

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 274 110**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**C07D 213/81** (2006.01)

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07D 213/75** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02783941 .4**

(86) Fecha de presentación : **12.11.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1448195**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2004**

(54) Título: **Derivados de N-adamantilmetilo e intermedios como composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación.**

(30) Prioridad: **16.11.2001 SE 0103836**

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.  
151 85 Södertälje, SE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2007**

(72) Inventor/es: **Alcaraz, Lilian;  
Johnson, Timothy y  
Stocks, Micheal**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2007**

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de N-adamantilmetilo e intermedios como composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación.

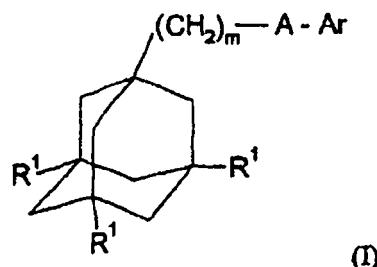
5 La presente invención se refiere a derivados de adamantano, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a un procedimiento para preparar las composiciones farmacéuticas, y a su uso en terapia.

10 El receptor P2X<sub>7</sub> (conocido previamente como receptor P2Z), que es un canal iónico con compuertas de ligandos, está presente en una diversidad de tipos de células, en gran parte en aquellas que se saben que están involucradas en el proceso inflamatorio/inmune, específicamente, macrófagos, mastocitos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X<sub>7</sub> por nucleótidos extracelulares, en particular trifosfato de adenosina, conduce a la liberación de interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y a la formación de células gigantes (macrófagos/microgliocitos), a la desgranulación (mastocitos) y proliferación (células T), a la apoptosis y al desprendimiento de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X<sub>7</sub> están localizados 15 también en las células presentadoras de antígeno (APC), en queratinocitos, en células acinares de la saliva (células de las parótidas), en hepatocitos y en células mesangiales de los riñones.

20 Sería deseable producir compuestos eficaces como antagonistas del receptor P2X<sub>7</sub> para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, inmunes o cardiovaseculares, en cuyas etiologías el receptor P2X<sub>7</sub> puede jugar un papel.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona por esta razón un compuesto de fórmula

25



30

35

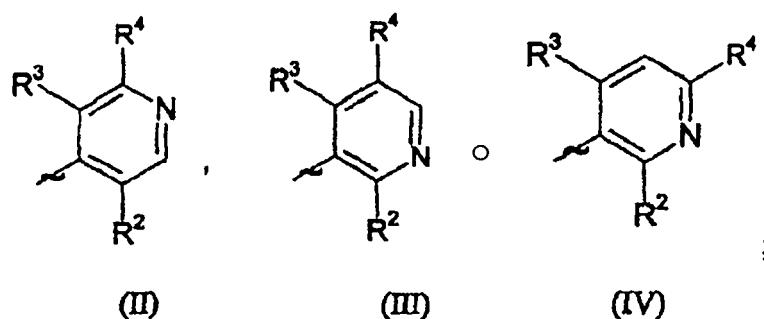
en la que m representa 1, 2 ó 3, preferentemente 1 ó 2;

40 cada R<sup>1</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), preferentemente un átomo de hidrógeno;

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

45 Ar representa un grupo

50

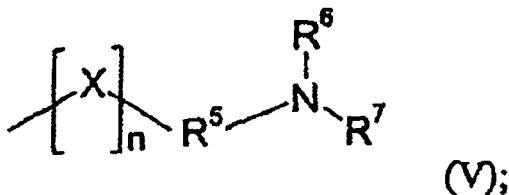


55

60

uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, (iii) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R<sup>4</sup> representa un grupo



15 X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo >N-R<sup>8</sup>;

n es 0 ó 1;

20 R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y (di)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino (él mismo opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

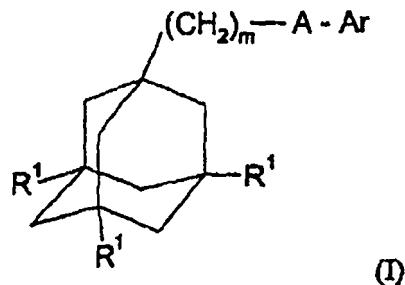
30 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35 con las condiciones de que:

- (a) cuando n sea 0, entonces A sea NHC(O), y
- (b) cuando n sea 1, X represente oxígeno y A sea C(O)NH, entonces R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o no representen ambos simultáneamente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, o, cuando uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no represente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido; y
- (c) cuando n es 1, X sea oxígeno, azufre o >NH, y A sea NHC(O), entonces R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o no representen ambos simultáneamente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, o, cuando uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no represente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

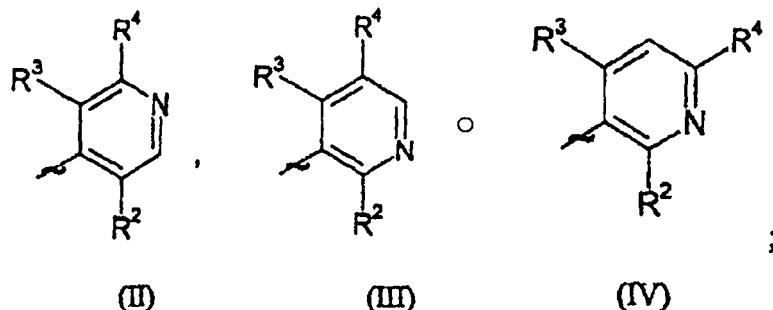
45 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula



60 en la que m representa 1, 2 ó 3, preferentemente 1 ó 2; cada R<sup>1</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), preferentemente un átomo de hidrógeno;

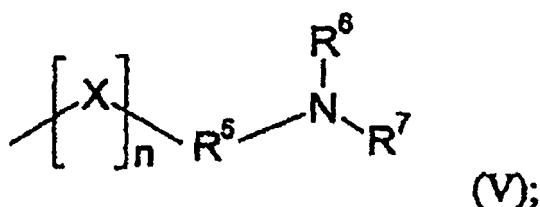
65 A representa C(O)NH o, preferentemente, NHC(O);

Ar representa un grupo



uno de  $R^2$  y  $R^3$  representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , (iii) alcoxi  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxi  $C_3$ - $C_8$ , y el otro de  $R^2$  y  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

$\mathbb{R}^4$  representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo  $>N-R^8$ ;

n es 0 ó 1;

$R^5$  representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

40  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_5$ , grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ;

con las condiciones de que:

- (d) cuando n sea 0, entonces A sea NHC(O), y
  - (e) cuando n sea 1, X represente oxígeno y A sea C(O)NH, entonces  $R^6$  y  $R^7$  no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o ambos no representen simultáneamente un alquilo  $C_1$ - $C_5$  no sustituido, o, cuando uno de  $R^6$  y  $R^7$  represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de  $R^6$  y  $R^7$  no represente un alquilo  $C_1$ - $C_5$  no sustituido, y
  - (f) cuando n sea 1, X sea oxígeno, azufre o  $>NH$ , y A sea NHC(O), entonces  $R^6$  y  $R^7$  no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o no representen ambos simultáneamente un alquilo  $C_1$ - $C_5$  no sustituido, o, cuando uno de  $R^6$  y  $R^7$  represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de  $R^6$  y  $R^7$  no represente un alquilo  $C_1$ - $C_5$  no sustituido o  $-CH_2CH_2OH$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

60 En el contexto de la presente memoria descriptiva, excepto que se indique de otro modo, un sustituyente alquílico, o un resto alquílico en un grupo sustituyente, puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos/restos alquílicos que contienen hasta 6 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Los grupos alquílicos en un grupo sustituyente di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino pueden ser iguales o diferentes. Además, se debería apreciar que, en la definición de R<sup>5</sup>, si el al menos un sustituyente opcional es un grupo hidroxilo o alcoxi, no estará unido a un átomo de carbono adyacente a -X- o a -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. De forma similar, en las definiciones de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, un resto hidroxilo o alcoxi no debería de estar unido a un átomo carbono que esté adyacente a un átomo de nitrógeno.

# ES 2 274 110 T3

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

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

5 Uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), nitrógeno, amino (-NH<sub>2</sub>), hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con al menos un (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) átomo(s) de halógeno tal como se define anteriormente, (ii) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), (iii) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con al menos un (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) átomo(s) de halógeno tal como se define anteriormente, y (iv) cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi); y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno tal como se define anteriormente.

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

15 En una realización de la invención, n es 0.

20 R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de dos o más de los mismos).

En una realización de la invención, R<sup>5</sup> representa -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-.

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente:

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y combinaciones de uno o más de cualquiera de los mismos), y (di) -alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, (él mismo opcionalmente sustituido con al menos, por ejemplo, uno o dos grupo(s) hidroxilo), o (iii) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos).

30 En una realización de la invención, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente:

35 (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de hidroxilo y (di)-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (él mismo opcionalmente sustituido con al menos un, por ejemplo uno o dos, grupo(s) hidroxilo), o (iii) cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un, por ejemplo uno o dos, grupo(s) hidroxilo.

40 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos).

45 55 En una realización de la invención, R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un, por ejemplo uno o dos, grupo(s) hidroxilo.

60 En otra realización de la invención, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos).

65 En otra realización de la invención, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido con al menos un, por ejemplo uno, dos o tres, grupo(s) hidroxilo, tal como -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(isopropilo)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

ES 2 274 110 T3

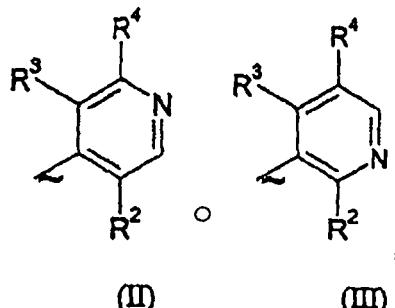
En una realización de la invención, se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en los que:

5 m representa 1;

cada R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

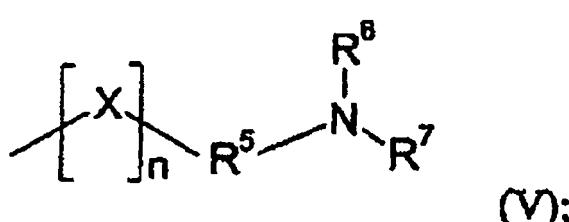
A representa NHC(O);

10 Ar representa un grupo



uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de halógeno, y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno;

30 R<sup>4</sup> representa un grupo



45 X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo >N-R<sup>8</sup>;

n es 0 ó 1;

50 R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y (di)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-amino (él mismo opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquilo C<sub>6</sub> (sustituido con al menos un grupo hidroxilo);

55 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>2</sub> sustituido con al menos un grupo hidroxilo; y

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

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

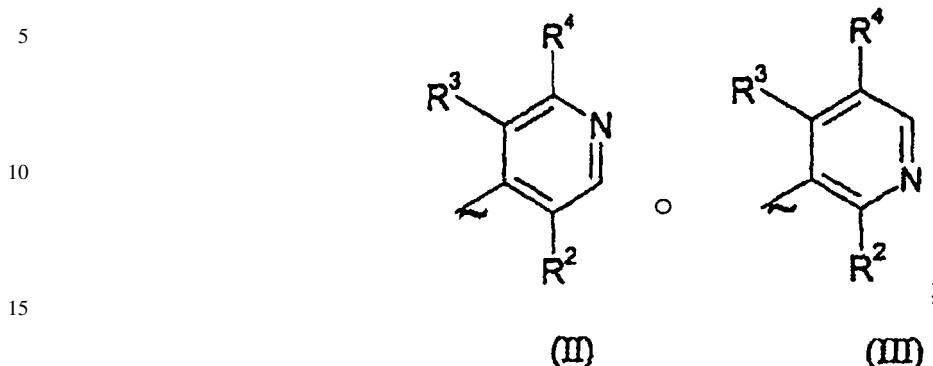
m representa 1;

cada R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

65 A representa NHC(O);

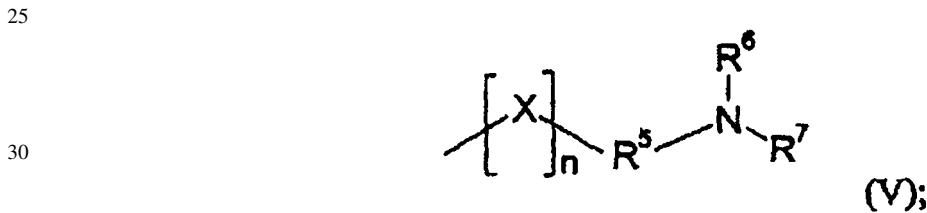
ES 2 274 110 T3

Ar representa un grupo



<sup>20</sup> 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;

R<sup>4</sup> representa un grupo



35 X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo  $>N-R^8$ ;

n es 0 ó 1;

$R^5$  representa un grupo  $C_2$ - $C_3$  opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

45 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>2</sub> sustituido con al menos un grupo hidroxilo; y sometidos a las condiciones (d), (e) y (f) mencionadas anteriormente.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

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

## Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-[3-hidroxipropil]aminolpropil]-isonicotinamida

*N*-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-{3-[*(3*-hidroxipropil)amino]propil}nicotinamida

*N*-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino{propil)nicotinamida

*N*-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-{[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletilamino]propil}nicotinamida

Hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-aminopropil)-5-cicloisonicotinamida

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

Hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[(2-[*(3*-hidroxipropi)amino]etil)thio]isonicotinamida

## Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletilamino]propil)-isonicotinamida

# ES 2 274 110 T3

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

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

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

10 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-[(2-hidroxietil)amino]etil)-amino)isonicotinamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(2-[(2-hidroxietil)amino]etil)amino)propil]-isonicotinamida,

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

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

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

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

Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino)propil)isonicotinamida,

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

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

Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2-metilamino)etil]amino)metil)isonicotinamida,

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

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

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

*N*-(1-Adamantilmetil)-5-bromo-2-{[(2*S*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi}isonicotinamida,

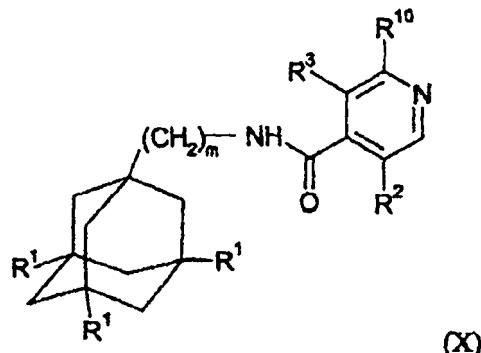
Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-[bis(3-hidroxipropil)amino]propil)amino)-3-cloroisonicotinamida,

60 y todas las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de uno cualquiera de los mismos.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, que comprende:

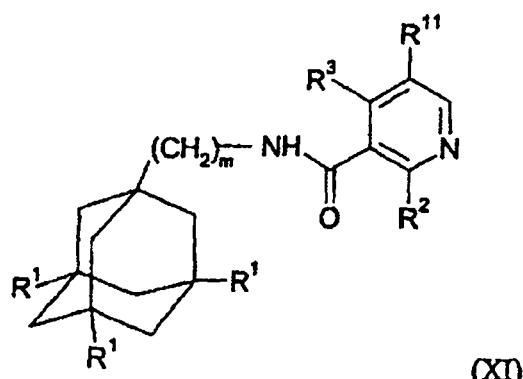
ES 2 274 110 T3

- 5 (i) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa CH<sub>2</sub>, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



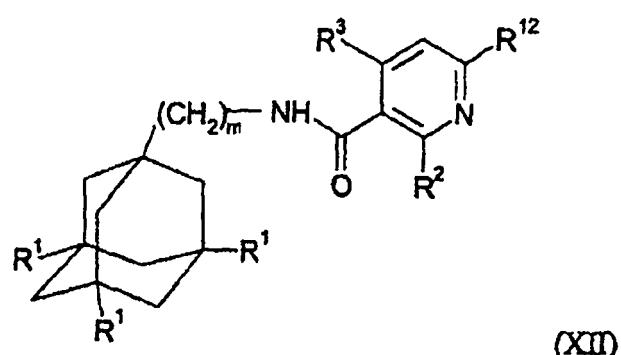
en la que R<sup>10</sup> representa -C(O)H o -CH<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, L<sup>1</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, para-toluenosulfonato o metanosulfonato), y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I), o

un compuesto de la fórmula



en la que R<sup>11</sup> representa -C(O)H o -CH<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, L<sup>2</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, para-toluenosulfonato o metanosulfonato), y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I), o

un compuesto de la fórmula



en la que R<sup>12</sup> representa -C(O)H o -CH<sub>2</sub>L<sup>3</sup>, L<sup>3</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, para-toluenosulfonato o metanosulfonato), y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I),

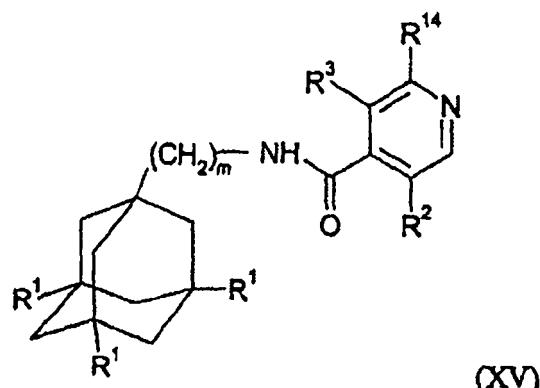
con un compuesto de la fórmula (XIII), HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en la fórmula (I), en condiciones de aminación reductora cuando R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> representan -C(O)H, o en presencia de una base adecuada cuando R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> representan -CH<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>L<sup>2</sup> o -CH<sub>2</sub>L<sup>3</sup>; o

- (ii) cuando n es 0, R<sup>5</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son ambos hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X), tal como se define en (i) aquí arriba, en la que R<sup>10</sup> representa -CH<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, o un compuesto de la fórmula (XI), tal como se define en (i) aquí arriba, en la que R<sup>11</sup> representa -CH<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, o un compuesto de la fórmula

ES 2 274 110 T3

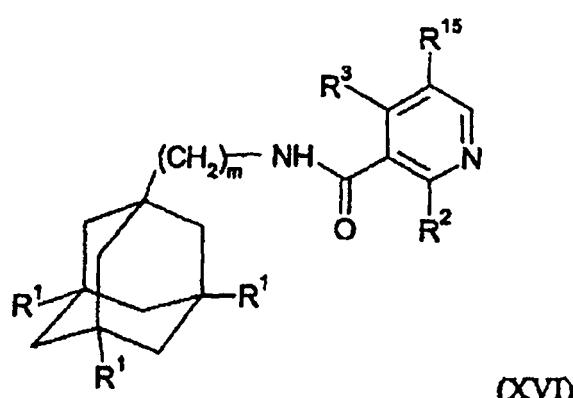
(XII), tal como se define en (i) aquí arriba, en la que  $R^{12}$  representa  $-CH_2L^3$ , con un cianuro de metal alcalino, seguido de una reacción de hidrogenación; o

- 5 (iii) cuando  $n$  es 0,  $R^5$  es  $(CH_2)_2$ , y al menos uno de  $R^6$  y  $R^7$  es distinto de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto como se preparó en (ii) aquí arriba, con al menos un compuesto de la fórmula (XIV),  $R^{13}C(O)H$ , en la que  $R^{13}$  representa un alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$  tal como se define para  $R^6$  y  $R^7$  en la fórmula (I), en condiciones de aminación reductora; o
- 10 (iv) cuando  $n$  es 0 y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_3-C_5$  opcionalmente sustituido tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



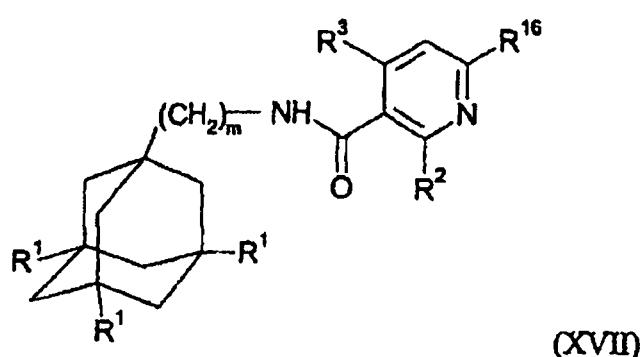
30 en la que  $R^{14}$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o trifluorometanosulfonato), y  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), o

