.94 (3H, br s); 1.69-1.58 (6H, br AB); 1.52 (6H, br s); 1.20-1.16 (3H, t).

MS APCI(+ve) ion $[M+H]^+$ 405, 407

p. f. 214°C

Ejemplo 15

Sal del ácido benzóico de 2-cloro-5-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida



a) 2-Cloro-5-yodo-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

se adicionó t-butóxido de potasio (18.8g) a una solución agitada de 2-cloro-5-yodo-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (preparada como se describe en WO 99/29661) (60.0g) en tetrahidrofurano anhidro (600 mL) a 20°C bajo nitrógeno. Una vez completada la adición, se agregó cloruro de 4-metoxibenzil

87

(20.8 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo por 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (600 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (1.2L luego 400 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El sólido residual se suspendió en *iso*-hexano/*t*-butil metil éter (9:1, 1L), se agitó a reflujo por 1 hora y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró luego y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (72.88g).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) (únicamente el rotámero principal) δ 1.62-1.77 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.73 (1H, d), 3.71 (1H, d), 3.80 (3H, s), 4.38 (2H, ABq), 6.83 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.10 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.55 (1H, dd).
MS (APCI) ion $[M+H]^+$ 550/552

b) 2-Cloro-5-[(2*S*)-3-Cloro-2-hidroxipropil]-*N*-[(4-methoxifenil)metil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

Se adicionó solución cloruro de *iso*-propilmagnesio (2M en tetrahidrofurano, 72.9 mL) a una solución agitada de 2-cloro-5-iodo-*N*-[(4-metoxifenil)metil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 15a) (72.87g) en tetrahidrofurano anhidro (1 L) a 0°C bajo nitrógeno. Luego de 30 minutos, se adicionó complejo de dimetilsulfuro de bromuro de cobre(I) (0.68g) seguido por (*R*)-(-)epiclorohidrina (11.4 mL). La mezcla se calentó a 30°C por 2 horas, luego se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (1 L) y agua (500 mL) entonces se extrajo con acetato de etilo (2 × 1L). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en metanol

98

(600 mL), se agitó durante la noche y se filtró el precipitado sólido y se secó al vacío hasta proporcionar el compuesto del título (52.25g).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) (únicamente el rotámero principal) δ 1.50-1.78 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.63 (1H, dd), 2.68-2.84 (2H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.40 (1H, dt), 3.76-3.88 (5H, m), 4.40 (2H, ABq), 6.82 (2H, d), 6.95 (2H, d), 7.05 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.31 (1H, d).

MS (APCI) ion $[M+H]^+$ 516/518/520

c) 2-Cloro-5-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

Se calentó una solución de 2-cloro-5-[(2*S*)-3-Cloro-2-hidroxipropil]-*N*-[(4-methoxifenil)metil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 15b) (52.24g, 10 mmol) en ácido trifluoroacético (260 mL) a 50°C por 16 horas, luego se evaporó hasta obtener un aceite viscoso. El aceite se redisolvió en metanol (500 mL) y se evaporó al vacío. El sólido residual se disolvió en tetrahidrofurano (300 mL) y se agregó una solución de hidróxido de sodio (8.08g) en metanol (100 mL). Después de 15 minutos, se agregó una solución acuosa de metilamina al 40% en p. (520 mL). Luego de 2 horas, la solución se decantó de un aceite marrón y se evaporó bajo presión reducida a 50°C. La suspension resultante se diluyó con agua (2 L), se acidificó hasta pH<2 con ácido clorhídrico al 37% en p., y se extrajo con acetato de etilo (1 L). La capa orgánica se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico 0.5 M (1 L). Se ajustó a pH 11-12 los extractos acuosos combinados con hidróxido de sodio al 50% p. y se extrajo con acetato de etilo (2 × 1L). Los extractos orgánicos se secaron sobre

89

sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34.52g).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (6H, s), 1.65 (3H, d), 1.73 (3H, d), 2.01 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.49 (1H, t), 2.68 (1H, dd), 2.71 (2H, d), 3.17 (2H, d), 3.80-3.87 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.58 (1H, s).
MS (APCI) ion $[M+H]^+$ 510, 512

d) Sal del ácido benzóico de 2-cloro-5-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida

Se adicionó ácido benzóico (11.07g) a una suspensión de 2-cloro-5-[(2*R*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida (Ejemplo 15 c) (33.54g, 86 mmol) en 2-propanol (333 mL) y la mezcla se calentó a reflujo después de lo cual se obtuvo una solución clara. Se agregó gota a gota *t*-Butil metil éter (1 L) durante 30 minutos y se mantuvo la solución a reflujo. La solucón se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agitó por 2 horas adicionales y se colectó el sólido por filtración, se lavó con *t*-butil metil éter y se secó al vacío a 40°C hasta obtener el compuesto del título (24.5g). El líquido madre se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 2-propanol (50 mL) a reflujo, se adicionó *t*-butil metil éter (150 mL) y se aisló una segunda cosecha como la anterior para dar más compuesto del título (13g).