35 un compuesto de la fórmula



50 en la que  $R^{15}$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o trifluorometanosulfonato), y  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), o

55 un compuesto de la fórmula



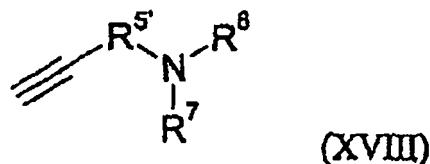
ES 2 274 110 T3

en la que  $R^{16}$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o trifluorometanosulfonato), y  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I),

con un compuesto de la fórmula

5

10



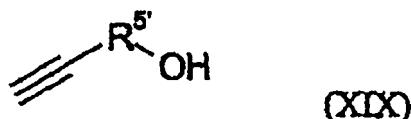
15

en la que  $R^{5'}$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  opcionalmente sustituido tal como se define para  $R^5$  en la fórmula (I), y  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la fórmula (I), seguido de una reacción de hidrogenación; o

20

- (v) cuando  $n$  es 0 y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_3$ - $C_5$  opcionalmente sustituido tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se define en (iv) aquí arriba, con un compuesto de la fórmula

25



30

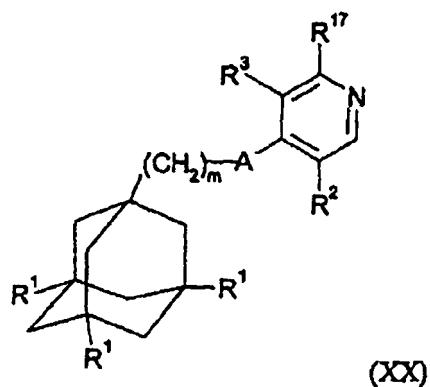
en la que  $R^{5'}$ , es como se define en la fórmula (XVIII) en (iv) aquí arriba, seguido de una reacción de hidrogenación y después una reacción de oxidación, y después seguido de la reacción con un compuesto de la fórmula (XIII) como se define en (i) aquí arriba, en condiciones de aminación reductora; o

35

- (vi) cuando  $n$  es 1 y  $X$  es oxígeno o  $>N-R^8$ , hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

40

45



50

55

en la que  $R^{17}$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o trifluorometanosulfonato), y  $m$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), o

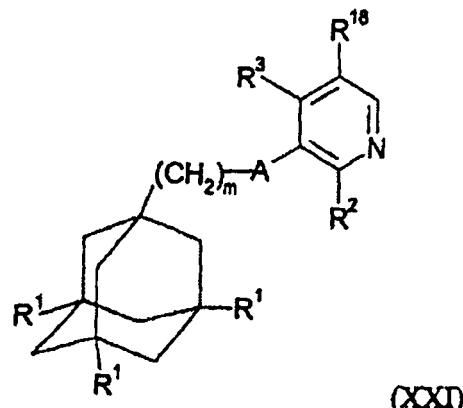
60

65

ES 2 274 110 T3

un compuesto de la fórmula

5



10

15

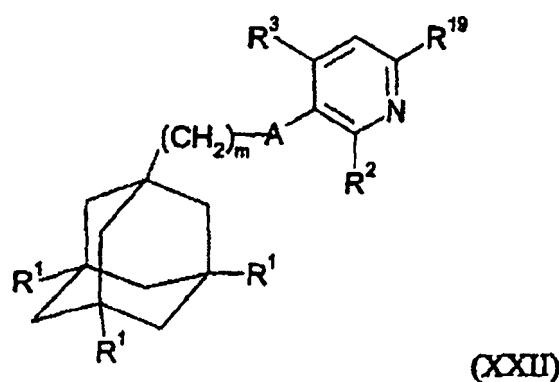
20

en la que  $R^{18}$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o trifluorometanosulfonato), y  $m$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), o

25

un compuesto de la fórmula

30



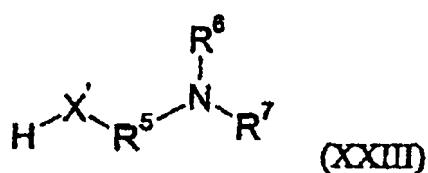
35

40

45

en la que  $R^{19}$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o trifluorometanosulfonato), y  $m$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

50



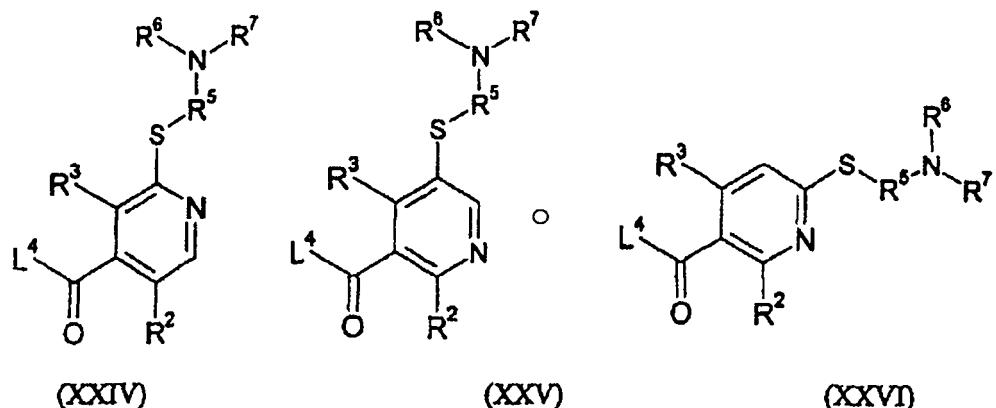
55

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

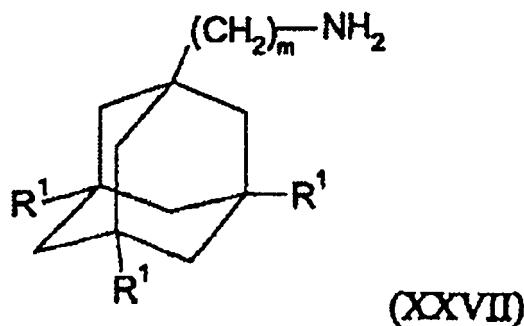
60

65

(vii) cuando A es  $\text{NHC(O)}$ , n es 1 y X es azufre, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

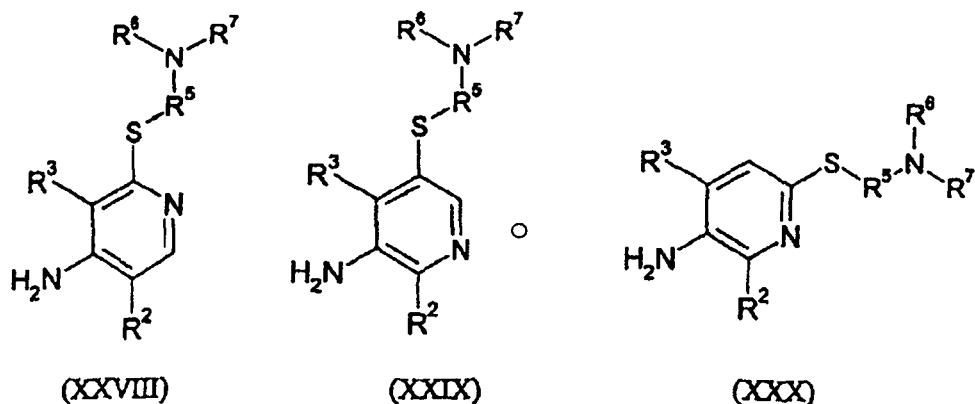


en las que, en cada una de las fórmulas (XXIV), (XXV) y (XXVI),  $L^4$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o hidroxilo), y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

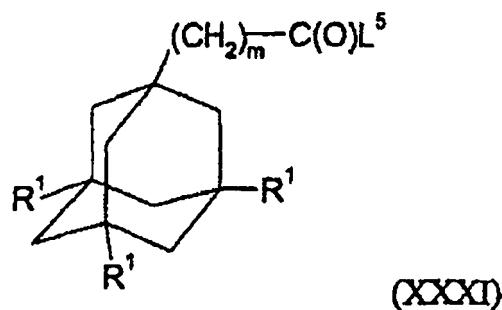


en la que  $m$  y  $R^1$  son como se definen en la fórmula (I); o

(viii) cuando A es  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ , n es 1 y X es azufre, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

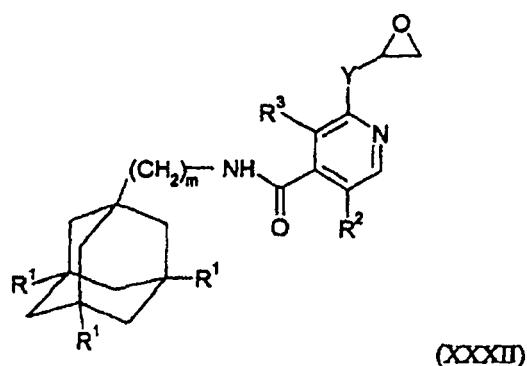


en las que, en cada una de las fórmulas (XXVIII), (XXIX) y (XXX),  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

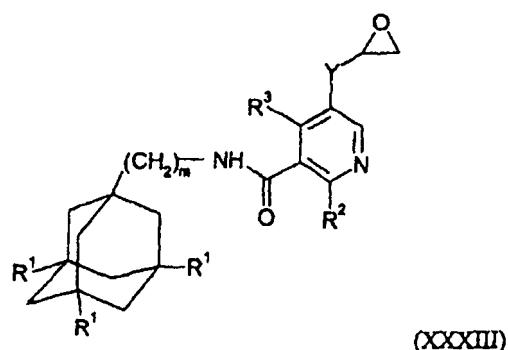


en la que  $L^5$  representa un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o hidroxilo), y  $m$  y  $R^1$  son como se definen en la fórmula (I); o

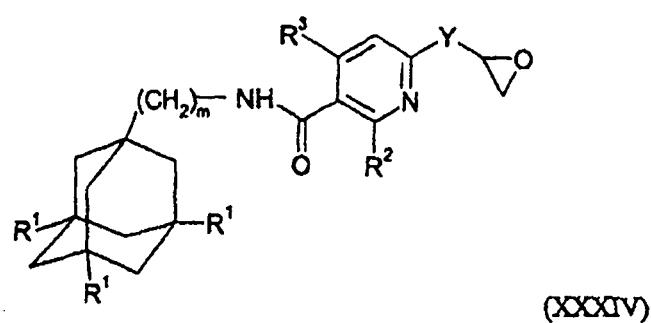
- 20
- (ix) cuando  $n$  es 0 y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_2-C_5$  sustituido tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



o un compuesto de la fórmula



o un compuesto de la fórmula

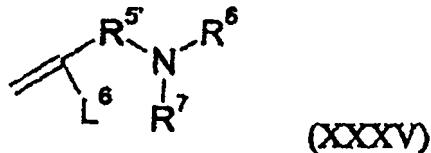


en la que, en cada una de las fórmulas (XXXII), (XXXIII) y (XXXIV),  $Y$  representa un enlace o alquilo  $C_1-C_3$ , y  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen en la fórmula (I),

# ES 2 274 110 T3

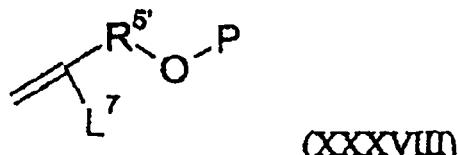
con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) aquí arriba, y opcionalmente después hacer reaccionar con un agente alquilante C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o con un agente halogenante; o

- 5 (x) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se define en (iv) aquí arriba, con compuesto pretratado de la fórmula



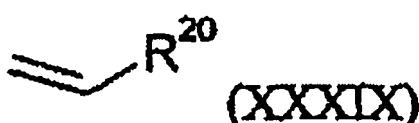
15 en la que L<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>5'</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido tal como se define para R<sup>5</sup> en la fórmula (I), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en la fórmula (I), en la que el compuesto de la fórmula (XXXV) se trata previamente con un agente hidroborante; o

- 20 (xi) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se definen en (iv) aquí arriba, en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, con un compuesto tratado previamente de la fórmula



35 en la que L<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>5'</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido tal como se define para R<sup>5</sup> en la fórmula (I), y P es un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butildimetsilsililo, en la que el compuesto de la fórmula (XXXVIII) se trata previamente con un agente hidroborante, seguido de la eliminación del grupo protector, P, en una reacción de desprotección, seguido después de una reacción de oxidación y después de una reacción con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) más arriba, en condiciones de aminación reductora; o

- 40 (xii) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se definen en (iv) aquí arriba, con un compuesto de la fórmula



50 en la que R<sup>20</sup> representa un grupo saliente apropiado, tal como trialquilestaho, dialquilboro o zinc, en presencia de un catalizador adecuado, tal como diclorobis (trifenilfosfina)paladio, seguido de una reacción con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) aquí arriba; o

- 55 (xiii) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> es CH<sub>2</sub>, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se define en (iv) aquí arriba, con un compuesto de la fórmula (XXXIX), tal como se define en (xii) aquí arriba, seguido de una reacción de oxidación y seguido después de reacción con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) aquí arriba, en condiciones de aminación reductora;

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

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

65 En (i) más arriba, la aminación reductora se llevó a cabo convenientemente en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, y en un disolvente polar, tal como metanol, etanol o diclorometano, ya sea sólo o en combinación con ácido acético.

La base mencionada en (i) es convenientemente carbonato de potasio, y la reacción que la emplea se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como etanol o dimetiformamida.

5 En el procedimiento (ii), el cianuro de metal alcalino usado puede ser cianuro de sodio o de potasio. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo convenientemente usando gas hidrógeno y un catalizador de la hidrogenación, tal como níquel Raney.

10 En el procedimiento (iii), las condiciones de aminación reductora pueden ser las mismas como las descritas para (i) anterior.

15 En el procedimiento (iv), la reacción con el compuesto acetilénico de fórmula (XVIII), se puede llevar a cabo en presencia de dicloruro de bistrifenilfosfinapaladio (0) catalítico, yoduro de cobre (I) y una base (por ejemplo, trietilamina), y en un disolvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente (20°C). La reacción de hidrogenación subsiguiente puede usar gas hidrógeno con un catalizador tal como rodio al 5% sobre carbón, en un disolvente, por ejemplo acetato de etilo o etanol, y a una presión de 3 bares.

20 En el procedimiento (v), la reacción con el compuesto acetilénico de fórmula (XIX), y después la reacción de hidrogenación, se pueden llevar a cabo mediante procedimientos análogos a los descritos en el párrafo previo para el procedimiento (iv). La reacción de oxidación se puede llevar a cabo usando agentes oxidantes estándares (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin, o dicromato de piridinio), en un disolvente tal como diclorometano. La reacción con el compuesto de fórmula (XIII) se lleva a cabo en condiciones de aminación reductora, por ejemplo en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro, triacetoxiborohidruro o borohidruro de sodio, y en un disolvente polar tal como metanol, etanol o diclorometano, ya sea solo o en combinación con ácido acético.

25 25 El procedimiento (vi) se puede realizar en un disolvente tal como dimetilformamida o *N*-metil-2-pirrolidinona, usando una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o hidruro de sodio, y a temperatura elevada, por ejemplo ≥ 30°C, más particularmente a una temperatura en el intervalo de 30 hasta 150°C, especialmente 100 hasta 150°C. Se encontró que era muy eficaz una temperatura de alrededor de 120°C.

30 30 Los procedimientos (vii) y (viii) se llevan a cabo convenientemente en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida, y en presencia de carbonildiimidazol o de un agente de acoplamiento tal como diciclohexilcarbonildiimida.

35 35 En el procedimiento (ix), la reacción con el compuesto de fórmula (XIII) se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente tal como *N*-metil-2-pirrolidinona, usando una base tal como carbonato de potasio a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0°C o 20°C hasta 100°C.

40 40 La reacción subsiguiente del alcohol formado con un agente alquilante C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, un haluro de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se puede llevar a cabo en el mismo disolvente y en presencia de una base tal como hidruro de sodio. Como alternativa, la reacción subsiguiente del alcohol formado con un agente halogenante (por ejemplo, *N*-bromosuccinimida o *N*-clorosuccinimida con trifenilfosfina) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

45 45 En el procedimiento (x), el compuesto de fórmula (XXXV) se pretrató mediante reacción con un reactivo hidroborante (tal como 9-borabiciclo[3.3.1]nonano o catecolborano), en un disolvente (tal como éter dietílico o tetrahidrofurano), a una temperatura en el intervalo desde 0°C hasta 80°C (en particular, desde 60°C hasta 70°C) durante alrededor de 2 hasta 3 horas, enfriando entonces la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y añadiendo una disolución de una base (tal como hidróxido de sodio en agua, o ortofosfato tripotásico en agua) seguido de una disolución del compuesto de fórmula (XV), (XVI) o (XVII) en un disolvente (tal como dimetilformamida) y un catalizador de paladio (tal como el aducto de dicloro [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paladio (II)-diclorometano). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura en el intervalo de 25°C hasta 90°C (particularmente, desde 60°C hasta 70°C), durante alrededor de 2 hasta 24 horas, para producir los compuestos deseados de fórmula (I).

50 50 En el procedimiento (xi), la reacción con el compuesto vinílico de fórmula (XXXVIII) se puede llevar a cabo mediante procedimientos análogos a los esquematizados en el párrafo para el procedimiento (x). Con un grupo protector adecuado, tal como *terc*-butildimetilsililo, la desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones estándares (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico), en un disolvente tal como tetrahidrofurano o agua. Las reacciones subsiguientes de oxidación y de aminación reductora se pueden llevar a cabo en procedimientos análogos a los esquematizados en el párrafo para el procedimiento (v).

55 60 En el procedimiento (xii), la reacción con el compuesto vinílico de fórmula (XXXIX) se puede llevar a cabo en presencia de diclorobis(trifenilfosfina)paladio catalítico, en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura elevada tal como 70°C. La reacción de adición subsiguiente se puede llevar a cabo en condiciones ácidas o básicas, por ejemplo en ácido acético, en un disolvente tal como metanol o *isopropanol*, a una temperatura elevada tal como 100°C.

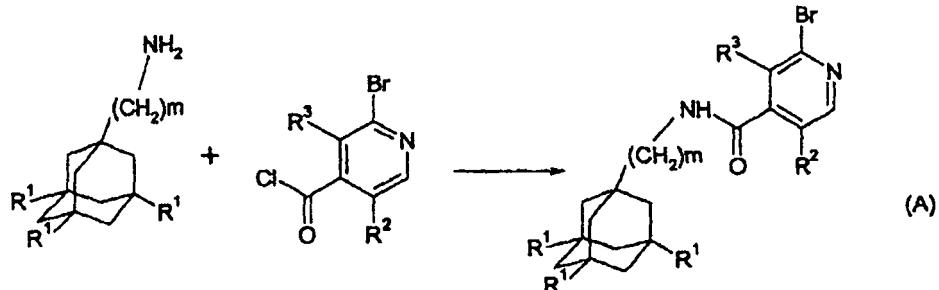
65 65 En el procedimiento (xiii), la reacción con el compuesto vinílico de fórmula (XXXIX) se puede realizar mediante procedimientos análogos a los esquematizados en el párrafo para el procedimiento (xii). La oxidación subsiguiente se puede realizar en condiciones estándares, tal como mediante la reacción con ozono, seguido del tratamiento con sulfuro

de dimetilo o trifenilfosfina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o mediante tratamiento con tetróxido de osmio y peryodato de sodio en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y agua. El aldehído resultante se puede derivatizar mediante una reacción de aminación reductora, la cual se puede llevar a cabo en un procedimiento análogo al esquematizado en el párrafo para el procedimiento (v).

5

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

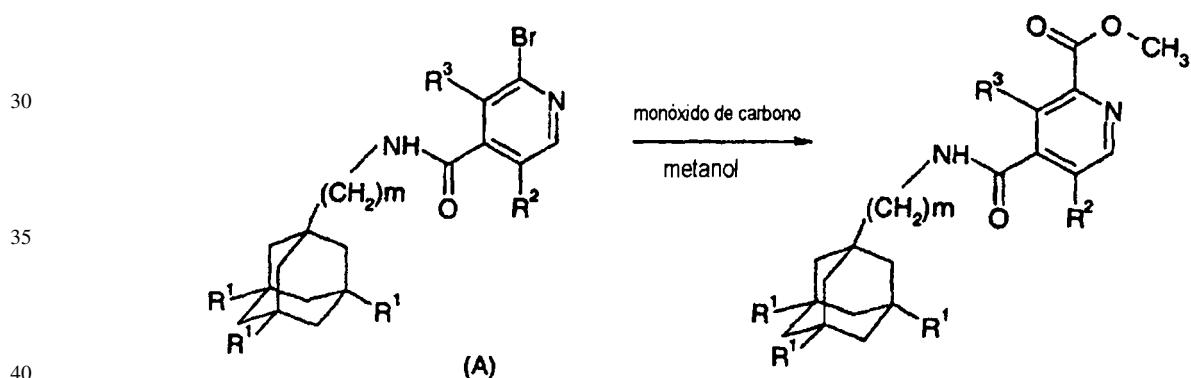
10



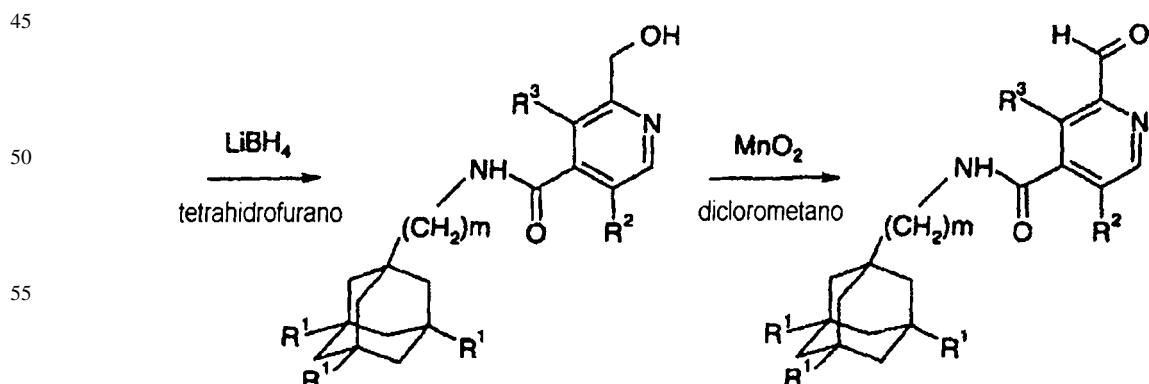
20

(A) se hace reaccionar entonces adicionalmente según lo siguiente.

25



45



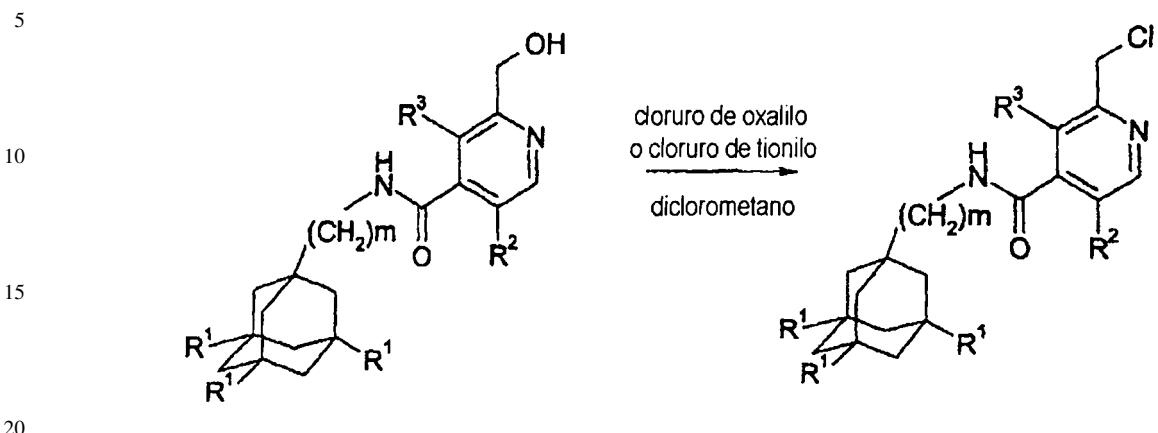
60

Los compuestos de las fórmulas (XI) y (XII), en las que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan  $-C(O)H$ , se pueden preparar de manera similar a los compuestos de la fórmula (X).

65

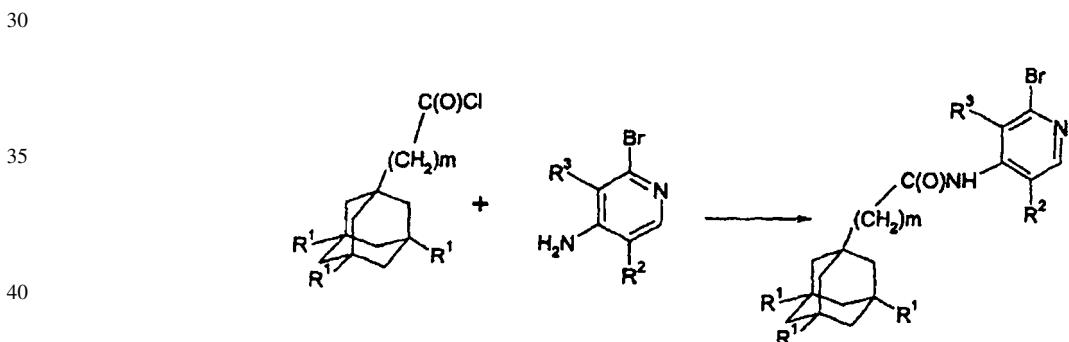
ES 2 274 110 T3

Los compuestos de la fórmula (X), en la que  $R^{10}$  representa  $-CH_2L^1$ , y  $L^1$  representa, por ejemplo, un átomo de cloro, se pueden preparar como se muestra más abajo:



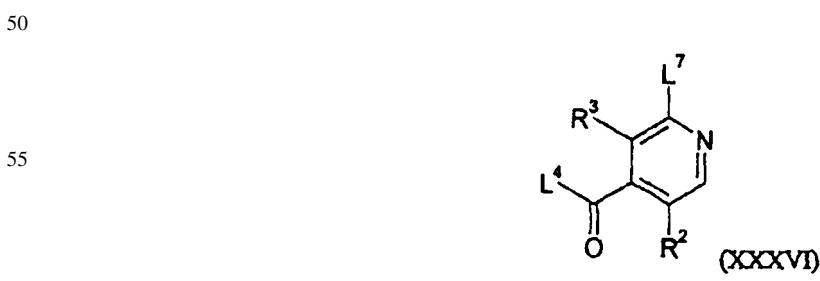
Se apreciará que los compuestos de las fórmulas (XI) y (XII), en las que  $R^{11}$  representa  $-CH_2L^2$ , y  $R^{12}$  representa  $-CH_2L^3$ , se pueden preparar de manera análoga.

25 Los compuestos de las fórmulas (XV), (XVI) y (XVII) se pueden preparar tal como se describe para el compuesto (A) aquí arriba. De modo parecido, los compuestos de las fórmulas (XX), (XXI) y (XXII), en las que A es  $NHC(O)$ , se pueden preparar tal como se describe para el compuesto (A) aquí arriba. Los compuestos de la fórmula (XX), en la que A es  $C(O)NH$ , se pueden preparar de la siguiente manera:

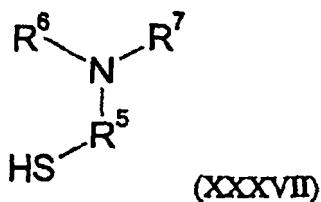


45 Los compuestos de las fórmulas (XXI) y (XXII), en las que A es  $C(O)NH$ , se pueden preparar mediante procedimientos análogo.

Los compuestos de la fórmula (XXIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



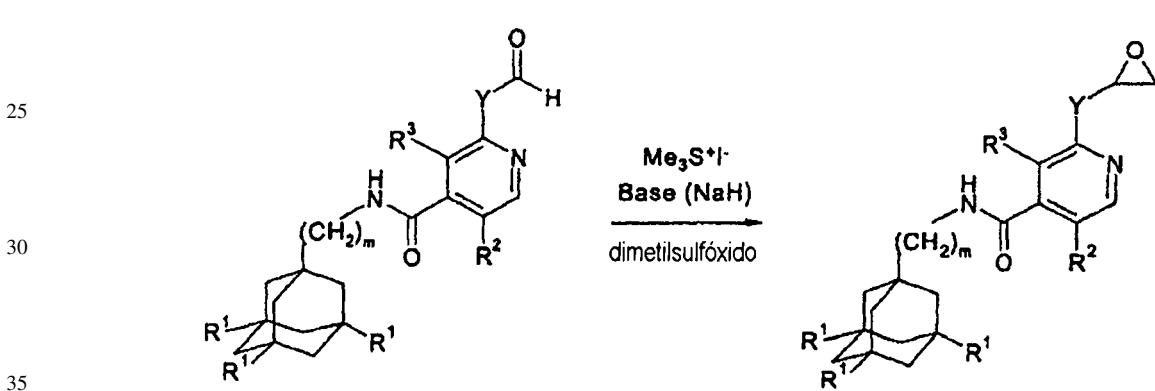
en la que  $L^7$  representa un grupo saliente apropiado, tal como un átomo de halógeno, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $L^4$  son como se definen en la fórmula (XXIV), con un tiol de la fórmula



10 en la que  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son como se definen en la fórmula (I), en un disolvente tal como dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidinona o etanol, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o hidruro de sodio, y a una temperatura elevada (por ejemplo, 120°C).

15 Los compuestos de las fórmulas (XXV), (XXVI), (XXVIII), (XXIX) y (XXX) se pueden preparar de manera similar a los compuestos de la fórmula (XXIV).

20 Los compuestos de la fórmula (XXXII) (y, por analogía, los compuestos de las fórmulas (XXXIII) y (XXXIV)) se pueden preparar mediante la siguiente ruta:



Los compuestos de las fórmulas (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXIII), (XXVII), (XXXI), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII) y (XXXIX) están comercialmente disponibles, son bien conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas.

50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos estándares. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en los que uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representa un átomo de halógeno, se pueden convertir en un compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , haciendo reaccionar un reactivo de Grignard alquílico (por ejemplo, bromuro de metilmagnesio) en presencia de un catalizador tal como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]-dicloroníquel (II), en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

55 Se apreciará por los expertos en la técnica que, en los procedimientos de la presente invención, puede ser necesario proteger, mediante grupos protectores, ciertos grupos funcionales tales como los grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o en los compuestos intermedios. De este modo, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en diversas etapas, la adición y eliminación de uno o más grupos protectores.

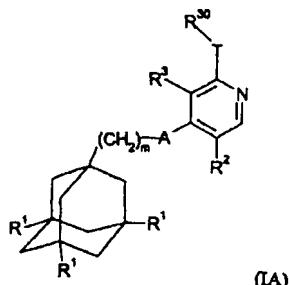
60 La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Síntesis", 2<sup>a</sup> edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

65 Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácidos, tal como una sal de hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, o una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son susceptibles de existir en formas estereoisómeras. Se comprenderá que la invención abarca la totalidad de los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluyendo los racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos forman también un aspecto de la presente invención.

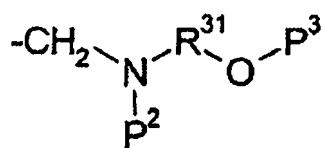
# ES 2 274 110 T3

La presente invención también proporciona nuevos intermedios, en particular intermedios de la fórmula



15 en la que T representa  $-C\equiv C-$  o  $-CH_2CH_2-$ ;

R<sup>30</sup> representa  $-CHO$ ,  $-CH_2OP^1$ , o un grupo de fórmula



P<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector adecuado (por ejemplo *t*-butildimetsilsililo);

30 P<sup>2</sup> representa un grupo protector adecuado (por ejemplo, carbamato de *t*-butilo);

P<sup>3</sup> representa un grupo protector adecuado (por ejemplo, *t*-butildimetsilsililo o tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo);

35 R<sup>31</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y m, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I).

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

40 m representa 1;

A representa NHC(O);

45 cada R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno; y

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.

50 Los compuestos de la presente invención son ventajosos en el sentido de que poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, están indicados como productos farmacéuticos para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipersensibilidad de las vías aéreas, choque séptico, glomerulonefritis, enfermedad de colon irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ateroesclerosis, crecimiento y metástasis de células tumorales, leucemia mieloblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, lesiones causadas por quemaduras, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, venas varicosas, sarcoidosis, rinitis, dolor agudo y crónico, esclerosis múltiple, mieloma, pérdida ósea asociada con cáncer y enfermedades inflamatorias y degenerativas del ojo, tales como escleritis, epiescleritis, uveitis, síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis, escleroqueratitis, neuritis óptica, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, retinopatía inducida por antimialáricos.

55 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define anteriormente, para uso en terapia.

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

65 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye también "profilaxis", a no ser que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de conformidad con ello.

# ES 2 274 110 T3

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para efectuar la inmunosupresión (por ejemplo, en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de colon irritable, ateroesclerosis, o psoriasis), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define anteriormente, a un paciente.

5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en la fabricación de un medicamento para tratar una obstructiva de las vías respiratorias (por ejemplo, asma o COPD), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define anteriormente, a un paciente.

10 Para los usos terapéuticos arriba mencionados, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad o afección de que se trate. La dosis diaria del compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) puede estar comprendida en el intervalo de 0,001 mg/kg a 30 mg/kg.

15 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos se pueden utilizar en sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, de ingrediente activo, y, de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,90% en peso, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

25 Así pues, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

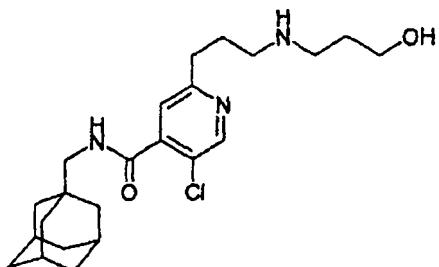
30 La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La composición farmacéutica de la invención se puede administrar tópicamente (por ejemplo, al pulmón y/o a las vías respiratorias, o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en forma de supositorios, o por vía transdérmica.

40 45 La presente invención se explicará a continuación adicionalmente haciendo referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes. En los ejemplos, los espectros de masas se midieron en un espectrómetro Varian Unity, a una frecuencia protónica de 300 ó 400 MHz. Los espectros de MS se midieron en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D, o en un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones mediante HPLC preparativa se realizaron usando una columna Waters Symmetry® o Xterra®, usando como eluyente ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%: acetonitrilo, o amoniaco acuoso al 0,1%: acetonitrilo.

## 45 Ejemplo 1

### N-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-[(3-hidroxipropil)-amino]propil]isonicotinamida



#### 60 (i) Ácido 2-bromo-5-cloro-isonicotínico

A una disolución agitada de diisopropilamina (16 ml) en tetrahidrofurano anhídrico (300 ml), a -5°C se añadió, gota a gota, una disolución de n-butil-litio en hexano (2,5 molar, 44 ml), y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos, y después se enfrió hasta -70°C. A la disolución enfriada se añadió una disolución de 2-bromo-5-cloropiridina (19,2 g) en tetrahidrofurano anhídrico (50 ml), manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de -65°C. La reacción se mantuvo a -70°C durante 15 minutos, y después se hizo pasar una corriente estacionaria de dióxido de carbono seco a través de la mezcla de reacción, durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se vertió en una mezcla de agua (300 ml) y disolución de hidróxido sódico acuoso (2 M, 30 ml). La

## ES 2 274 110 T3

mezcla se extrajo con éter (2 x 100 ml), y los extractos etéreos combinados se volvieron a extraer con disolución de hidróxido sódico (1 M, 2 x 100 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío, a 50°C, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (14,1 g).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (1H, s); 7,98 (1H, s)

P.f.: 246-247°C (desc.)

10 (ii) *N*-(1-Adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida

A una suspensión agitada de ácido 2-bromo-5-cloroisonicotínico (5,0 g) en diclorometano anhídrico (30 ml) se añadió dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (3,7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se evaporó hasta sequedad, destilando azeotrópicamente con tolueno. El residuo se suspendió en acetato de etilo (100 ml), y se enfrió hasta 5°C, momento en el cual se añadió gota a gota una disolución de 1-adamantilmetilamina (3,47 g) y trietilamina (7,0 ml) en acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, y después se vertió en agua, y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,05 g).

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (1H, s); 7,77 (1H, s); 6,24 (1H, t); 3,16 (2H, dd); 2,05-2,02 (3H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

P.f.: 153-155°C (desc.)

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

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

30 Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1(ii)) (0,96 g), alcohol propargílico (0,16 g), yoduro de cobre (I), dicloruro de bis-trifenilfosfinapaladio (0,035 g) y dietilamina (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (2 x 25 ml), y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexano (1:4 hasta 1:1) y después con acetato de etilo, para dar el compuesto del subtítulo (0,48 g) como un aceite.

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (1H, s); 7,69 (1H, s); 6,30 (1H, t); 4,52 (2H, d); 3,18 (2H, d); 2,05-2,02 (3H, m); 1,87 (1H, t); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

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

(iv) *N*-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxipropil)-isonicotinamida

45 Una suspensión agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxi-1-propinil)isonicotinamida (Ejemplo 1 (iii)) (0,48 g) y 5% de rodio sobre carbón (0,020 g) se agitó en una presión positiva (3 bar) de hidrógeno hasta que no se observó captación adicional. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del subtítulo (0,305 g) como un aceite.

50 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (1H, s); 7,50 (1H, s); 6,34 (1H, t); 3,69 (2H, dd); 3,18 (2H, d); 2,96 (2H, t); 2,62 (1H, t); 2,05-2,02 (5H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

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

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

55 A una disolución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxipropil)isonicotinamida (Ejemplo 1 (iv)) (0,30 g) en diclorometano seco (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,42 g), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en una mezcla de disolución saturada bicarbonato sódico que contiene tiosulfato de sodio (10% p/v, 20 ml), y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El aldehído bruto se disolvió en metanol (2 ml), y se añadió 3-aminopropan-1-ol (0,15 g) junto con ácido acético (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,424 g), y la reacción se agitó durante 20 horas, se concentró y el residuo se repartió entre disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron, y la fase orgánica se volvió a extraer con ácido clorhídrico 2 N (2 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron con disolución acuosa 5 M de hidróxido amónico, se extrajeron en acetato de etilo (2 x 25 ml), y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amoniaco anhídrico 0,7 N en metanol:diclorometano (1:4), para dar el compuesto del título (0,116 g) como un sólido blanco.