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 1.52 (6H, s), 1.59 (3H, d), 1.67 (3H, d), 1.94 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 2.72-2.79 (2H, m), 2.93 (2H, d), 3.88-3.93 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.35-7.40 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.29 (1H, t).

92

90

MS (APCI) ion $[M+H]^+$ 391, 393

Análisis Farmacológico

Ciertos compuestos tal como benzoilbenzoil adenosin trifosfato (bbATP) son conocidos para ser agonistas del receptor $P2X_7$, que causa el efecto de formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996), 37(3), p.126). En consecuencia, cuando el receptor es activado mediante el uso de bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda de DNA fluorescente), se observa un incremento en la fluorescencia del bromuro de etidio enlazado al DNA intracelular. El incremento en la fluorescencia puede ser utilizada como una medida de la activación del receptor $P2X_7$ y por ende cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor $P2X_7$.

De esta manera, cada uno de los compuestos título de los Ejemplos, fueron probados para actividad antagonista en el receptor $P2X_7$. Así, se realizó la prueba en placas de microtítulo de 96 pozos de fondo plano, los pozos se llenaron con 250 µl de la solución de prueba que comprendía 200 µl de una suspension de células THP-1 (2.5×10^6 células/ml) que contenía bromuro de etidio 10^{-4}M, 25 µl de solución amortiguadora de alto potasio que contenía bbATP 10^{-5}M, y 25 µl de de solución amortiguadora de alto potasio que contenía el compuesto de prueba 3×10^{-5}M. La placa se cubrió con una hoja plástica y se incubó a 37°C pr una hora. Luego, la placa se leyó en un lector de placa fluorescente de Perkin-Elmer con excitación a 520 nm, emisión a 595 nm, anchos de ranura: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para propósitos de comparación, se

91

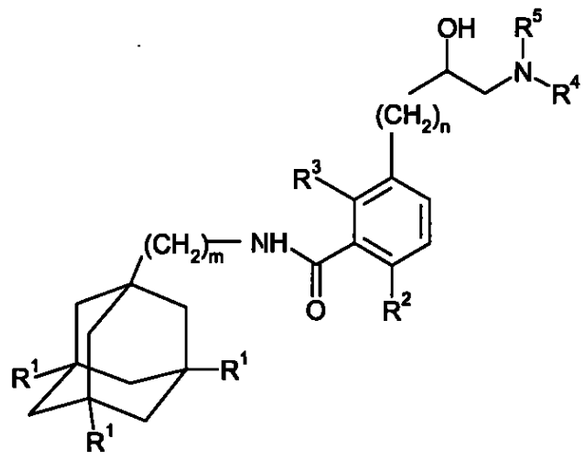
utilizaron de manera separada bbATP (un agonista del receptor $P2X_7$) y piridoxal 5-fosfato (un antagonista del receptor $P2X_7$) en las pruebas como controles. A partir de las lecturas obtenidas, una figura de pIC_{50} fue calculada para cada compuesto de prueba, siendo esta figura el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de prueba necesaria para reducir la actividad agonista del bbATP al 50%. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos demostró actividad antagonista, que tiene una figura de $pIC_{50} > 4.50$. Es así que los compuestos de los Ejemplos 1, 8 y 10 tuvieron valores de pIC_{50} de 8.0, 8.4 y 8.2 respectivamente.

94

92

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



(I)

en donde m representa 1, 2 ó 3;

cada R^1 de manera independiente representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

uno de R^2 y R^3 representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno,

(ii) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (iii) alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, y el otro de R^2 y R^3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

n representa 0, 1 ó 2; y

R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

95

93

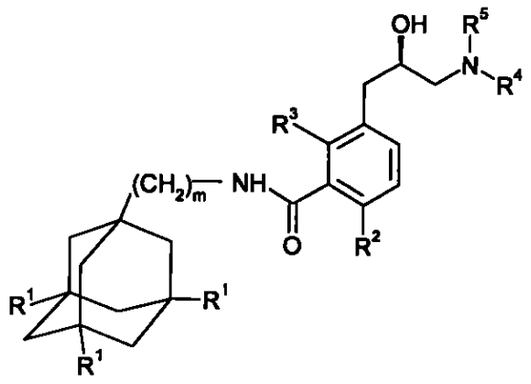
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual tiene la siguiente estereoquímica:



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por al menos un grupo hidroxilo.

96

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

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;

n es 0, 1 ó 2; y

R^4 y R^5 cada uno de manera independiente representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ y $-(CH_2)_3OH$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

m representa 1;

cada R^1 representa un átomo de hidrógeno;

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;

n es 0, 1 ó 2; y

uno de R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno o $-CH_3$ y el otro de R^4 y R^5 representa un grupo seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$ y $-(CH_2)_3OH$.

9. Un compuesto que es seleccionado de cualquiera de:

2-Cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

95

2-Cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-4-(etilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

2-Cloro-5-[(3S)-3-hidroxi-4-(1-metiletilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

2-Cloro-5-[(3R)-3-hidroxi-4-(metilamino)butil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2R)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

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

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxipropil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxipropil)amino]propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

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

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(1S)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

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

98

96

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(1R)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

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

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

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

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

2-Cloro-5-[(2S)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

Clorhidrato de 2-cloro-5-[(2S)-3-(etilamino)-2-hidroxipropil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)-benzamida,

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

Sal del ácido benzóico de 2-cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

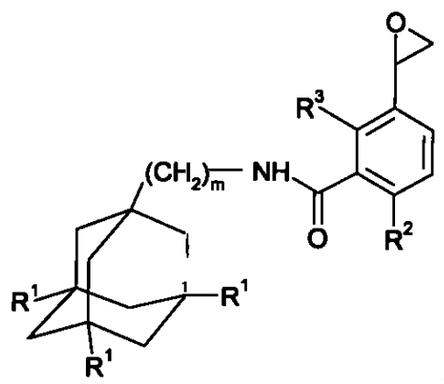
2-Cloro-5-[(2R)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]-*N*-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilmetil)benzamida,

y todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende:

(i) cuando n es 0, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

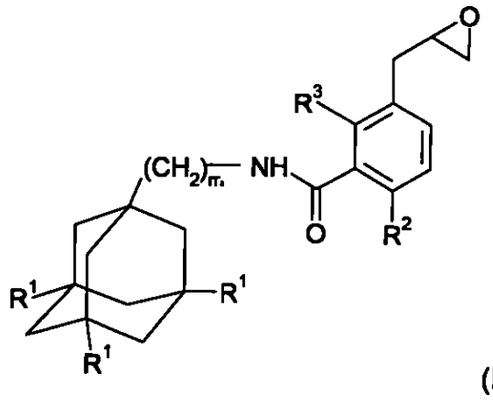
97



(II)

en donde m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III), HNR^4R^5, en donde R^4 y R^5 son como se definieron en la fórmula (I); o

(ii) cuando n es 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



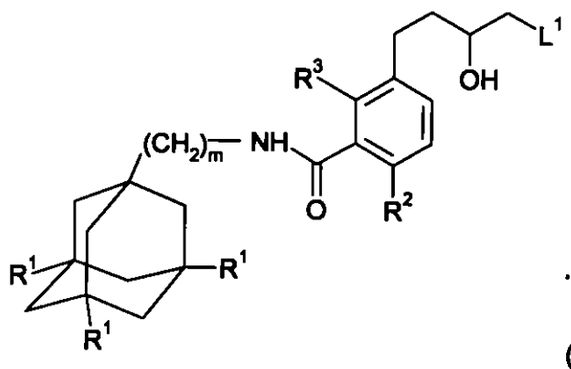
(IV)

en donde m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) como se definió en el (i) anterior; o

(iii) cuando n es 2, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

109

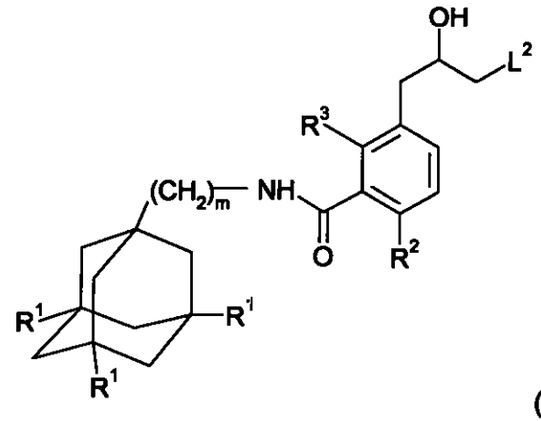
98



(V)

en donde L^1 es un grupo saliente y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) como se definió en el (i) anterior; o