# ES 2 274 110 T3

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (1H, s); 7,34 (1H, s); 6,97 (1H, t); 3,74 (2H, t); 3,15 (2H, d); 2,87-2,81 (4H, m); 2,66 (2H, t); 2,05-1,96 (5H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (5H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

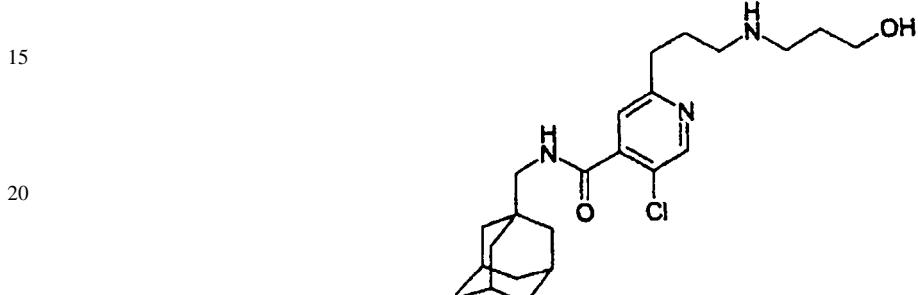
MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1)

5

P.f.: 84-85°C

## Ejemplo 2

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



## Ruta Preparativa 1

30 (i) *N-(1-Adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida*

35 A una disolución agitada de diisopropilamina (2,1 ml), en tetrahidrofurano anhídrico (15 ml) a -5°C, se añadió, gota a gota, una disolución de n-butil-litio en hexano (2,5 molar, 4,8 ml), y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos, y después se dejó enfriar hasta -70°C. A la disolución enfriada se añadió una disolución de 2-bromo-5-cloropiridina (2,39 g) en tetrahidrofurano anhídrico (10 ml), manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de -65°C. La reacción se mantuvo a -70°C durante 15 minutos, y después se añadió gota a gota (precaución: exotermia) una disolución de isocianato de 1-adamantilmetilo (1,91 g) en tetrahidrofurano anhídrico (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se vertió en una disolución de ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexano (1:9 a 1:4 hasta 1:1), para dar el compuesto del subtítulo (2,70 g) como un sólido blanco.

40 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (1H, s); 7,98 (1H, s); 6,21 (1H, t); 3,16 (2H, d); 2,05-2,02 (3H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

45

P.f.: 193-194°C

(ii) *Prop-2-inil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-carbamato de terc-butilo*

50 Una disolución de prop-2-inilcarbamato de terc-butilo (1,2 g) en *N,N*-dimetilformamida anhídrica (5 ml) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,245 g) de una sola vez. Después de que cesó la evolución de hidrógeno, se añadió 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,36 g). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 48 horas, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo (1,61 g) como un aceite incoloro.

55

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,60 (2H, m); 4,05 (2H, ancho); 3,90-3,70 (4H, m); 3,60-3,41 (7H, m); 2,22-2,09 (3H, m); 1,91-1,82 (4H, m); 1,47 (9H, s).

60 (iii) *3-(4-[(1-Adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloro-piridin-2-il)prop-2-inil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-propil]-carbamato de terc-butilo*

65 Una suspensión de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 2(i)) (0,43 g) y prop-2-inil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 2(ii)) (0,60 g), en acetonitrilo anhídrico (6 ml) y trietilamina (6 ml), se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y después se añadieron yoduro de cobre (I) (0,004 g) y dicloruro de *bis*-trifenilfosfinapaladio (0,014 g). La mezcla se agitó en nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con iso-hexano:acetato de etilo (19:1 hasta 7:3), para dar el compuesto del subtítulo (0,39 g) como una goma amarilla.

## ES 2 274 110 T3

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,25 (1H, ancho); 4,57 (1H, t); 4,33 (2H, ancho); 3,9-3,77 (2H, m); 3,5-3,41 (4H, m); 3,18 (2H, d); 2,02 (3H, ancho); 1,92-1,85 (2H, t); 1,80-1,60 (7H, m); 1,58 (12H, s); 1,48 (9H, s). MS: APCI(+ve) 516/518

5 (iv) *3-(4-{{(1-Adamantilmetil)amino}carbonil}-5-cloro-piridin-2-il)propil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]-carbamato de terc-butilo*

Una suspensión agitada de 3-(4-{{(1-adamantil-metil)amino}carbonil}-5-cloropiridin-2-il)prop-2-inil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 2(iii)) (0,35 g) y 5% de rodio sobre carbón (0,020 g) 10 se agitó en una presión positiva (2 bar) de hidrógeno hasta que no se observó ninguna captación adicional. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetona (19:1 hasta 9:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,24 g) como una goma incolora.

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (1H, s); 7,44 (1H, s); 6,42 (1H, ancho); 4,54 (1H, t); 3,83 (1H, t de d); 3,73 (1H, m); 3,50 (1H, m); 3,38 (1H, m); 3,25 (4H, t); 3,19 (2H, d); 2,78 (2H, t); 2,01-1,9 (5H, m); 1,80 (2H, t); 1,78-1,62 (4H, d de d); 1,60 (10H, d); 1,44 (9H, s).

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

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

Se disolvió 3-(4-{{(1-adamantilmetil)amino}carbonil}-5-cloropiridin-2-il)propil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-propil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 2(iv)) (0,24 g) en una mezcla de metanol (10 ml) y disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (10 ml); la disolución se dejó reposar durante 0,5 horas. La mezcla se concentró, y el residuo 25 se diluyó con disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (25 ml). La mezcla se extrajo en diclorometano (3 x 25 ml), y los extractos combinados se concentraron. El residuo se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se dejó reposar durante 0,5 horas. La disolución se concentró, y el residuo se suspendió en disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (25 ml), se extrajo en diclorometano (3 x 25 ml), y los extractos combinados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 30 diclorometano:metanol:amoníaco acuoso 0,88 (89:10:1). El material aislado se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se concentró; el sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (0,115 g) como un sólido incoloro.

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,78 (2H, ancho); 8,60 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,36 (1H, s); 3,46 (2H, t); 2,95-2,83 (8H, m); 2,08-1,99 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,81-1,74 (2H, t); 1,69-1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s).

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

P.f.: descompuesto a 210°C

40

### Ruta Preparativa 2

45 (vi) *[3-(4-{{(1-Adamantilmetil)amino}carbonil}-5-cloro-piridin-2-il)propil](3-{{[terc-butil(dimethyl)silil]oxi}-propil}carbamato de terc-butilo*

Una disolución de alil(3-{{[terc-butil(dimethyl)silil]oxi}propil}carbamato de *terc*-butilo (0,50 g) en 9-borabiciclo [3.3.1]nonano (6,0 ml de una disolución en tetrahidrofurano 0,5 M) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió fosfato de potasio (2 ml de una disolución 3 M en agua). La mezcla 50 se agitó durante 15 minutos, y se añadió una disolución de *N*-(1-adamantilmetil)-2,5-dicloro-isonicotinamida (0,50g) (preparada como se describe en el documento WO 01/94338) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,045 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml). La mezcla se calentó a 70°C en nitrógeno durante 4 horas, se diluyó con salmuera saturada (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 55 iso-hexano:acetato de etilo (9:1 hasta 4:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,46 g).

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

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

Se disolvió [3-(4-{{(1-adamantilmetil)amino}carbonil}-5-cloropiridin-2-il)propil](3-{{[terc-butil(dimethyl)silil]oxi}-propil}carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 2(vi)) (0,46 g) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se concentró; el sólido resultante se recristalizó en 1,4-dioxano/metanol, y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,24 g) como un polvo incoloro.

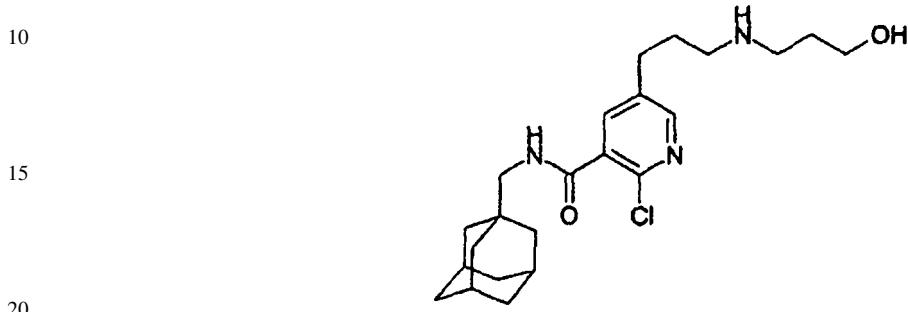
65

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,78 (2H, ancho); 8,60 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,36 (1H, s); 3,46 (2H, t); 2,95-2,83 (8H, m); 2,08-1,99 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,81-1,74 (2H, t); 1,69-1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s).

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

P.f.: descompuesto a 210°C

## 5 Ejemplo 3

*N-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-[3-hidroxipropil]amino)-propil}nicotinamida*(i) *N-(1-Adamantilmetil)-5-yodo-2-cloronicotinamida*

25 Se añadió ácido 2-hidroxi-5-yodo-nicotínico (2,65 g) a cloruro de tionilo (10 ml), seguido de *N,N*-dimetilformamida anhídria (1 gota), y la suspensión resultante se calentó hasta 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró, destilando azeotrópicamente con tolueno.

30 El residuo se disolvió en diclorometano seco (70 ml), se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una mezcla de 1-adamantilmetilamina (1,65 g) y trietilamina (2,81 ml) en diclorometano seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:diclorometano (1:9), para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (1H, d); 8,42 (1H, d); 6,50 (1H, t); 3,19 (2H, dd); 2,05-2,02 (3H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m). MS: APCI(+ve) 430/432 (M+1)

P.f.: 163-164°C

(ii) *N-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxopropil)-nicotinamida*

40 Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-5-yodo-2-cloronicotinamida (Ejemplo 3(i)) (2,15 g), alcohol alílico (0,58 g), acetato de paladio (II) (0,015 g), bicarbonato sódico (1,05 g) y cloruro de tetrabutilamonio (1,39 g) se agitó todo junto en *N,N*-dimetilformamida anhídria (20 ml) durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:iso-hexano (1:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,65 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (1H, s); 8,33 (1H, d); 8,01 (1H, d); 6,50 (1H, t); 3,19 (2H, d); 2,98 (2H, dd); 2,86 (2H, dd); 2,05-2,02 (3H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

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

(iii) *N-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-[3-hidroxipropil]-amino) propil}nicotinamida*

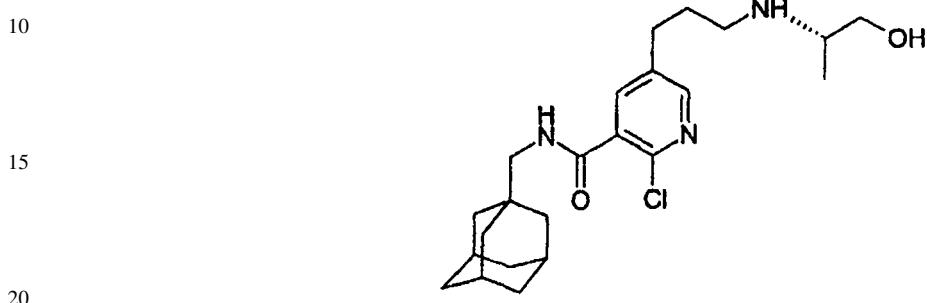
55 A una disolución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxopropil)nicotinamida (Ejemplo 3(ii)) (0,10 g) en metanol (3 ml) y ácido acético (0,1 ml) se añadió 3-aminopropanol (0,042 g), y la disolución resultante se 1 agitó durante 2 horas, y después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,020 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas se separaron, y la fase orgánica se volvió a extraer con disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (2 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron con disolución acuosa 5 M de hidróxido amónico, se extrajeron en acetato de etilo (2 x 25 ml), y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,075 g) como un sólido blanco.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (1H, s); 7,93 (1H, s); 6,79 (1H, t); 3,79 (2H, t); 3,17 (2H, d); 2,86 (2H, t); 2,71 (2H, t); 2,65 (2H, t); 2,66 (2H, t); 2,05-1,96 (5H, m); 1,87-1,80 (2H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

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

P.f.: 105-107°C

## 5 Ejemplo 4

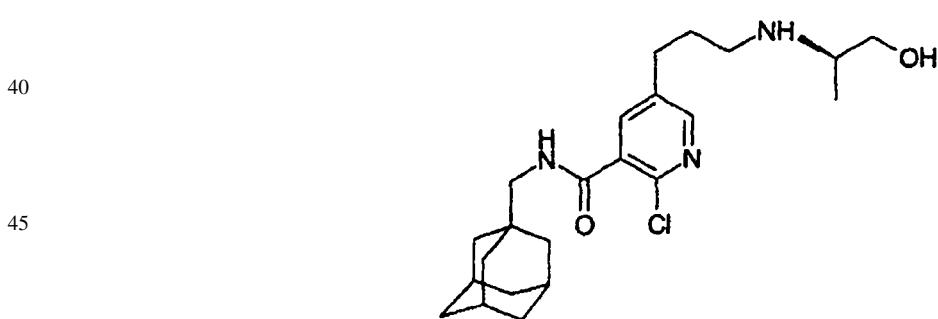
N-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propil)nicotinamida

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxopropil)nicotinamida (Ejemplo 3 (ii)) (0,10 g), (S)-2-aminopropanol (0,046 g) y cianoborohidruro de sodio (0,020 g) en metanol (3 ml) y ácido acético (0,1 ml), mediante el método del Ejemplo 3(iii). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amoniaco anhídrico 0,7 N en metanol:acetato de etilo (1:5), para dar el compuesto del título como un aceite (0,082 g).

30 RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,28 (1H, s); 7,99 (1H, s); 6,64 (1H, t); 3,56 (2H, dd); 3,23 (2H, dd); 3,19 (2H, d); 2,80-2,70 (3H, m); 2,58-2,50 (1H, m); 2,05-1,96 (3H, m); 1,87-1,80 (2H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,04 (3H, d).

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

## Ejemplo 5

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

50 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(1-adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-oxopropil)nicotinamida (Ejemplo 3(ii)) (0,10 g), (R)-2-aminopropanol (0,046 g) y cianoborohidruro de sodio (0,020 g) en metanol (3 ml) y ácido acético (0,1 ml) mediante el método del Ejemplo 3(iii). El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amoniaco anhídrico 0,7 M en metanol:acetato de etilo (1:5), para dar el compuesto del título como un aceite (0,085 g).

55 RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,28 (1H, s); 7,99 (1H, s); 6,64 (1H, t); 3,56 (2H, dd); 3,23 (2H, dd); 3,19 (2H, d); 2,80-2,70 (3H, m); 2,58-2,50 (1H, m); 2,05-1,96 (3H, m); 1,87-1,80 (2H, m); 1,76-1,73 (3H, in); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,04 (3H, d).

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

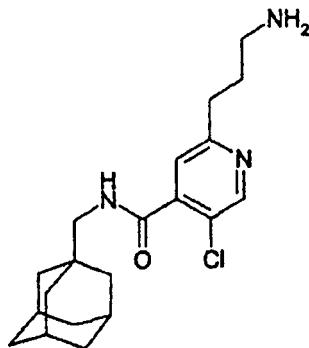
## Ejemplo 6

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

5

10

15



20 (i) *3-(4-{{[(1-Adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloro-piridin-2-il}prop-2-inilcarbamato de terc-butilo*

Una suspensión de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-yodoisonicotinamida (Ejemplo 2(i)) (0,43 g) y prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (0,31 g), en acetonitrilo anhídrico (5 ml) y trietilamina (5 ml), se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y después se añadieron yoduro de cobre (I) (0,004 g) y dicloruro de bistrifénilfosfinapaladio (0,014 g). La mezcla se agitó en nitrógeno durante 0,75 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetona:diclorometano (1:19), para dar el compuesto del subtítulo (0,34 g) como una espuma amarilla.

30 RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,25 (1H, t); 4,82 (1H, ancho); 4,18 (2H, d); 3,18 (2H, d); 2,02 (3H, s); 1,76-1,64 (4H, d de d); 1,60-1,57 (10H, d); 1,46 (9H, s).

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

35 (ii) *Hidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-2-(3-amino-propil)-5-cloroisonicotinamida*

Una suspensión agitada de 3-(4-{{[(1-adamantil-metil)-amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il}prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 6(i)) (0,34 g) y 5% de radio sobre carbón se agitó en una presión positiva (2 bar) de hidrógeno, hasta que no se observó captación adicional. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se dejó reposar durante 0,5 horas. La disolución se concentró, y el residuo se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,174 g) como un polvo beige.

40 RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,60 (1H, s); 8,54 (1H, t); 8,02 (3H, ancho); 7,34 (1H, s); 2,94 (2H, d); 2,85 (4H, m); 1,97 (5H, m); 1,7-1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s).

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

P.f.: 150°C (desc.)

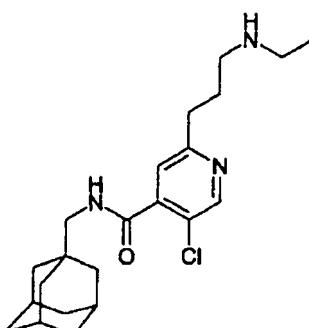
## 50 Ejemplo 7

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

55

60

65



## Ruta Preparativa 1

(i) *Etil(prop-2-inil)carbamato de terc-butilo*

5 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (0,6 g), hidruro de sodio al 60% (0,186 g), yoduro de etilo (1,55 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (4 ml), mediante el método del Ejemplo 2 (ii). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con iso-hexano:acetato de etilo (19:1), para dar (0,34 g) de un aceite incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,04 (2H, ancho); 3,36 (2H, q); 2,18 (1H, t); 1,14 (3H, t); 1,47 (9H, s).

(ii) *3-(4-{{(1-Adamantilmetil)amino}carbonil}-5-cloro-piridin-2-il)prop-2-inil(etil)carbamato de terc-butilo*

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-yodoisonicotinamida (Ejemplo 2 (i)) (0,40 g), etil(prop-2-inil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 7(i)) (0,34 g), yoduro de cobre (I) (0,004 g), dicloruro de *bis*-trifenilfosfinapaladio (0,014 g), trietilamina (5 ml) y acetonitrilo anhidro (5 ml) mediante el método del Ejemplo 2(iii). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con iso-hexano:acetato de etilo (9:1 hasta 7:3), para dar el compuesto del subtítulo (0,30 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,22 (1H, ancho); 4,31 (2H, ancho); 3,42 (2H, q); 3,18 (2H, d); 2,02 (3H, ancho); 1,80-1,60 (6H, d de d); 1,57 (6H, s); 1,48 (9H, s); 1,18 (3H, t).

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

(iii) *Hidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(etilamino)propil]isonicotinarvida*

25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-{{(1-adamantilmetil)amino}-carbonil}-5-cloropiridin-2-il)-prop-2-inil(etil)carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 7 (ii)) (0, 30 g) mediante el método del Ejemplo 6(ii). La sal de hidrocloruro bruta se suspendió en disolución acuosa 2 M de hidróxido sódico (25 ml), se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml), y los extractos combinados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso 0,88 (89:10:1). El material aislado se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se concentró; el sólido resultante se trituró con acetato de etilo, y el sólido se recogió por filtración. La purificación final se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa, para dar el compuesto del título (0,025 g) como un polvo incoloro.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (2H, ancho); 8,61 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,36 (1H, s); 3,0-2,80 (8H, m); 2,04 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,7-1,58 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,19 (3H, t). MS: APCI(+ve) 390/392 (M+1)

P.f.: 206-208°C (desc.)

40

## Ruta Preparativa 2

(iv) *Alil(etil)carbamato de terc-butilo*

45 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de alilcarbamato de *terc*-butilo (1,0 g), hidruro de sodio al 60% (0,254 g), yoduro de etilo (1,55 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (4 ml), mediante el método del Ejemplo 2(ii). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con iso-hexano:acetato de etilo (19:1), para dar (0,53 g) de un aceite incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8 5,78 (1H, m); 5,12 (2H, m); 3,80 (2H, s); 3,22 (2H, d); 1,46 (9H, s); 1,08 (3H, t).

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

55 Una disolución de alilcarbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 7(iv)) (0,23 g) en 9-boroazabiciclo[3.3.1]nonano (5 ml de una disolución 0,5 M en tetrahidrofurano), se calentó a refluo en nitrógeno durante 6 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió fosfato de potasio (1 ml de una disolución 3 M en agua). La mezcla se agitó durante 15 minutos, y se añadió una disolución de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1 (ii)) (0,383 g), y dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenil]paladio (II) (0,045 g), en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas, se diluyó con salmuera saturada (25 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con iso-hexano:acetato de etilo (4:1 hasta 2:1). El material aislado (0,30 g) se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se concentró; el sólido resultante se trituró con acetato de etilo, y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,245 g) como un polvo incoloro.

65

## Ejemplo 8

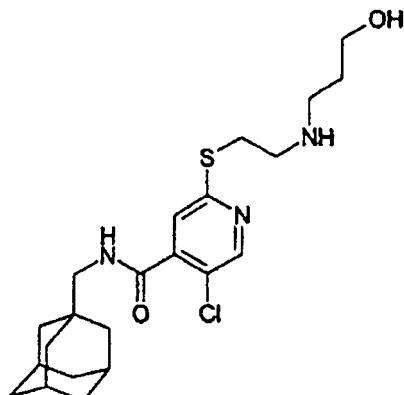
*Hidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-[(3-hidroxipropil)amino]etil)thioisonicotinamida*

5

10

15

20

(i) *Ácido 2-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil)thio)-5-cloroisonicotínico*

A una disolución de ácido 2,5-dicloroisonicotínico (1,82 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,455 g), en pequeñas porciones. Después de que se terminó el desprendimiento de gas, se añadió 2-mercaptopetilcarbamato de *terc*-butilo (1,60 ml). La mezcla de reacción se calentó entonces a 60°C en nitrógeno, durante 10 horas. Después se añadieron cantidades adicionales de hidruro de sodio al 60% (0,225 g) y 2-mercaptopetilcarbamato de *terc*-butilo (1,60 ml), y el calentamiento se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (25 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con *iso*-hexano:acetato de etilo:ácido acético (6:4:0,1), para dar el compuesto del subtítulo (1,0 g) como un polvo incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (1H, s); 7,60 (1H, s); 7,02 (1H, s); 3,20 (4H, s); 1,37 (9H, s).

30 (ii) *2-[(4-[(1-Adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloro-piridin-2-il)thio]etil[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-propil]carbamato de terc-butilo*

35 A una disolución de ácido 2-(2-[(*terc*-butoxi-carbonil)amino]etil)thio)-5-cloroisonicotínico (Ejemplo 8(i)) (0,332 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (5 ml), se añadió hidruro de sodio al 60% (0,084 g). Después de 0,5 horas, se añadió 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2*H*-pirano (0,244 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y con acetato de etilo (50 ml) seguido de una disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (50 ml). La mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml), y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml), y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,162 g). Después de 3 horas, la mezcla se trató con 1-adamantilmetilamina (0,163 g), de una sola vez, y el conjunto se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml); los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (9:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,15 g) como un aceite incoloro.

40 50 MS: APCI(+ve) 622/624 (M+1).

(iii) *Hidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-[(3-hidroxipropil)amino]etil)-thioisonicotinamida*

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2- [(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-5-cloropiridin-2-il)thio]etil[3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 8(ii)) (0,15 g), mediante el método del Ejemplo 2 (v). La sal de hidrocloruro bruta se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,084 g) como una espuma incolora.

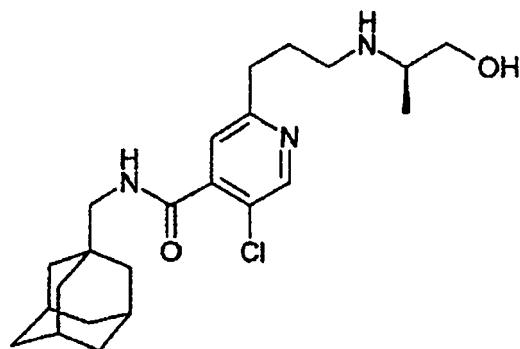
60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,81 (1H, ancho); 8,57 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,44 (1H, s); 3,50-3,42 (4H, m); 3,19 (2H, t); 3,01 (2H, t); 2,93 (2H, d); 1,94 (3H, s); 1,76 (2H, quintete); 1,69-1,57 (6H, q); 1,51 (6H, s).

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

## Ejemplo 9

Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propilisonicotinamida

5



10

15

20

El compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propilisonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 1(v), y usando (R)-2-amino-1-propanol.

25

RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,55 (1H, s); 7,45 (1H, s); 6,47 (1H, t); 3,53 (1H, dd); 3,21-3,16 (3H, m); 2,88 (2H, t); 2,81-2,69 (2H, m); 2,56-2,48 (1H, m); 2,05-1,96 (3H, m); 1,96-1,88 (2H, m); 1,76-1,63 (6H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,03 (3H, d).

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

30

35

El compuesto procedente de lo anterior (0,100 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 2 ml), y se concentró. El residuo se recristalizó en metanol:acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,095 g) como un sólido.

40

RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,62 (2H, br); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 3,65 (1H, dd); 3,47 (1H, dd); 3,22 (1H, br); 2,94 (2H, d); 2,85 (2H, t); 2,04 (2H, p) 1,98-1,96 (3H, m); 1,76-1,63 (6H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,18 (3H, d).

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

P.f.: 205-208°C

45

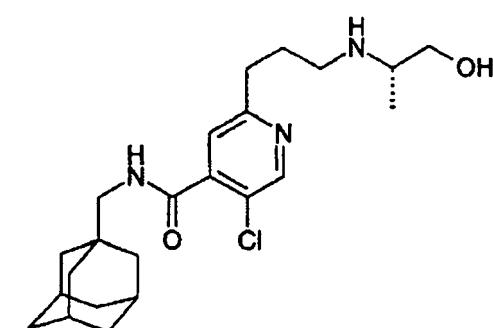
## Ejemplo 10

Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propilisonicotinamida

45

50

55



60

El compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propilisonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el ejemplo 1(v) y usando (S)-2-amino-1-propanol.

65

RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,55 (1H, s); 7,45 (1H, s); 6,47 (1H, t); 3,53 (1H, dd); 3,21-3,16 (3H, m); 2,88 (2H, t); 2,81-2,69 (2H, m); 2,56-2,48 (1H, m); 2,05-1,96 (3H, m); 1,96-1,88 (2H, m); 1,76-1,63 (6H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,03 (3H, d).

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

## ES 2 274 110 T3

El compuesto procedente de lo anterior (0,060 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 2 ml), y se concentró. El residuo se recristalizó en metanol:acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,045 g) como un sólido.

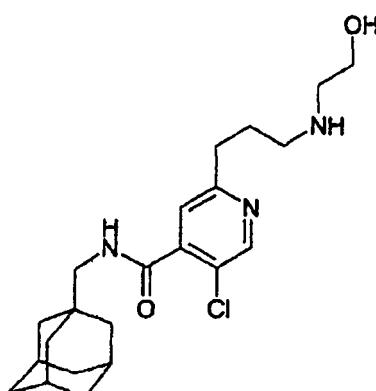
5      RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,62 (2H, br); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 3,65 (1H, dd); 3,47 (1H, dd); 3,22 (1H, br); 2,94 (2H, d); 2,85 (2H, t); 2,04 (2H, p); 1,98-1,96 (3H, m); 1,76-1,63 (6H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,18 (3H, d).

10     MS: APCI(+ve) 420/422 (M+1)

P.f.: 205-208°C

Ejemplo 11

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



35     (i) (2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)prop-2-in-1-il-carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (0,8 g), hidruro de sodio al 60% (0,227 g), (2-bromoetoxi)-terc-butildimetil-silano (1 ml) y *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (4 ml) mediante el método de Ejemplo 2(ii). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con *iso*-hexano:acetato de etilo (25:1), para dar (0,8 g).

40     RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,13 (2H, ancho); 3,75 (2H, t ancho); 3,42 (2H, t); 2,18 (1H, t); 1,47 (9H, s); 0,89 (9H, s); 0,04 (6H, s).

45     (ii) 3-(4-{[(1-Adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)prop-2-inil(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)carbamato de terc-butilo

50     El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 2(i)) (0,37 g), (2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 11(i)) (0,54 g), yoduro de cobre (I) (0,004 g), dicloruro de *bis*-trifenilfosfinapaladio (0,014 g), trietilamina (6 ml) y acetonitrilo anhidro (6 ml) mediante el método de Ejemplo 2(iii). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con *iso*-hexano:acetato de etilo (8:1 hasta 4:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,28 g) como una goma amarilla.

55     RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,58 (1H, s); 7,67 (1H, s); 6,23 (1H, ancho); 4,40 (2H, m); 3,77 (2H, ancho); 3,47 (2H, t); 3,18 (2H, d); 2,03 (3H, ancho); 1,80-1,55 (12H, m); 1,48 (9H, s); 0,88 (9H, s); 0,05 (6H, s).

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

60     El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-{[(1-adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)-prop-2-inil(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo 11 (ii)) (0,28 g), mediante el método de Ejemplo 6 (ii). La sal de hidrocloruro bruta se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,176 g) como un polvo beige.

65     RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,75 (2H, ancho); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 3,65 (2H, t); 3,05-2,90 (6H, m); 2,84 (2H, t); 2,04 (2H, quintete); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s).

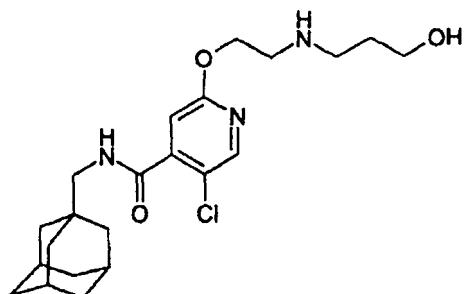
MS: APCI(+ve) 406/408 (M+1).

P.f.: 204-205°C (desc.)

5 Ejemplo 12

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

10



15

20

(i) *N-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)-isonicotinamida*

Se añadió hidruro de sodio (60%, 0,080 g) a etilenglicol (3 ml), y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió una disolución de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1(ii)) (0,192 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (1 ml). Se retiró la barra de agitación, y la disolución resultante se calentó en un microondas MARS durante 15 minutos (300 Vatios, 150°C). La mezcla se enfrió y se vertió en agua (50 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano (1:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,092 g) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (1H, s); 7,09 (1H, s); 6,20 (1H, br); 4,45 (2H, dd); 3,96 (2H, ddd); 3,17 (2H, d); 2,54 (1H, t); 2,05-1,96 (3H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

35

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

P.f.: 154-155°C

40

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

A una disolución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)isonicotinamida (Ejemplo 12(i)) (0,10 g), en diclorometano seco (5 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,212 g), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en una mezcla de disolución de bicarbonato sódico saturada, que contiene tiosulfato de sodio (10% p/v, 20 ml), y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El aldehído bruto se disolvió en metanol (2 ml), y se añadió 3-aminopropan-1-ol (0,075 g) junto con ácido acético (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,159 g), y la reacción se agitó durante 20 horas, se concentró y el residuo se repartió entre disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas se separaron, y la fase orgánica se volvió a extraer con ácido clorhídrico 2 N (2 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron con disolución acuosa 5 M de hidróxido amónico, se extrajeron en acetato de etilo (2 x 25 ml), y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida (0,05 g), como una espuma.

55

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (1H, s); 7,01 (1H, s); 6,31 (1H, br); 4,41 (2H, t); 3,80 (2H, d); 3,16 (2H, d); 3,00 (2H, t); 2,94 (3H, t); 2,05-1,96 (3H, m); 1,76-1,73 (5H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m), MS: APCI(+ve) 421/423 (M+1)

60

El compuesto procedente de lo anterior (0,050 g) se disolvió en cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 2 ml), y se concentró. El residuo se trituró con éter seco, y se filtró para dar hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida (0,024 g) como un sólido blanco.

65

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (2H, ancho); 8,57 (1H, s); 8,54 (1H, t); 8,34 (1H, s); 6,86 (1H, s); 4,53 (2H, t); 3,54 (2H, t); 3,38-3,32 (2H, m); 3,06-3,02 (2H, m); 2,94 (2H, d); 1,94 (3H, s); 1,88-1,82 (2H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

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

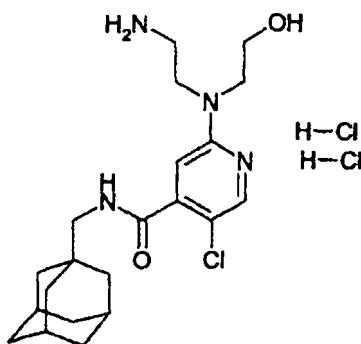
## Ejemplo 13

*Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-hidroxietilamino)etilisonicotinamida*

5

10

15



20 (i) 2-[(4-[(1-Adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloro-piridin-2-il)(2-hidroxietil)amino]etil carbamato de *terc*-butilo

25 Se añadió *N*-(2-hidroxietil)-etilendiamina (0,208 g) a una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloro-isonicotinamida (0,192 g, Ejemplo 1 (ii)) y carbonato potásico (0,14 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (3 ml). La disolución resultante se calentó en un microondas MARS durante 10 minutos (300 Vatios, 150°C). La mezcla se enfrió y se vertió en agua (50 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y se añadió carbonato de di-*terc*-butilo (0,218 g). La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil]-5-cloropiridin-2-il)(2-hidroxietil)amino]-etilcarbamato de *terc*-butilo (0,013 g).

30 35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (1H, s); 6,96 (1H, s); 6,43 (1H, br); 4,95 (1H, br); 3,83 (2H, t); 3,70-3,62 (4H, m); 3,67 (2H, q); 3,17 (2H, d); 2,05-1,96 (3H, m); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m); 1,37 (9H, s).

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

(ii) *Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-hidroxietilamino)etilisonicotinamida*

40 Se disolvió 2-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]-carbonil]-5-cloropiridin-2-il)(2-hidroxietil)amino]etil-carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 13(i)) (0,013 g) en cloruro de hidrógeno anhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto del título (0,020 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (1H, t); 8,11 (1H, s); 7,85 (2H, br); 6,69 (1H, s); 3,74 (2H, t); 3,07-3,96 (4H, br); 2,92 (2H, d); 1,94 (3H, s); 1,76-1,73 (3H, m); 1,66-1,63 (3H, m); 1,57-1,55 (6H, m).

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

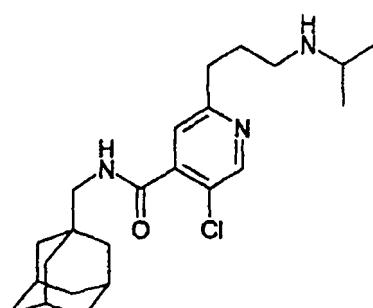
## 50 Ejemplo 14

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

55

60

65



(i) *N*-(1-Adamantilmetil)-2-(3-{{terc-butil(dimetilsililo)-oxi}propil)-5-cloroisonicotinamida

Una disolución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano, a 0,5 M en tetrahidrofurano (2,78 ml, 1,39 mmol) se añadió a (aliloxi)(terc-butil)dimetilsilano puro (0,15 ml, 0,69 mmoles). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 horas en nitrógeno. La reacción se enfrió subsiguientemente hasta la temperatura ambiente, y se añadió lentamente una disolución de fosfato potásico (0,37 g) en agua (1 ml). Se añadió una disolución de N-(1-adamantilmetil)-2,5-dicloroisonicotinamida (0,20 g, 0,59 mmoles; preparada como se describe en el documento WO 01/94338) en dimetilformamida (3 ml), seguido de tetra-quis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg). La disolución se calentó hasta 70°C durante 2 horas, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 20 ml), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar el producto bruto (0,70 g) como un aceite amarillo, que se usó, como tal, sin ninguna purificación adicional.

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

El residuo de lo anterior se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se enfrió hasta 0°C. A esto, se añadió una disolución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,75 ml de una disolución 1 M), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la disolución se enfrió hasta 0°C, y se trató con 0,6 ml de fluoruro de tetra-n-butilamonio, y la agitación se continuó durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó subsiguientemente con éter dietílico (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo:metanol (15:4:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,21 g) como un aceite claro.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (1H, s); 7,51 (1H, s); 6,32 (1H, bs); 3,69 (2H, t); 3,19 (2H, d); 2,96 (2H, t); 1,96-2,05 (5H, m); 1,70 (6H, q); 1,58 (6H, s).

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

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

A una disolución agitada de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-hidroxipropil)isonicotinamida (0,12 g, 0,33 mmoles) (Ejemplo 14 (ii)), en diclorometano seco, (10 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,14 g, 0,33 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se trató con éter dietílico (20 ml) y con una disolución saturada de bicarbonato sódico que contiene tiosulfato de sodio (0,37 g, en 4 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y los orgánicos se separaron; se lavaron con salmuera (10 ml); se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; se filtraron; se trataron con ácido acético (0,30 ml) y se concentraron.

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

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

45 El aldehído bruto procedente de lo anterior se disolvió en metanol (2 ml), y se trató con isopropilamina (0,084 ml, 0,99 mmoles) junto con ácido acético (0,10 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,14 g, 0,66 mmoles). La reacción se agitó durante 20 horas, se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). Los orgánicos se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite (0,118 g). El compuesto bruto se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 0,4 ml), y se concentró después de 10 minutos. El residuo se filtró en diclorometano (20 ml) para dar el compuesto del título (0,098 g) como un sólido blanco.

55 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,61-8,51 (3H, m); 3,32-3,26 (1H, m); 2,95-2,84 (6H, m); 2,05-2,00 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,68 (6H, q); 1,59 (6H, s); 1,22 (6H, d). MS: APCI(+ve) 404,406 (M+1).

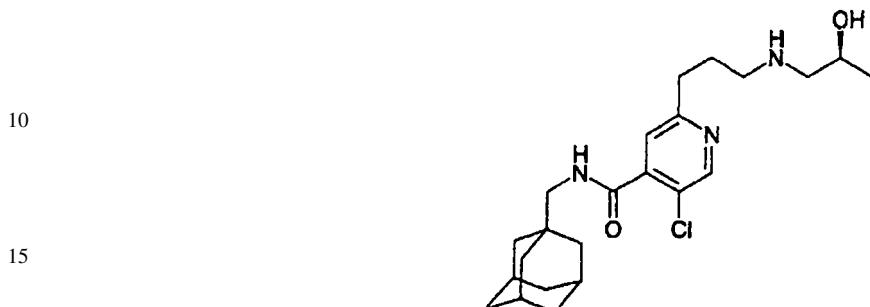
60

65

## Ejemplo 15

*Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2S)-2-hidroxipropil]amino)propilisonicotinamida*

5



20 El compuesto, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2S)-2-hidroxipropil]amino)propilisonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando (2S)-1-aminopropan-2-ol. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,081 g) se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,091 g).

25

25 RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,91 (1H, bs); 8,71 (1H, bs); 8,60 (1H, s); 8,56 (1H, t); 3,99-3,94 (1H, m); 2,95-2,94 (5H, m); 2,85 (2H, t); 2,76-2,70 (1H, m); 2,10-2,02 (2H, m); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s); 1,10 (3H, d).

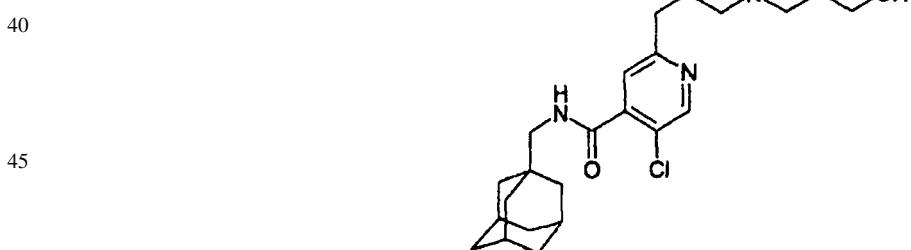
30

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

## Ejemplo 16

*Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]amino)propilisonicotinamida*

35



50

50 El compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2R)-2,3-dihidroxipropilamino]propilisonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14 (iv), y usando (2R)-3-aminopropan-1,2-diol. El residuo se purificó mediante chromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (10:1:1). El material aislado se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,098 g).

55

55 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,65-8,62 (2H, m); 7,44 (1H, s); 3,90-3,87 (1H, m); 3,55 (2H, dq); 3,20-2,97 (8H, m); 2,18-2,11 (2H, m); 1,99 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,62 (6H, s).

60

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

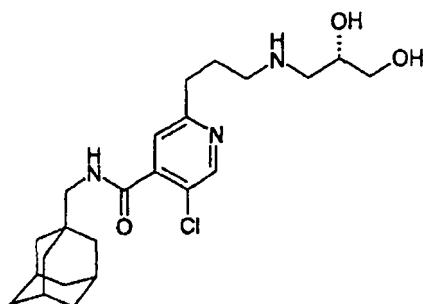
P.f.: 217-219°C.

65

## Ejemplo 17

*Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]amino)propilisonicotinamida*

5



10

15

El compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]amino)propilisonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14 (iv), y usando (2S)-3-aminopropan-1,2-diol. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (10:1:1). El material aislado se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,057 g).

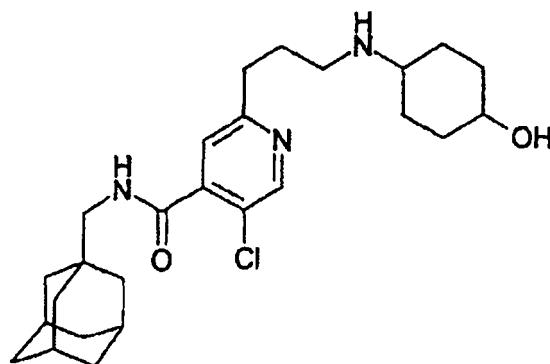
25 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,64 (2H, s); 7,45 (1H, s); 3,92-3,89 (1H, m); 3,55 (2H, dq); 3,20-2,97 (8H, m); 2,18-2,11 (2H, m); 1,99 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,62 (6H, s).

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

## Ejemplo 18

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

35



40

45

50 El compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}-isonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 4-aminociclohexanol. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,022 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,025 g).

55 RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,63 (1H, s); 7,39 (1H, s); 3,61-3,58 (1H, m); 3,10-3,01 (5H, m); 2,96 (2H, t); 2,19-2,00 (5H, m); 1,70 (6H, q); 1,64 (6H, s); 1,47-1,30 (8H, m).

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

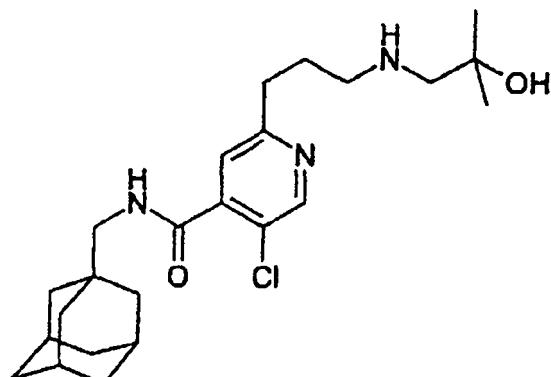
60 P.f.: 242-244°C.

65

## Ejemplo 19

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

5



10

15

20

El compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil}-isonicotinamida, se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,015 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,019 g).

25

RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,65 (1H, s); 7,44 (1H, s); 3,16-3,09 (4H, m); 3,01 (4H, t); 2,21-2,16 (2H, m); 2,00 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, d); 1,33 (6H, s).

30

MS: APCI(+ve) 434, 436 (M+1).

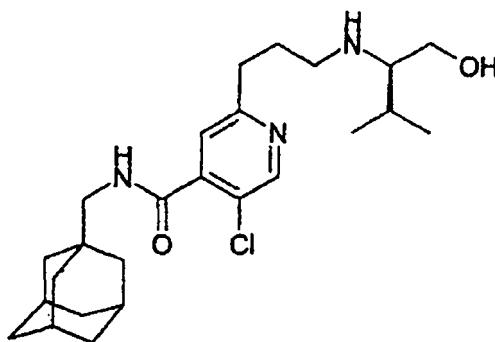
P.F.: 236-238°C.

## Ejemplo 20

35

*Dihidrocloruro de N-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino)propilisonicotinamida*

40



45

50

55

El compuesto, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino)propilisonicotinamida, se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando (2*R*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,065 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,071 g).

60

RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,60 (1H, s); 8,54 (1H, bt); 8,36 (1H, bs); 7,36 (1H, s); 3,72-3,68 (1H, m); 3,63-3,57 (2H, m); 3,16-3,04 (2H, bm); 2,94 (2H, d); 2,87 (2H, t); 2,11-2,02 (4H, m); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s); 0,98 (3H, d); 0,94 (3H, d).

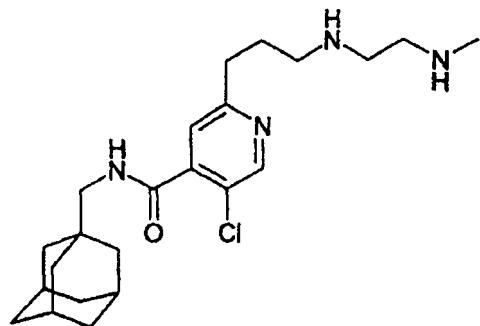
MS: APCI(+ve) 448, 450 (M+1).

65

## Ejemplo 21

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

5



10

15

El 2-{[3-(4-{[(1-adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)propil]amino}etil(metil)carbamato de *terc*-butilo se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 2-aminoetil (metil)carbamato de *terc*-butilo.

Aquél (0,118 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 1 ml), y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo se recristalizó en diclorometano (3 ml) para dar el compuesto del título (0,035 g) como un sólido blanco.

20

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,71 (1H, s); 7,54 (1H, s); 3,43 (4H, s); 3,22-3,17 (4H, m); 3,09-3,02 (4H, m); 2,81 (3H, s); 2,24-2,19 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, s).

30

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

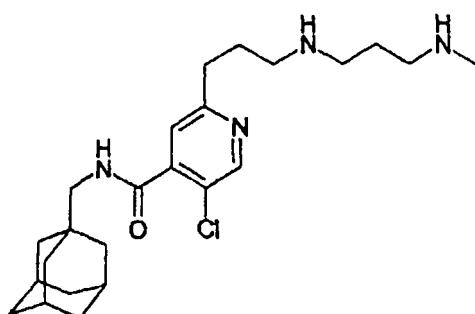
P.f.: 216-219°C.

## Ejemplo 22

35

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

40



45

50

El 3-{[3-(4-{[(1-adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)propil]amino}propil(metil)carbamato de *terc*-butilo se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 3-aminopropil (metil)carbamato de *terc*-butilo.

55

Aquél (0,121 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 1 ml), y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa, para dar el compuesto del título (0,028 g) como un sólido blanco.

60

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,57 (1H, s); 7,33 (1H, s); 3,13-3,06 (8H, m); 2,93 (2H, t); 2,72 (3H, s); 2,16-2,05 (4H, m); 1,98 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,62 (6H, s).

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

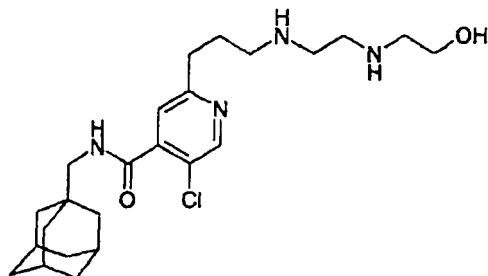
P.f.: 210-212°C.

65

## Ejemplo 23

*Dihidrocloruro de N-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-((2-hidroxietil)amino)etil]amino]propilisonicotinamida*

5



10

15

El 2-{{3-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)propil]amino}etil(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 2-aminoethyl (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo. Aquél (0,062 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 ml), y se concentró después de 2 horas para dar el material desprotegido. El residuo se recristalizó en diclorometano (3 ml), para dar el compuesto del título (0,006 g) como un sólido blanco.

25 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,61 (1H, s); 7,39 (1H, s); 3,86 (2H, t); 3,47 (4H, t); 3,27-3,16 (4H, m); 3,10-3,08 (2H, m); 2,99 (2H, t); 2,22-2,17 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, d).

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

35 P.f.: 231-233°C.

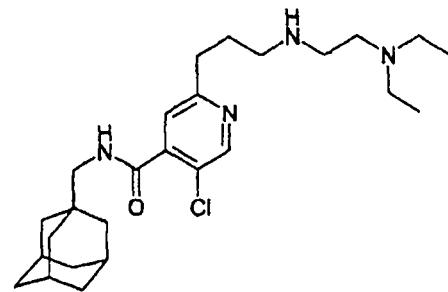
## Ejemplo 24

*Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2-dietilamino)etil]amino)propilisonicotinamida*

35

40

45



50

55 El compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2-dietilamino)etil]amino)propil-isonicotinamida, se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando *N,N*-dietiletan-1,2-diamina. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,057 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,062 g).

59 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,62 (1H, s); 7,43 (1H, s); 3,51 (4H, s); 3,35-3,31 (2H, m); 3,18 (2H, t); 3,08 (2H, s); 2,99 (2H, t); 2,21-2,17 (2H, m); 1,99 (3H, s); 1,74 (6H, q); 1,63 (6H, s).

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

65

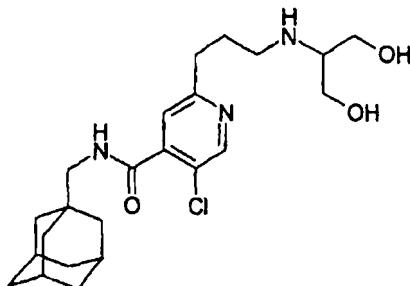
## Ejemplo 25

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

5

10

15



El compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-{{[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]ormino}propil}isonicotinamida, se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 2-amino-20 propan-1,3-diol. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,072 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,080 g).

25 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,61 (1H, s); 7,40 (1H, s); 3,80 (2H, dd); 3,73 (2H, dd); 3,19 (2H, t); 3,07 (2H, s); 2,99 (2H, t); 2,19-2,11 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,61 (6H, s).

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

P.f.: 201-203°C.

30

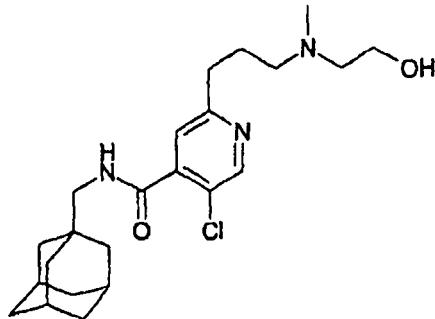
## Ejemplo 26

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

35

40

45



50 El compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propil}isonicotinamida, se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 2-(metilamino)etanol. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El material aislado (0,061 g) se disolvió en diclorometano, se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró, para dar el compuesto del título como un polvo blanco (0,069 g).

55 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,64 (2H, bs); 7,46 (1H, s); 3,87-3,84 (2H, m); 3,39-3,16 (4H, m); 3,07 (2H, s); 2,99 (2H, t); 2,91 (3H, s); 2,24-2,16 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,61 (6H, s).

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

P.f.: 206-208°C.

65

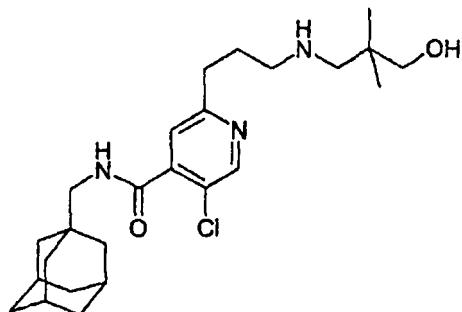
## Ejemplo 27

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

5

10

15



El compuesto del título, *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propil}isonicotinamida, se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol.

El compuesto procedente de lo anterior (0,122 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 0,4 ml), y se concentró después de 10 minutos. El residuo se filtró en diclorometano (20 ml) para dar el compuesto del título (0,091 g) como un sólido.

25

RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,66 (1H, s); 7,44 (1H, s); 3,49 (2H, s); 3,13-3,08 (4H, m); 3,01-2,96 (4H, m); 2,23-2,12 (2H, m); 2,00 (3H, s); 1,75 (6H, q); 1,64 (6H, d); 1,05 (6H, s).

30

MS: APCI(+ve) 448, 450 (M+1).

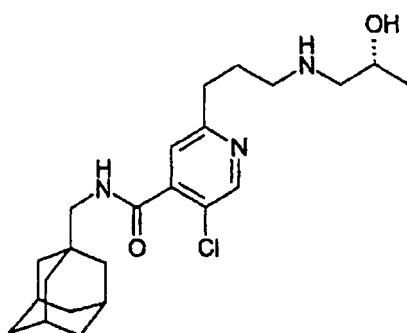
## Ejemplo 28

*Dihidrocloruro de N-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2R)-2-hidroxipropil]amino)propilisonicotinamida*

35

40

45



El compuesto *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2R)-2-hidroxipropil]amino)propilisonicotinamida se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 14(iv), y usando (2R)-1-aminopropan-2-ol.

55

El compuesto procedente de lo anterior (0,062 g) se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 0,4 ml), y se concentró después de 10 minutos. El residuo se filtró en diclorometano (10 ml) para dar el compuesto del título (0,033 g) como un sólido.

55

RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,57 (2H, bs); 7,35 (1H, s); 4,04-3,96 (1H, m); 3,10-3,06 (4H, m); 2,95 (2H, t); 2,85 (2H, t); 2,16-2,10 (2H, m); 1,98 (3H, s); 1,73 (6H, q); 1,62 (6H, s); 1,21 (3H, d).

60

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

P.f.: 224-226°C.

65

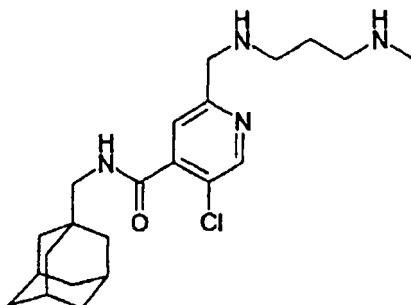
## Ejemplo 29

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

5

10

15

(i) *N-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-vinilisonicotinamida*

20 Se agitaron juntos *N*-(1-adamantilmetil)-2,5-dicloroisonicotinamida (2,32 g) y tributil(vinil)estannano (2,61 g) en N,N-dimetilformamida seca (50 ml), a temperatura ambiente en nitrógeno. Esto último se trató con unos pocos cristales de 2,6-diterc-butil-4-metilfenol y dicloro[bis(trifenilfosfina)]paladio (II) (0,24 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 4 horas, y se enfrió subsiguentemente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (2 x 25 ml) y después con salmuera (30 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:diclorometano (1:20), para dar el compuesto del subtítulo (2,21 g).

30 RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,58 (1H, s); 7,62 (1H, s); 6,79 (1H, dd); 6,36 (1H, bs); 6,25 (1H, dd); 5,56 (1H, dd); 3,19 (2H, d); 1,98 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,59 (6H, s).

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

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

40 Se disolvió *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinil-isonicotinamida (Ejemplo 29(i)) (1,70 g) en diclorometano (50 ml), se trató con ácido acético (1 ml), y se enfrió hasta -78°C en nitrógeno. Se burbujeó ozono a través de la disolución resultante, durante 2 horas, mientras se mantenía la temperatura. Se burbujeó nitrógeno subsiguentemente a través de la disolución, durante 10 minutos, y se añadió sulfuro de dimetilo (2 ml). La disolución se calentó hasta la temperatura ambiente, se lavó con bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y con salmuera (30 ml); los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:diclorometano (1:20), para dar el compuesto del subtítulo (1,13 g).

45 RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,06 (1H, s); 8,81 (1H, s); 8,15 (1H, s); 6,20 (1H, bs); 3,17 (2H, d); 2,02 (3H, s); 1,70 (6H, q); 1,58 (6H, s).

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

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

55 Se disolvió *N*-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-formilisonicotinamida (Ejemplo 29(ii)) (0,2 g) en metanol (10 ml), y se añadió 3-aminopropil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,39 g) junto con ácido acético (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,25 g), y la reacción se agitó durante 20 horas, se concentró y el residuo se repartió entre disolución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron, y la fase orgánica se volvió a extraer con ácido clorhídrico 2 N (2 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados se basificaron con disolución acuosa 5 M de hidróxido amónico, se extrajeron en acetato de etilo (2 x 25 ml), y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 ml), y se concentró después de 2 horas, para dar el material desprotegido. El residuo se recristalizó en diclorometano (10 ml) para dar el compuesto del título (0,110 g).

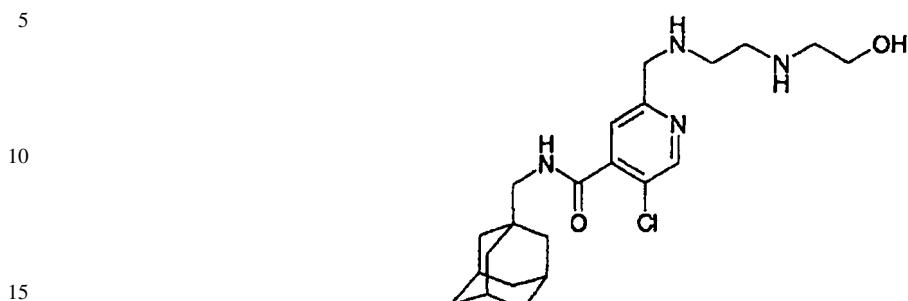
60

65 RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,75 (1H, s); 8,67 (1H, bt); 7,56 (1H, s); 4,48 (2H, s); 3,27 (2H, t); 3,18-3,09 (4H, m); 2,75 (3H, s); 2,25-2,15 (2H, m); 2,01 (3H, s); 1,76 (6H, q); 1,65 (6H, s).

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

75 P.f.: 285-287°C

## Ejemplo 30

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

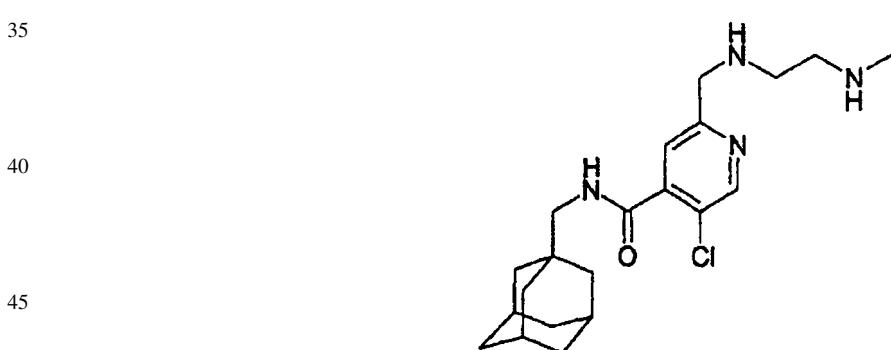
20 El 2-{{[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)metil]amino}etil(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 29 (iii), y usando 2-aminoetil(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo. Aquél se disolvió en diclorometano, y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 1 ml), y se concentró después de 2 horas, para dar el material desprotegido. El residuo se recristalizó en diclorometano (5 ml), para dar el compuesto del título (0,118 g) como un sólido blanco.

25 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,76 (1H, s); 8,64 (1H, t); 7,55 (1H, s); 4,51 (2H, s); 3,85-3,83 (2H, m); 3,57-3,32 (4H, m); 3,23-3,21 (2H, m); 3,08 (2H, d); 1,99 (3H, s); 1,74 (6H, q); 1,62 (6H, s).

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

P.f.: 289-292°C.

## 30 Ejemplo 31

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

50 El 2-{{[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil}-5-cloropiridin-2-il)metil]amino}etil(metil)carbamato de *terc*-butilo se obtuvo como un aceite mediante el método esquematizado para el Ejemplo 29 (iii), y usando 2-aminoethyl(metil)carbamato de *terc*-butilo.

55 Aquél se disolvió en diclorometano, y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4N, 1 ml), y se concentró después de 3 horas, para dar el material desprotegido. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa preparativa. El compuesto (0,058 g) se disolvió subsiguientemente en diclorometano, y se trató con cloruro de hidrógeno seco en 1,4-dioxano (4 N, 0,4 ml), y se concentró después de 10 minutos, para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (0,062 g).

60 RMN  $^1$ H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,73 (1H, s); 8,66 (1H, t); 7,55 (1H, s); 4,54 (2H, s); 3,58-3,55 (2H, m); 3,50-3,47 (2H, m); 3,08 (2H, d); 2,81 (3H, s); 1,99 (3H, s); 1,74 (6H, q); 1,63 (6H, s).

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

P.f.: 259-262°C.

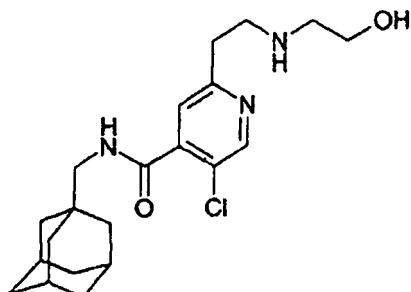
## Ejemplo 32

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

5

10

15



Se disolvió *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinilisonicotinamida (0,37 mmolar, 125 mg) (Ejemplo 29(i)) en una mezcla de metanol (1 ml), isopropanol (1 ml) y ácido acético (1 ml). La disolución resultante se trató con 2-aminoetanol (1 ml), y se calentó hasta 100°C durante 18 h. La disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió en disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano:amoníaco (10:30:0,1). El material aislado se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,027 g).

RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,95 (2H, m); 8,62 (1H, s); 8,55 (1H, t); 7,41 (1H, s); 3,68 (2H, t); 3,32 (2H, m); 3,20 (2H, m); 3,04 (2H, m); 2,95 (2H, d); 1,95 (3H, m); 1,71-1,57 (6H, m); 1,53 (6H, m).

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

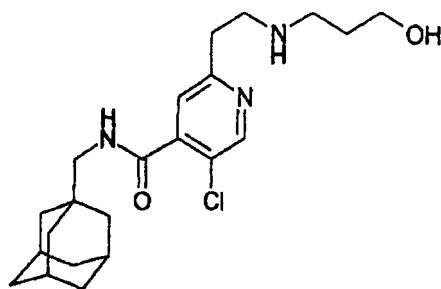
P.f.: 242-244°C.

## Ejemplo 33

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

40

45



Se disolvió *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-vinilisonicotinamida (0,37 mmolar, 125 mg) (Ejemplo 29(i)) en una mezcla de metanol (1 ml), isopropanol (1 ml) y ácido acético (1 ml). La disolución resultante se trató con 3-amino-3-propanol (1 ml), y se calentó hasta 100°C durante 18 h. La disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió en disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano:amoníaco (10:30:0,1). El material aislado se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml de una disolución 4 M), y se concentró para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (0,025 g).

RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,82 (2H, m); 8,62 (1H, s); 8,54 (1H, t); 7,43 (1H, s); 3,50 (2H, t); 3,30 (2H, m); 3,17 (2H, m); 3,02 (2H, m); 2,95 (2H, d); 1,95 (3H, m); 1,78 (2H, quintete); 1,71-1,57 (6H, m); 1,53 (6H, m).

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

P.f.: 240-242°C.

65

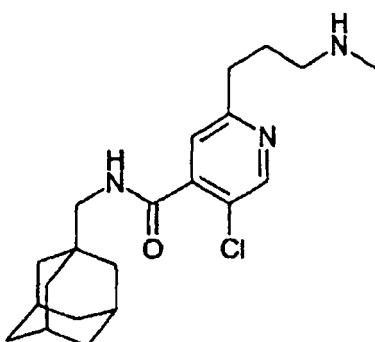
## Ejemplo 34

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

5

10

15



Una disolución de alil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,27 g) en 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (6,24 ml de una disolución 0,5 M en tetrahidrofurano) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió fosfato potásico (1,5 ml de una disolución 3 M en agua). La mezcla se agitó durante 15 minutos, y se añadió una disolución de N-(1-adamantilmetil)-2-bromo-5-cloroisonicotinamida (Ejemplo 1(ii)) (0,50 g) y dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenil]paladio (II) (0,045 g) en *N,N*-dimetilformamida anhídria (4 ml). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 3 horas, se diluyó con salmuera saturada (25 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con *iso*-hexano:acetato de etilo (6:1 hasta 1,5:1). El material aislado (0,50 g) se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se concentró; el sólido resultante se recristalizó en 1,4-dioxano/metanol, y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,19 g) como un polvo incoloro.

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (2H, ancho); 8,60 (1H, s); 8,53 (1H, t); 7,35 (1H, s); 2,95-2,82 (6H, m); 2,02 (2H, q); 1,95 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s).

35

MS: APCI(+ve) 378/376 (M+1).

P.f.: 210-212°C.

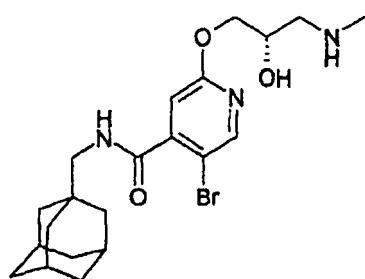
## Ejemplo 35

40

*N-(1-Adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2S)-2-hidroxi-3-(metil-amino)propil]oxiisonicotinamida*

45

50



55

(i) *N-(1-Adamantilmetil)-5-bromo-2-metoxiisonicotinamida*

55

Se añadió n-butil-litio (2,51 ml de una disolución 2,5 M en hexanos) a diisopropilamina (0,88 ml) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a -65°C. A esta disolución se añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2-metoxipiridina (0,82 ml) en tetrahidrofurano seco (10 ml), durante 30 minutos a -65°C. Después se añadió, en pequeñas porciones, una disolución de isocianato de 1-adamantilmetilo (1 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml), durante 30 minutos a -65°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C, se diluyó con salmuera saturada (20 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetona (19:1 hasta 2,5:1), para dar el compuesto del subtítulo (1,1 g) como un polvo incoloro.

65

MS: APCI(+ve) 381/379 (M+1)

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

Se añadió yoduro de sodio (0,48 g) a una disolución de cloruro de trimetilsililo (0,41 ml) en acetonitrilo (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadió *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-metoxiisonicotinamida (0,94 g) (Ejemplo 35(i)), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C en nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó por medio de un azeótropo de etanol/tolueno. El sólido se trituró con éter dietílico y se recogió por filtración para dar el compuesto del subtítulo (0,70 g).

10 (iii) *N*-(1-Adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2*S*)-oxiran-2-il-metoxi]isonicotinamida

Una suspensión de nosilato de (*S*)-glicidilo (0,29 g), carbonato de cesio (1,82 g) y *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-hidroxiisonicotinamida (0,41 g) (Ejemplo 35(ii)), en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml), se calentó a 60°C en nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (4:1 hasta 0:1), para dar el compuesto del subtítulo (0,12 g).

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

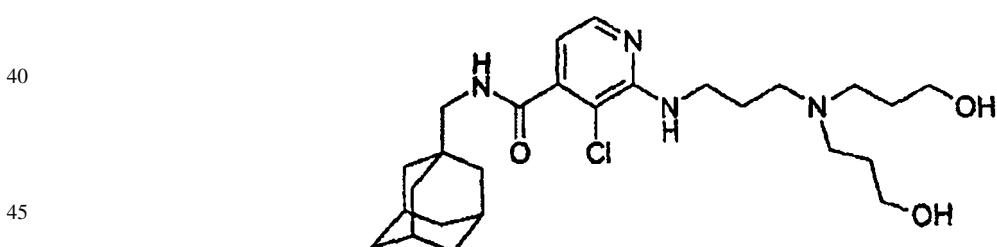
20 (iv) *N*-(1-Adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi]isonicotinamida

Una mezcla de *N*-(1-adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]isonicotinamida (0,12 g) (Ejemplo 35(iii)), metilamina acuosa al 40% (4 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una disolución de acetato de etilo:etanol:amoniaco 0,880 (4:1:0,1 hasta 1,5:1:0,1). El material aislado se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml de una disolución 4 M), y se concentró para dar el compuesto del título (0,039 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (1H, ancho); 8,60 (1H, ancho); 8,49 (1H, t); 8,36 (1H, s); 6,83 (1H, s); 5,87 (1H, d); 4,3-4,1 (3H, m); 2,92 (2H, d); 2,57 (3H, triplete ancho); 1,94 (3H, s); 1,64 (6H, q); 1,52 (6H, s).

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

## 35 Ejemplo 36

35 *Dihidrocloruro de N*-(1-Adamantilmetil)-2-[(3-[bis(3-hidroxipropil)amino]propil)ormino]-3-cloroisonicotinamida50 (i) 3-[(4-[(1-Adamantylmethyl)amino]carbonil)-3-chloropyridin-2-yl]amino]propylcarbamato de *terc*-butilo

Se calentaron en un tubo cerrado herméticamente, a 160°C, *N*-(1-adamantilmetil)-2,3-dicloroisonicotinamida (0,4 g) y 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo (0,4 g) en DMSO (4 ml), durante 5 h. Se añadió acetato de etilo, y la disolución se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub>, con agua, con disolución de KHSO<sub>4</sub> y con agua. La disolución se secó, y el disolvente se evaporó. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida, usando acetato de etilo/hexano como eluyente, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,41 g).

55 MS (ES+) 477, 479.

60 (ii) *Dihidrocloruro de N*-(1-Adamantilmetil)-2-[(3-aminopropil)amino]-3-cloroisonicotinamida

Se trató 3-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]carbonil)-3-chloropyridin-2-yl]amino]propylcarbamato de *terc*-butilo (0,41 g) (Ejemplo 36(i)) en metanol (15 ml) con una disolución de HCl en 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución se evaporó. Se añadió metanol, y la disolución se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

65 MS (ES+) 377, 379.

## ES 2 274 110 T3

### (iii) *N*-(1-Adamantilmetil)-2-(3-[bis(3-[[terc-butil-(dimetil)silil]oxi]propil)amino]propil)amino)-3-cloro-isonicotinamida

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 g) a *N*-(1-adamantilmetil)-2-[(3-aminopropil)amino]-3-cloro-isonicotinamida (0,32 g) (Ejemplo 36(ii)) y 3-[[terc-butil-(dimetil)silil]oxi]propanal (0,16 g) en diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, y el producto se extrajo en diclorometano. La disolución se secó, y el disolvente se evaporó. La cromatografía ultrarrápida, usando NH<sub>3</sub>/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente, dio el compuesto del título como un aceite incoloro.

### 10 (iv) *Dihidrocloruro de N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-[bis(3-hidroxipropil)amino]propil)amino)-3-cloroisonicotinamida

15 Se trató *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-[bis(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)amino]-propil)amino)-3-cloro-isonicotinamida (Ejemplo 36(iii)) en metanol (5 ml) con HCl en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, usando NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN como eluyente. El aceite resultante en metanol se trató con HCl etéreo, y se evaporó el disolvente para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,14 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (1H, t), 8,10 (1H, d), 6,86 (1H, d), 3,65-3,74 (6H, m), 3,30-3,36 (6H, m), 3,075 (2H, d), 2,12-2,22 (2H, m), 1,93-2,02 (7H, m), 1,77 (3H, d), 1,69 (3H, d), 1,62 (6H, s).

MS (APCI+) 493, 495 [M+H]<sup>+</sup>.

### Análisis Farmacológico

25 Se sabe que ciertos compuestos tales como el trifosfato de benzoilbenzoil-adenosina (bbATP) son agonistas del receptor P2X<sub>7</sub>, dando lugar a la formación de poros en la membrana plasmática (Drug Development Research (1996), 37(3), p. 126). Por consiguiente, cuando el receptor se activa utilizando bbATP en presencia de bromuro de etidio (una sonda fluorescente de DNA), se observa un aumento en la fluorescencia del bromuro de etidio fijado al DNA intracelular. El aumento de fluorescencia se puede utilizar como medida de la activación del receptor P2X<sub>7</sub> y, por consiguiente, para cuantificar el efecto de un compuesto sobre el receptor de P2X<sub>7</sub>.

30 De esta manera, se ensayaron todos y cada uno de los compuestos del título de los Ejemplos para determinar la actividad antagonista en el receptor de P2X<sub>7</sub>. Así, el ensayo se realizó en cápsulas de microtitulación de 96 pocillos con fondo plano, llenándose los pocillos con 250 µl de disolución de ensayo que comprendía 200 µl de una suspensión de células THP-1 (2,5 x 10<sup>6</sup> células/ml), que contenía bromuro de etidio 10<sup>-4</sup>M, 25 µl de una disolución tampón rica en potasio que contenía bbATP 10<sup>-5</sup>M, y 25 µl de la disolución tampón rica en potasio que contenía 3 x 10<sup>-5</sup>M del compuesto de ensayo. La placa se cubrió con una lámina de plástico, y se incubó a 37°C durante 1 hora. La placa se leyó luego en un lector de placas fluorescente Perkin-Elmer, excitación a 520 nm, emisión a 595 nm, anchuras de rendija: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para fines de comparación, se utilizaron por separado en el ensayo bbATP (un agonista del receptor de P2X<sub>7</sub>) y 5-fosfato de piridoxal (un antagonista del receptor de P2X<sub>7</sub>), como controles. A partir de las lecturas obtenidas, se calculó una cifra de pCI<sub>50</sub> para cada compuesto de ensayo, siendo esta cifra el logaritmo negativo de la concentración de compuesto de ensayo necesaria para reducir la actividad del agonista bbATP en un 50%. Todos los compuestos de los Ejemplos demostraron actividad antagonista, teniendo una cifra pCI<sub>50</sub> > 4,50. Por ejemplo, los compuestos del Ejemplo 12 y del Ejemplo 26 tuvieron valores de pCI<sub>50</sub> de 7,1 y 7,8, respectivamente.

50

55

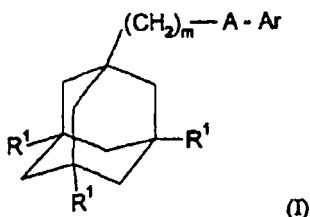
60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula

5



10

15 en la que m representa 1, 2 ó 3;

cada R<sup>1</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno;

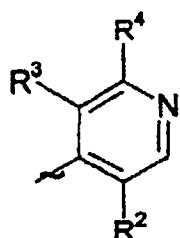
20

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

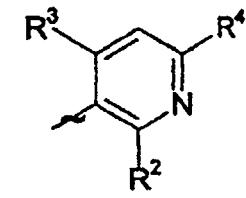
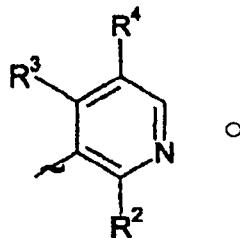
25

Ar representa un grupo

25



30



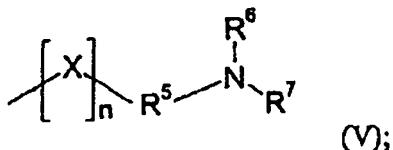
35

uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa halógeno, nitró, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, (iii) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

40

R<sup>4</sup> representa un grupo

45



50

X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo >N-R<sup>8</sup>;

n es 0 ó 1;

55

R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

60

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y (di)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino (el mismo opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

65

con las condiciones de que:

(a) cuando n sea O, entonces A sea NHC(O), y

- (b) cuando n sea 1, X represente oxígeno y A sea  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ , entonces  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o no representen ambos simultáneamente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  no sustituido, o, cuando uno de  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  no represente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  no sustituido; y

(c) cuando n es 1, X sea oxígeno, azufre o  $>\text{NH}$ , y A sea  $\text{NHC}(\text{O})$ , entonces  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o no representen ambos simultáneamente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  no sustituido, o, cuando uno de  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  no represente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  no sustituido o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

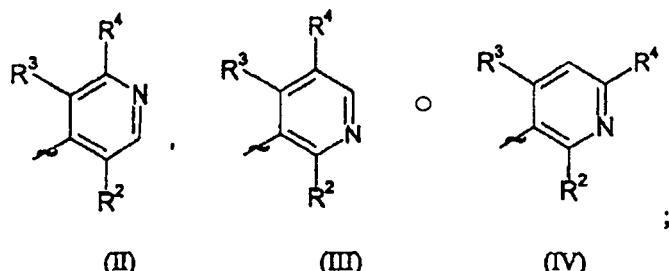
2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

m representa 1, 2 ó 3;

cada R<sup>1</sup> representa independientemente un átomo de hidrógeno o halógeno;

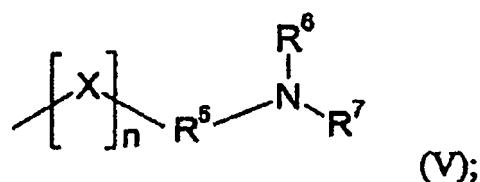
A representa  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  o  $\text{NHC}(\text{O})$ ;

Ar representa un grupu



uno de  $R^2$  y  $R^3$  representa halógeno, nitro, amino, hidroxilo, o un grupo seleccionado de (i) alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, (ii) cicloalquilo  $C_3-C_8$ , (iii) alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, y (iv) cicloalquiloxi  $C_3-C_8$ , y el otro de  $R^2$  y  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

40  $R^4$  representa un grupo



50 X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo  $\geq N-R^8$ :

n es 0 ó 1:

55  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_5$ , grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi  $C_1-C_6$ ; y

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupo el cual puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

con las condiciones de que:

- 65 (d) cuando  $n$  sea 0, entonces  $A$  sea  $\text{NHC(O)}$ , y

(e) cuando  $n$  sea 1,  $X$  represente oxígeno y  $A$  sea  $\text{C(O)NH}$ , entonces  $R^6$  y  $R^7$  no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o ambos no representen simultáneamente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  no sustituido, o, cuando uno de  $R^6$  y  $R^7$  represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de  $R^6$  y  $R^7$  no represente un

ES 2 274 110 T3

alquilo  $C_1-C_5$  no sustituido, y (f) cuando  $n$  sea 1,  $X$  sea oxígeno, azufre o  $>NH$ , y  $A$  sea  $NHC(O)$ , entonces  $R^6$  y  $R^7$  no representen ambos simultáneamente un átomo de hidrógeno, o no representen ambos simultáneamente un alquilo  $C_1-C_5$  no sustituido, o, cuando uno de  $R^6$  y  $R^7$  represente un átomo de hidrógeno, entonces el otro de  $R^6$  y  $R^7$  no represente un alquilo  $C_1-C_5$  no sustituido o  $-CH_2CH_2OH$ ;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que m es 1.

10 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A representa NHC(O).

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar representa un grupo de fórmula (II) o (III).

15 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que Ar representa un grupo de fórmula (II).

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que 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.

20 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que n es 0.

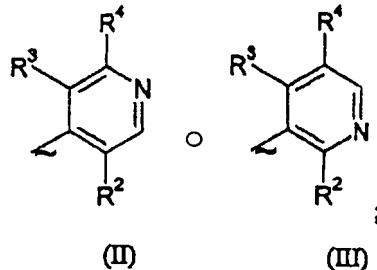
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

m representa 1;

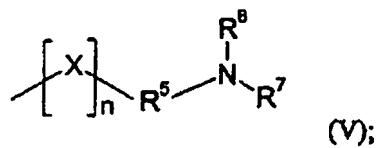
cada  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno;

A representa NHC(O);

30 Ar representa un grupo



45 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;  $R^4$  representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo  $>N-R^8$ ;

60 n es 0 ó 1;

R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo;

65 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y (di)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-amino (él mismo opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo)), o cicloalquilo C<sub>6</sub> (sustituido con al menos un grupo hidroxilo);

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>2</sub> sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

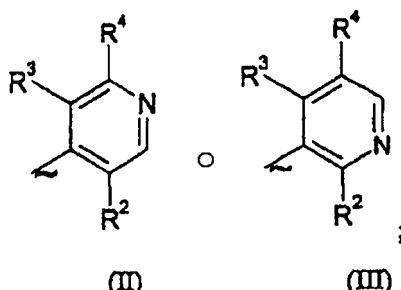
10. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que

5 m represents 1;

cada  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno;

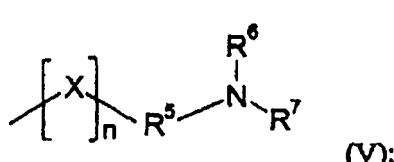
A representa NHC(O);

Ar representa un grupo



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;

$\mathbb{R}^4$  representa un grupo



X representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo  $\geq\text{N}-\text{R}^8$ :

n es 0 ó 1;

45 R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo;

$R^6$  y  $R^7$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_5$  opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

<sup>50</sup> R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>2</sub> sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona de uno cualquiera de:

*N*-(1-Adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-[(3-hidroxipropil)-amino]propil}isonicotinamida,

## Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[*(3*-hidroxipropil)amino]prop

*N*-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-[(3-[3-hidroxipropil]-amino)propil]nicotinamida,

*N*-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil] amino)propil)nicotinamida,

### *N*-(1-Adamantilmetil)-2-cloro-5-(3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propil)nic

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

Hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-[(3-hidroxipropil)amino]-etil)tio)isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 5 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 Hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)amino]propil}-isonicotinamida,  
 10 Hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etoxi}isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(2-[(2-hidroxietil)amino]etil)-amino)isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(isopropilamino)propil]isonicotinamida,  
 15 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2*S*)-2-hidroxipropil]amino)propil)isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 20 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(4-metilciclohexil)amino]propil}isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propil}isonicotinamida,  
 25 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2-metilamino)etil]amino)propil)isonicotinamida,  
 30 Bis(trifluoroacetato) de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(3-metilamino)propil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino)propil]-isonicotinamida,  
 35 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2-dietilamino)etil]amino)propil)isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino)propil)-isonicotinamida,  
 40 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]propil}isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propil}-isonicotinamida,  
 45 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(2*R*)-2-hidroxipropil]amino)propil)isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-(3-[(3-metilamino)propil]amino)metil)isonicotinamida,  
 50 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[(2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino)metil]isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[(2-(metilamino)etil]amino)metil]isonicotinamida,  
 55 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(2-hidroxietil)amino]etil}isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-{3-[(3-hidroxipropil)amino]etil}isonicotinamida,  
 Hidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-5-cloro-2-[3-(metilamino)propil]isonicotinamida,  
 60 *N*-(1-Adamantilmetil)-5-bromo-2-[(2*S*)-2-hidroxi-3-(metilamino)propil]oxi)isonicotinamida,  
 Dihidrocloruro de *N*-(1-adamantilmetil)-2-(3-[bis(3-hidroxipropil)amino]propil)amino)-3-cloroisonicotinamida,  
 y todas las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

ES 2 274 110 T3

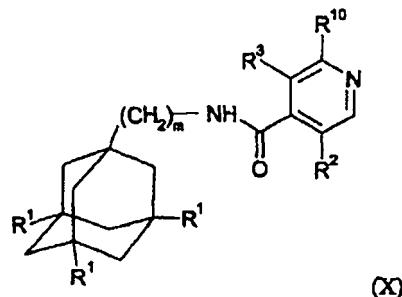
12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

- (i) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa CH<sub>2</sub>, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

10

15



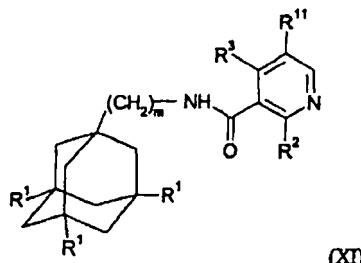
en la que R<sup>10</sup> representa -C(O)H o -CH<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, L<sup>1</sup> representa un grupo saliente, y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I), o

20

un compuesto de la fórmula

25

30



35

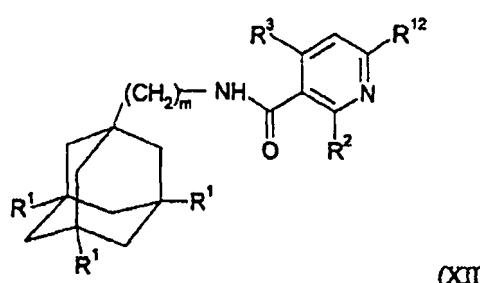
en la que R<sup>11</sup> representa -C(O)H o -CH<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, L<sup>2</sup> representa un grupo saliente, y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I), o

un compuesto de la fórmula

40

45

50



en la que R<sup>12</sup> representa -C(O)H o -CH<sub>2</sub>L<sup>3</sup>, L<sup>3</sup> representa un grupo saliente, y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I),

55

con un compuesto de la fórmula (XII), HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en la fórmula (I), en condiciones de aminación reductora cuando R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> representan -C(O)H, o en presencia de una base adecuada cuando R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> o R<sup>12</sup> representan -CH<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>L<sup>2</sup> o -CH<sub>2</sub>L<sup>3</sup>; o

60

- (ii) cuando n es 0, R<sup>5</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son ambos hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X), tal como se define en (i) aquí arriba, en la que R<sup>10</sup> representa -CH<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, o un compuesto de la fórmula (XI), tal como se define en (i) aquí arriba, en la que R<sup>11</sup> representa -CH<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, o un compuesto de la fórmula (XII), tal como se define en (i) aquí arriba, en la que R<sup>12</sup> representa -CH<sub>2</sub>L<sup>3</sup>, con un cianuro de metal alcalino, seguido de una reacción de hidrogenación; o

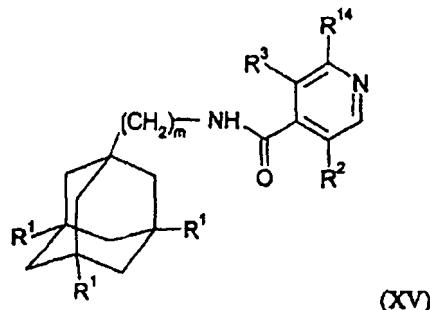
65

- (iii) cuando n es 0, R<sup>5</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, y al menos uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es distinto de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto como se preparó en (ii) aquí arriba, con al menos un compuesto de la fórmula (XIV), R<sup>13</sup>C(O)H, en la que R<sup>13</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> tal como se define para R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en la fórmula (I), en condiciones de aminación reductora; o

ES 2 274 110 T3

- (iv) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10

15

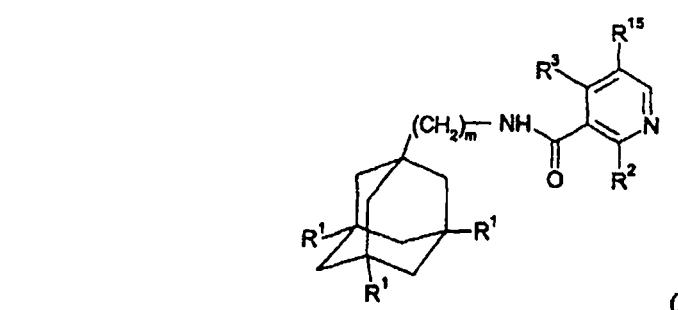
en la que R<sup>14</sup> representa un grupo saliente, y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I), o  
un compuesto de la fórmula

20

25

30

35



40

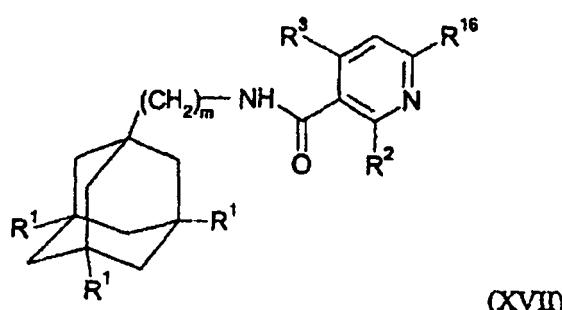
45

50

55

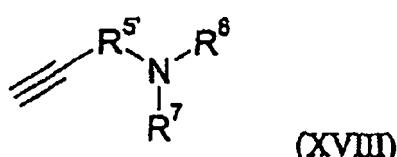
60

en la que R<sup>15</sup> representa un grupo saliente, y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I), o  
un compuesto de la fórmula



57

en la que R<sup>16</sup> representa un grupo saliente, y m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la fórmula (I),  
con un compuesto de la fórmula

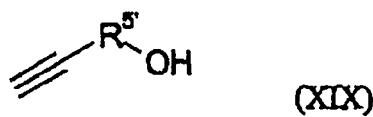


62

65

en la que R<sup>5'</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido tal como se define para R<sup>5</sup> en la  
fórmula (I), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en la fórmula (I), seguido de una reacción de hidrogenación; o

- (v) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido tal como se define en la  
fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se define en (iv)  
aquí arriba, con un compuesto de la fórmula



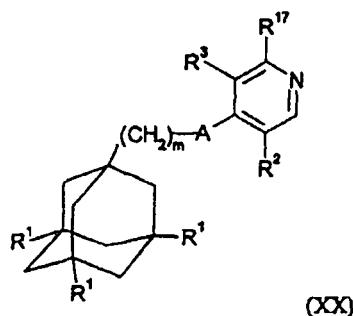
5

en la que  $R^{5'}$  es como se define en la fórmula (XVIII) en (iv) aquí arriba, seguido de una reacción de hidrogenación y después una reacción de oxidación, y después seguido de la reacción con un compuesto de la fórmula (XIII) como se define en (i) aquí arriba, en condiciones de aminación reductora; o

10

(vi) cuando n es 1 y X es oxígeno o  $>N-R^8$ , hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



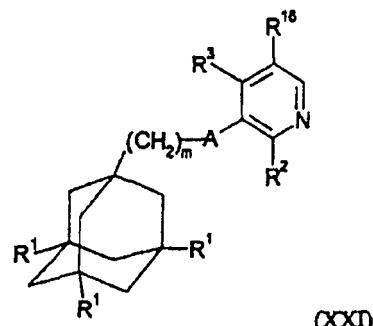
20

25

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

30

35



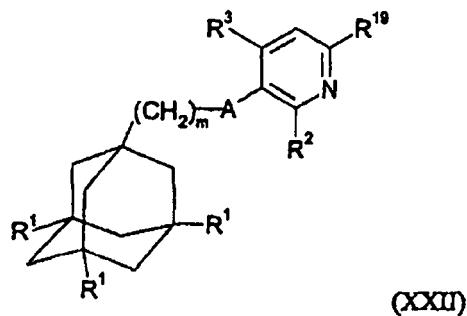
40

45

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

50

55

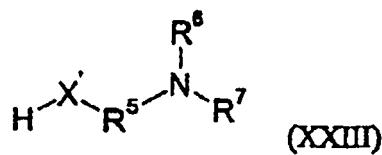


60

65

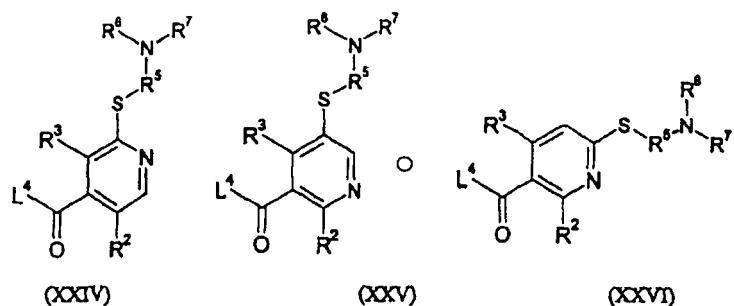
ES 2 274 110 T3

en la que  $R^1$  representa un grupo saliente, y  $m$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula



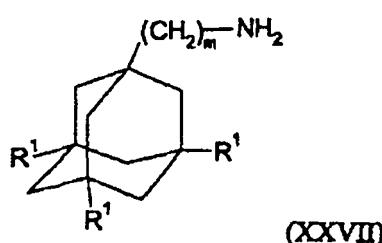
en la que X' representa oxígeno o >N-R<sup>8</sup>, y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen en la fórmula (I); o

- 15 (vii) cuando A es NHC(O), n es 1 y X es azufre, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



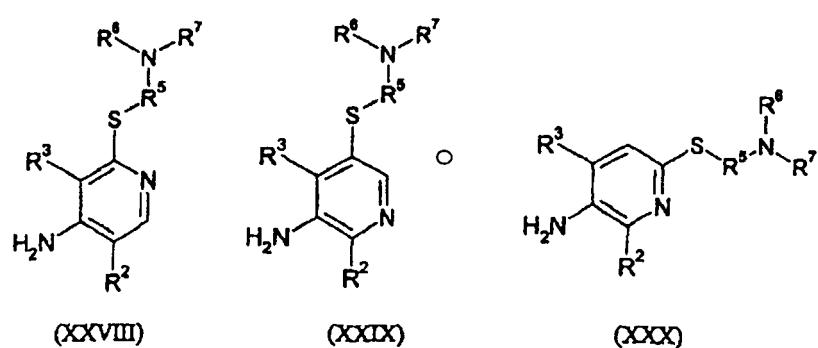
en las que, en cada una de las fórmulas (XXIV), (XXV) y (XXVI),  $L^4$  representa un grupo saliente, y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la fórmula (I).

- 35 con un compuesto de la fórmula



50 en la que  $m$  y  $R^1$  son como se definen en la fórmula ( ); o

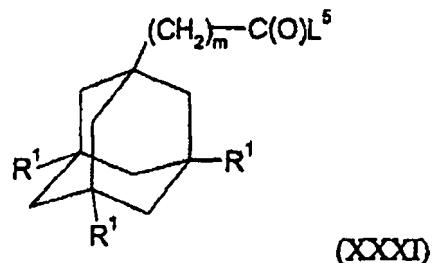
- (viii) cuando A es C(O)NH, n es 1 y X es azufre, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



ES 2 274 110 T3

en las que, en cada una de las fórmulas (XXVIII), (XXIX) y (XXX),  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

5

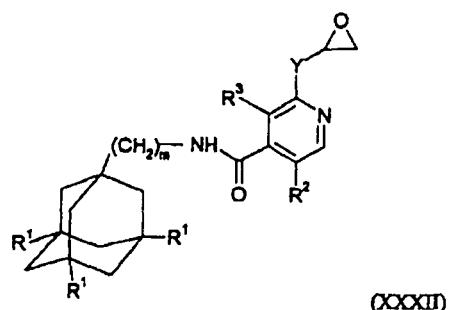


10

15 en la que  $L^5$  representa un grupo saliente, y  $m$  y  $R^1$  son como se definen en la fórmula (I); o

- (ix) cuando  $n$  es 0 y  $R^5$  representa un grupo alquilo  $C_2-C_5$  sustituido tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20

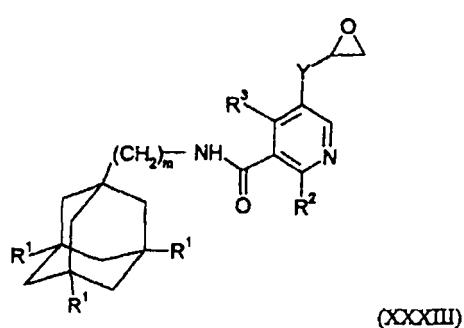


25

30

35 o un compuesto de la fórmula

35

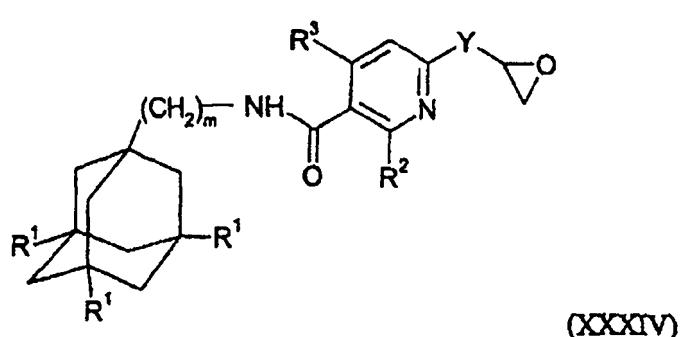


40

45

50 o un compuesto de la fórmula

50



60

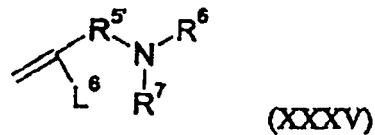
65

en la que, en cada una de las fórmulas (XXXII), (XXXIII) y (XXXIV),  $Y$  representa un enlace o alquilo  $C_1-C_3$ , y  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la fórmula (I),

# ES 2 274 110 T3

con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) aquí arriba, y opcionalmente después hacer reaccionar con un agente alquilante C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o con un agente halogenante; o

- 5 (x) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se define en (iv) aquí arriba, con compuesto pretratado de la fórmula



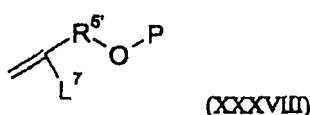
15

en la que L<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>5'</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido tal como se define para R<sup>5</sup> en la fórmula (I), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en la fórmula (I), en la que el compuesto de la fórmula (XXXV) se trata previamente con un agente hidroborante; o

20

- (xi) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido, tal como se define en la fórmula (I), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se definen en (iv) aquí arriba, en presencia de un catalizador adecuado, con un compuesto tratado previamente de la fórmula

25



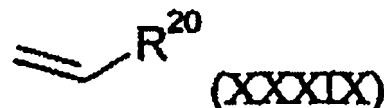
30

en la que L<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>5'</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido tal como se define para R<sup>5</sup> en la fórmula (I), y P es un grupo protector adecuado, en la que el compuesto de la fórmula (XXXVIII) se trata previamente con un agente hidroborante, seguido de la eliminación del grupo protector, P, en una reacción de desprotección, seguido después de una reacción de oxidación y después de una reacción con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) más arriba, en condiciones de aminación reductora; o

35

- (xii) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se definen en (iv) aquí arriba, con un compuesto de la fórmula

45



50

en la que R<sup>20</sup> representa un grupo saliente apropiado, en presencia de un catalizador adecuado, seguido de una reacción con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) aquí arriba; o

55

- (xiii) cuando n es 0 y R<sup>5</sup> es CH<sub>2</sub>, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII), tal como se define en (iv) aquí arriba, con un compuesto de la fórmula (XXXIX), tal como se define en (xii) aquí arriba, seguido de una reacción de oxidación y seguido después de una reacción con un compuesto de la fórmula (XIII), tal como se define en (i) aquí arriba, en condiciones de aminación reductora;

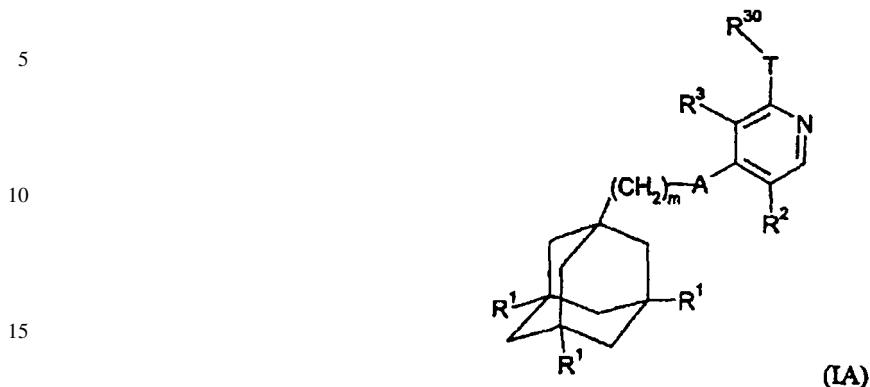
60

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

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional según la reivindicación 1,
- formar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto.

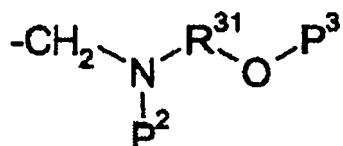
65

13. Un compuesto intermedio de fórmula



en la que T representa -C≡C- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-:

20 R<sup>30</sup> representa -CHO, -CH<sub>2</sub>OP<sup>1</sup> o un grupo de fórmula



P<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector adecuado;

P<sup>2</sup> representa un grupo protector adecuado;

35 P<sup>3</sup> representa un grupo protector adecuado;

R<sup>31</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y

40 M, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

14. Un compuesto intermedio según la reivindicación 13, en el que:

m representa 1;

45 A representa NHC(O);

cada R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

50 R<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno; y

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.

55 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una de las reivindicaciones 1 a 11, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 16. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 15, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en terapia.

65 18. Uso de un compuesto de fórmula (I) o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide.

## ES 2 274 110 T3

19. Uso de un compuesto de fórmula (I) o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.
- 5 20. Uso según la reivindicación 19, en el que la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 10 21. Uso de un compuesto de fórmula (I) o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de osteoartritis.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65