(iv) cuando n es 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(VI)

en donde L^2 es un grupo saliente y m, R^1, R^2 y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) como se definió en el (i) anterior;

y opcionalmente después de (i), (ii) (iii) ó (iv) llevar a cabo una o más de las siguientes:

- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la fórmula (I)

101

99

- formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto.

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

12. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11, el cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

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

15. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o un sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

TOC

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es asma o enfermedad obstructiva pulmonar crónica.

17. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de osteoartritis.

18. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de aterosclerosis.

19. Un método para tratar artritis reumatoidea u osteoartritis, el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

20. Un método para tratar una enfermedad obstrutiva de las vías respiratorias, el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-07-22-**330** de un documento escrito en inglés/español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 de 1988 del Ministerio de Justicia.

Caso 100931 C

CESION

Traducción de un documento escrito simultáneamente en inglés y español de una cesión correspondiente a una invención intitulada:

DERIVADOS DE ADAMANTANA, PROCESOS PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

(fdo)
Moya CAFFREY

(fdo)
Rhonan FORD

(fdo)
Austen PIMM

Procedimientos de Autenticación (Legalización de las firmas precedentes)

Yo, **KENNETH PETER BYASS**, Notario Público, que ejerce en 80/81 Wood Gate, Loughborough en el Condado de Leicestershire, Inglaterra, en virtud del presente certifico que el documento anexo en cumplimiento con la ley Inglesa ha sido firmado por MOYA CAFFREY, RHONAN FORD y AUSTEN PIMM, quienes se identificaron a si mismos ante mi de conformidad.

EN FE DE LO CUAL, firmo y adhiero el sello de la oficina este 21 de junio del año dos mil cinco.

(firma ilegible
Notario Público

[Hay un sello lacrado]

APOSTILLA

(Convención de La Haye del 5 de Octobre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado por **Kenneth Peter Byass**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **05 de julio del 2005**
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G745447**
9. Timbre/Sello
   Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
    Z. Ahmed

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

137247
Martha Arainegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 1 48

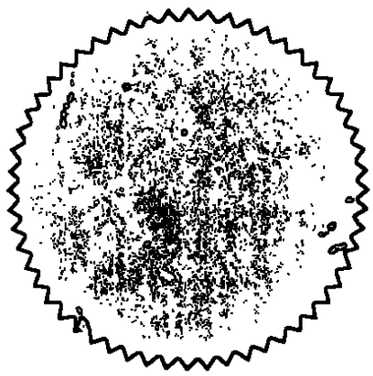
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

103

I, KENNETH PETER BYASS, Notary Public, practising at 80/81 Wood Gate, Loughborough in the County of Leicestershire, England, hereby certify that the annexed document has in accordance with English law been signed By MOYA CAFFREY, RHONAN FORD and AUSTEN PIMM the having identified themselves to me to my satisfaction

IN TESTIMONY whereof I have hereunto set my hand and seal of office this 21st day of June Two thousand and five

.....
Notary Public



Res 16399A

104

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Peter Byass**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **05 July 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G745447**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **Z. Ahmed**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

100981 CO

105

ASSIGNMENT

The undersigned,

Moya CAFFREY
Rhonan FORD
Austen PIMM

domiciled in

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, United Kingdom
(same address for all inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

ADAMANTANE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Moya Caffrey
.....
Moya CAFFREY

.....
Austen PIMM

TRASPASO

abajo firmado

Moya CAFFREY
Rhonan FORD
Austen PIMM

domiciliado en

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH, Reino Unido
(la misma dirección para todos los inventores)

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

"Derivados de adamantano, procesos para su Reparación y composiciones farmacéuticas que los contiene

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leves de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

.....
Rhonan FORD

106

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] 39
- 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 [X] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Agosto 2/05

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio ~~109~~ 107

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA CAMACHO
Apoderado(a) y/o Representante
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:		
	Radicación No.	05 76011
	Solicitud Internacional	PCT/SE2004/000227
	Fecha límite inicio fase Nacional	21 – 09 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	972
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 23 SET 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia