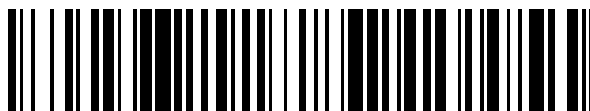


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 093**

51 Int. Cl.:

**C07C 251/00** (2006.01) **C07D 213/56** (2006.01)

**C07C 257/14** (2006.01) **C07D 307/52** (2006.01)

**C07D 213/81** (2006.01)

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07D 213/84** (2006.01)

**C07D 317/28** (2006.01)

**C07D 333/24** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 241/24** (2006.01)

**C07D 207/325** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2002 E 02799555 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1436249**

54 Título: **Agonistas muscarínicos**

30 Prioridad:

**21.09.2001 US 324141 P**

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

**21.01.2014**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)  
LILLY CORPORATE CENTER  
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, JENNIFER REBECCA;  
HITCHCOCK, STEPHEN ANDREW;  
LIU, BIN;  
TURNER, WILLIAM WILSON, JR. y  
JAMISON, JAMES ANDREW**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 439 093 T3

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

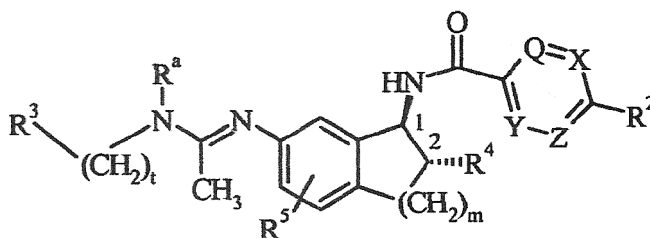
## DESCRIPCION

Agonistas muscarínicos

La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica y orgánica y proporciona compuestos que son activos en los receptores muscarínicos.

- 5 Los compuestos de la presente invención son agonistas muscarínicos. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos del receptor muscarínico M-1. Como tal, son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos del sistema nervioso central y otros sistemas del cuerpo. Estos trastornos incluyen trastornos cognitivos, ADHD, obesidad, enfermedad de Alzheimer, psicosis incluyendo esquizofrenia, y para el alivio de la presión intraocular tal como la que se encuentra en el glaucoma.
- 10 Ciertos compuestos de tipo indano se han descrito como útiles para el tratamiento de estados asociados con el malfuncionamiento del sistema colinérgico muscarínico se describen en las Publicaciones PCT Nos WO 97/25983, publicada el 24 de Julio de 1997, WO 99/04778, publicada el 4 de Febrero de 1999, y WO 98/31660, publicada el 23 de Julio de 1998.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



15

Fórmula I

en la que

Q, X, Y, y Z son cada uno CR<sup>1</sup> a condición de que al menos dos de Q, X, Y y Z sean CH;

20 R<sup>1</sup> está independientemente en cada caso seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, y ciano;

25 R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente substituido con uno a tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, ciano y nitro; naftilo opcionalmente substituido con uno a tres substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, ciano y nitro; heteroarilo opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o 1,3-benzodioxolilo opcionalmente substituido con un substituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30 R<sup>4</sup> es hidroxilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>a</sup> es metilo;

t es uno; y

m es uno; y que tiene la estereoquímica trans en la posición 1 y 2 mostrada anteriormente;

35 o sales de adición aceptables farmacéuticamente de los mismos.

La presente invención proporciona igualmente composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de Fórmula I y un diluyente aceptable farmacéuticamente.

40 Debido a que los compuestos de Fórmula I son agonistas del receptor muscarínico M-1, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos asociados con receptores muscarínicos, incluyendo: trastornos cognitivos (incluyendo trastorno cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo suave, deterioro

cognitivo asociado con esquizofrenia, y deterioro cognitivo inducido por quimioterapia), ADHD, trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manías, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia), demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, y demencia carente de histología distintiva), enfermedad de Parkinson, y Corea de Huntington. Igualmente, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de la colitis crónica, incluyendo la enfermedad de Crohn. Adicionalmente, los presente compuestos son útiles para el tratamiento del dolor (incluyendo dolor agudo y dolor crónico), xerostomía (boca seca), enfermedad del cuerpo de Lewy (incluyendo enfermedad del cuerpo de Lewy difusa), afasia (incluyendo afasia primaria y síndromes de afasia primaria), y síndromes hipotensivos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de trastornos asociados con receptores muscarínicos. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con receptores muscarínicos. La presente invención proporciona igualmente un compuesto de Fórmula I para uso en terapia.

Tal como se usa en la presente invención, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, fluoro, bromo o yodo.

El término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena alquilo recta o ramificada que tiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, y t-butilo. El término "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena alquilo recta o ramificada que tiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, e incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, y t-butoxi.

El término "heteroarilo" se adopta para indicar un anillo de cinco o seis átomos insaturado estable que contiene desde 1 hasta 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridazinilo, furilo, tienilo, y similares. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, piridinilo, y furilo.

Los compuestos de la presente invención forman sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente con una amplia diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos, e incluyen las sales aceptables fisiológicamente que frecuentemente se usan en química farmacéutica. Dichas sales son también parte de la presente invención. Una "sal de adición aceptable farmacéuticamente" se forma a partir de un ácido aceptable farmacéuticamente tal como es bien sabido en la técnica. Dichas sales incluyen las sales aceptables farmacéuticamente listadas en el Journal of Pharmaceutical Science, vol. 66, págs. 2-19, (1977), las cuales son conocidas para el técnico experto. Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. Pueden igualmente usarse las sales obtenidas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos fenil-substituidos, ácidos hidroxialcanóicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. De acuerdo con ello, dichas sales aceptables farmacéuticamente incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato,  $\alpha$ -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinnamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxiethylsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato, y similares.

La presente invención incluye los estereoisómeros y tautómeros de los compuestos de Fórmula I. En la presente invención, se han usado las designaciones de Cahn-Prelog-Ingold de (R)- y (S)- y la designación cis y trans de estereoquímica relativa para referirse a isómeros específicos y estereoquímica relativa.

Al igual que con cualquier grupo de compuestos activos farmacéuticamente, algunos grupos son preferidos en su aplicación de uso final. Los párrafos siguientes definen las clases preferidas.

j) R<sup>1</sup> es hidrógeno.

k) R<sup>1</sup> es halógeno.

l) R<sup>1</sup> es flúor.

m) Q, X, Y, y Z son cada uno CH.

n) uno de Q, X, Y, y Z es CF y los otros son CH.

o) Q es CF y X, Y, y Z son cada uno CH.

r) R<sup>1</sup> es fenilo.

s) R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, ciano, y nitro.

5 t) R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, ciano, o nitro.

u) R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con halógeno.

v) R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con flúor.

w) R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con flúor en la posición para.

x) R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con flúor en la posición para, y Q, X, Y, y Z son cada uno CH.

10 y) R<sup>2</sup> es fenilo, R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con flúor en la posición para, Q es CF, y X, Y, y Z son cada uno CH.

z) R<sup>a</sup> es metilo, R<sup>5</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidroxilo, t es uno, m es uno, R<sup>2</sup> es fenilo, y Q, X, Y, y Z son cada uno CH.

aa) R<sup>a</sup> es metilo, R<sup>5</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidroxilo, t es uno, m es uno, R<sup>2</sup> es fenilo, Q es CF, y X, Y, y Z son cada uno CH.

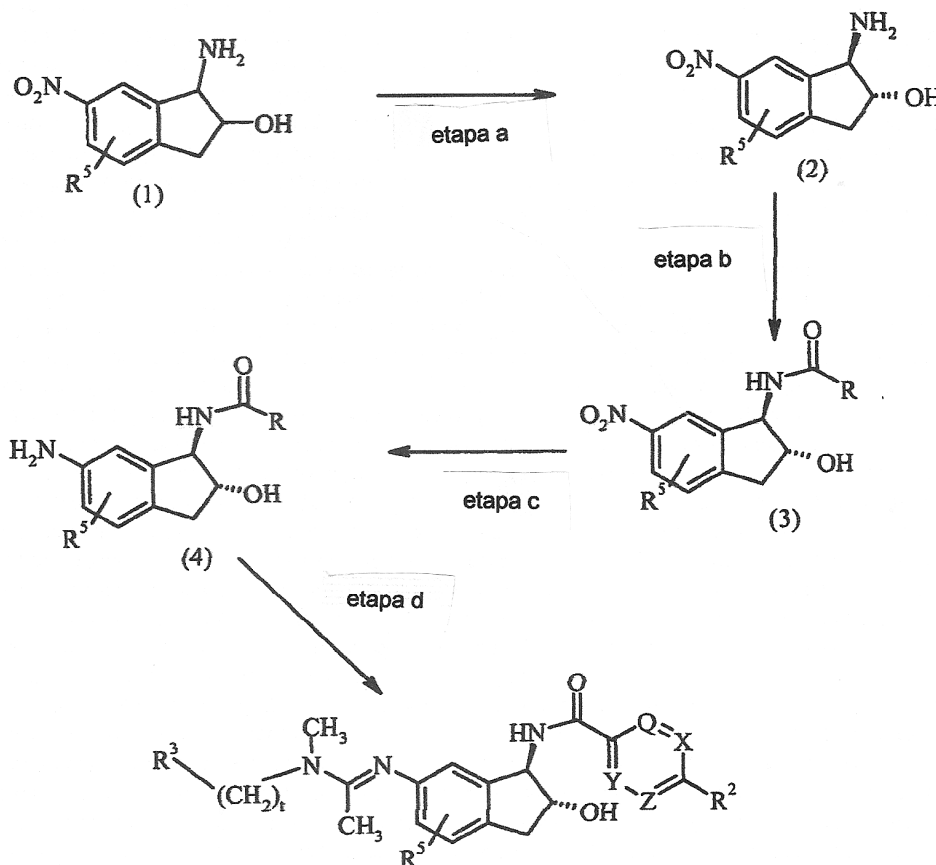
15 bb) R<sup>a</sup> es metilo, R<sup>5</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidroxilo, t es uno, m es uno, y R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con fluoro en la posición para.

Los párrafos precedentes pueden combinarse para definir clases preferidas adicionales de compuestos.

La compuestos de Fórmula I en la cual R<sup>4</sup> es hidroxilo, se prepararon mediante procedimientos descritos en el Esquema A. En el esquema A, todos los sustituyentes, salvo que se indique lo contrario, son tal como previamente se ha descrito, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

20

Esquema A



Fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es hidroxilo y m es 1

En el Esquema A, etapa a, el compuesto de Fórmula (1) se resolvió proporcionando un compuesto substancialmente puro de Fórmula (2). El compuesto de Fórmula (1) se preparó fácilmente mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica, tales como los que se encuentran en las Publicaciones PCT Nos. WO 97/25893, publicada el 24 de Julio de 1997, y WO 99/04778, publicada el 4 de Febrero de 1999. Tal como se usa en la presente invención, el término "substancialmente puro" se refiere a pureza enantiomérica. La estereoquímica deseada en los compuestos finales de Fórmula I puede introducirse de manera conveniente en el Esquema A, etapa a, mediante la resolución de los compuestos de Fórmula (1). El posterior procesamiento de los compuestos resueltos de Fórmula (1), mediante las etapas b, c, d, y opcionalmente la etapa e, descritas más adelante, dará como resultado compuestos substancialmente puros de Fórmula I. Pueden prepararse compuestos substancialmente puros de Fórmula I que son más del 80%, preferiblemente más del 90%, más preferiblemente más del 95%, lo más preferiblemente más del 97% puros enantioméricamente. El compuesto de Fórmula (1) puede resolverse mediante cromatografía quiral o mediante cristalización fraccionada de sales de adición de ácido diastereómeras. Es de esperar que para este fin sean adecuadas una amplia variedad de dichas sales. En la práctica, se ha encontrado que los isómeros de ácido mandélico son particularmente útiles.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (1) se pone en contacto con el ácido seleccionado. Generalmente, pueden usarse desde aproximadamente 0,4 equivalentes molares hasta un gran exceso del ácido seleccionado, siendo preferidos con aproximadamente 0,4 a 1,5 equivalentes molares y siendo más preferidos con aproximadamente 0,5 a 1,1 equivalentes molares. Típicamente, la resolución se lleva a cabo mediante la cristalización de la sal de adición de ácido procedente de una solución. En particular, son útiles disolventes tales como alcoholes inferiores, incluyendo metanol. Puede ser ventajoso usar pequeñas cantidades de agua con el disolvente(s) seleccionado co el fin de llevar a cabo la resolución en un volumen razonable. El uso de un anti-disolvente puede ser igualmente ventajoso. Tal como se usa en la presente invención, el término "anti-disolvente" se refiere a un disolvente en el cual la sal es significativamente menos soluble en comparación con el otro disolvente(s) seleccionado. Preferiblemente, cuando se usa un anti-disolvente este es miscible con el otro disolvente(s) seleccionado. Los anti-disolventes adecuados incluyendo éteres, tales como éter dietílico, metil t-butil éter, y similares, y otros acetatos de alquilo inferiores, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de butilo, acetato de amilo, acetato de iso-amilo, y similares, y alcanos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, y similares. Cuando se usa la mezcla racémica, debe tenerse cuidado en usar un anti-disolvente a fin de evitar la cristalización de la sal de la sal diastereómera no deseada.

Típicamente, la cristalización se lleva a cabo a temperaturas iniciales de aproximadamente 40°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente(s) seleccionado. A continuación, la mezcla se enfría para obtener la sal. Puede ser ventajoso el sembrado. Preferiblemente, la solución de cristalización se enfría lentamente. La cristalización es lo más convenientemente enfriada a temperaturas de desde temperatura ambiente hasta aproximadamente -20°C. La sal puede recogerse usando técnicas que son bien conocidas en la técnica, incluyendo filtración, decantación, centrifugación, evaporación, secado, y similares. El compuesto de Fórmula (2) puede usarse directamente como la sal de adición de ácido del ácido seleccionado. Como alternativa, antes de usar el compuesto de Fórmula (2) puede aislarse como otra sal de adición de ácido después del intercambio de ácido o puede aislarse en forma de la base mediante extracción bajo condiciones básicas, tal como es bien conocido y apreciado en la técnica.

Tal como es fácilmente obvio para un experto en la técnica, el compuesto representado de Fórmula (2) es de la configuración trans en las posiciones 1 y 2 del núcleo indano. Los compuestos cis se preparan fácilmente a partir de dichos compuestos trans mediante la protección de la amina, e inversión del centro hidroxilo, seguido de desprotección en caso necesario. Existe numerosos procedimientos que permiten las inversiones de los centro hidroxilo, tal como mediante la reacción de Mitsunobu con ácidos carboxílicos adecuados, incluyendo ácido acético y ácido benzoico, seguido de hidrólisis.

El Esquema de Reacción A, etapa b, representa la formación de un compuesto de Fórmula (3). Se entiende que el compuesto de Fórmula (3) puede ser uno en el cual R es un grupo según se desee en el producto final de Fórmula I tal como se ha definido anteriormente. Igualmente, R puede combinarse con el carbonilo para formar un grupo de protección, tal como t-BOC, el cual puede posteriormente separarse antes de la incorporación de un grupo R según se desee en el producto final de Fórmula I. La selección y uso de grupos de protección adecuados es bien conocida y apreciada en la técnica (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience).

Por ejemplo, cuando R es un grupo según se desee en el producto final, la reacción de acoplamiento representada en la etapa b se lleva a cabo usando el ácido apropiado o el haluro de ácido obtenido del mismo. Los ácidos apropiados incluyen diversos ácidos benzoicos sustituidos y haluros de ácidos, ácidos heteroarilos y haluros de ácidos, y diversos ácidos carboxílicos biarilo y haluros de ácidos. Los ejemplos incluyen ácido bifenil carboxílico y ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (2) se pone en contacto con un ácido apropiado para dar un compuesto de Fórmula (3). Dichas reacciones de acoplamiento son comunes en la síntesis de péptidos y los procedimientos de síntesis pueden usarse en la presente invención. Por ejemplo, pueden usarse reactivos de acoplamiento bien conocidos, tales como reactivos unidos a resinas y carbodiimidas con o sin el uso de aditivos bien conocidos tales como N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, etc., para facilitar esta acilación. Convencionalmente, esta reacción se lleva a cabo en un diluyente polar aprótico inerte tal como dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno (diclorome-

tano), cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), y similares. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C y típicamente requieren desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas. Una vez completada la reacción, el producto de Fórmula (3) se recupera mediante procedimientos convencionales que incluyen extracción, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares.

Como alternativa, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (2) se pone en contacto con un haluro de ácido de un ácido apropiado para dar un compuesto de Fórmula (3). Dichos haluros de ácido se encuentran comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de los ácidos correspondientes mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como mediante la acción de tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, o cloruro de oxilalilo, con o sin una pequeña cantidad de dimetilformamida, en un disolvente inerte tal como, tolueno, cloruro de metileno, o cloroformo; a temperaturas de desde aproximadamente 0-80°C. Típicamente, la reacción se lleva a cabo durante un período de tiempo que varía desde 1 hora hasta 24 horas. El haluro de ácido puede aislarse y purificarse o puede frecuentemente usarse directamente, es decir, con o sin aislamiento y/o purificación. Las reacciones de acoplamiento generalmente usan una base adecuada para purificar el ácido generado durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares. La reacción se lleva a cabo de manera convencional en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurno y similares, o bajo condiciones de Schoetten-Baumann en una mezcla disolvente tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno y agua. Típicamente, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperaturas de desde aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 80°C y típicamente requiere desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 24 horas. Una vez completada la reacción, el producto de Fórmula (3) se recupera mediante procedimientos convencionales que incluyen extracción, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares.

El Esquema de Reacción A, etapa c, representa la reducción de un grupo nitro para dar un compuesto de Fórmula (4). Dichas reacciones pueden llevarse a cabo mediante una diversidad de procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (3) puede hidrogenarse sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbón, para dar un compuesto de Fórmula (4). Dichas hidrogenaciones se llevan a cabo generalmente en un disolvente, siendo adecuado una diversidad de disolventes, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, o acetato de etilo o mezclas de los mismos. La hidrogenación puede llevarse a cabo a una presión inicial de hidrógeno de 137-1241 kPa. La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C. La reacción típicamente requiere 1 hora a 3 días. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como filtración, extracción, evaporación, trituración, precipitación, cromatografía, y recristalización.

En el Esquema A, etapa d, un compuesto de Fórmula (4) se pone en contacto con un agente de formación de amidina apropiado para dar un compuesto de Fórmula I. Los agentes de formación de amidina apropiados incluyen triflato de 1-metil-1-(4-fluorobencil)-N-metilmonio y yoduro de 1-metil-1-(4-fluorobencil)-N-metilmonio. Un experto en la técnica reconocerá que pueden prepararse los agentes de formación de amidina apropiados previamente o in situ, si se desea.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (4) se pone en contacto con desde aproximadamente 1-3 equivalentes de un agente de formación de amidina apropiado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente seco tal como cloruro de metileno, tolueno, o tetrahidrofurano a temperaturas de desde aproximadamente -20°C hasta 50°C. La reacción se lleva a cabo usando una base apropiada tal como piridina, colidina, o trietilamina. Típicamente, la reacción requiere 1 a 18 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como inactivación, filtración, extracción, evaporación, trituración, precipitación, cromatografía, y recristalización.

Tal como resultará fácilmente evidente, cuando R es un grupo de protección introducido en la etapa b, el grupo de protección puede retirarse después de la etapa d y la amina resultante asociarse con un ácido o haluro de ácido apropiado tal como se ha descrito también anteriormente en la etapa b para dar un compuesto de Fórmula I.

Algunos compuestos de Fórmula I son compuestos intermedios para otros compuestos finales de Fórmula I.

En el Esquema A, etapa opcional e, no mostrada, se forma una sal de adición de un compuesto de Fórmula I usando un ácido aceptable farmacéuticamente. La formación de sales de adición de ácido es bien conocida y apreciada en la técnica.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos y preparaciones siguientes. Estos ejemplos y preparaciones son únicamente ilustrativos y no están destinados de ningún modo a limitar la invención.

Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales, salvo que se designe lo contrario. Por ejemplo, "°C" se refiere a grados Celsius; "M" se refiere a molar o molaridad; "mmol" se refiere a milimol o milimoles; "g" se refiere a gramo o gramos; "ml" se refiere a mililitro o mililitros; "pf" se refiere a punto de fusión;

“salmuera” se refiere a solución de cloruro sódico acuosa saturada; etc. En la RMN <sup>1</sup>H, todos los desplazamientos químicos se dan en δ, salvo que se indique lo contrario.

#### Procedimientos de acoplamiento

##### Procedimiento A

##### 5 Acido 2-clorobifenil-4-carboxílico

Se combinaron 4-bromobenzoato de metilo (1,0 g, 4,65 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (799 mg, 5,1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (51 mg, 0,46 mmol) y carbonato sódico (1,5 g, 13,9 mmol) en DMF (20 ml) y agua (2,0 ml) con agitación. La mezcla de reacción se purgó con argón, se agregó trifenilfosfina (61 mg, 0,23 mmol) y se purgó nuevamente con argón. La reacción sellada se introdujo en un baño de aceite mantenido a 80°C y se dejó en agitación durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón corto de Celite con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó éster metílico de ácido 2-clorofenil-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El éster purificado se disolvió en THF (0,25 M) y se agregó un volumen igual de NaOH 1 M. Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez completada, la reacción se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del disolvente proporcionó 762 mg (67%) del compuesto. MS (m/e): 231,1 (M<sup>-</sup>).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente.

Acido 2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	MS 265,2 (M <sup>-</sup> )
Acido 2-metilbifenil-4-carboxílico	MS 211,3 (M <sup>-</sup> )
Acido 3-fluorobifenil-4-carboxílico	MS 215,1 (M <sup>-</sup> )
Acido 2'.6'-diclorobifenil-4-carboxílico	MS 264,9 (M <sup>-</sup> )
Acido 2',6'-difluorobifenil-4-carboxílico	MS 233,1 (M <sup>-</sup> )
Acido 2'-metoxilbifenil-4-carboxílico	MS 227,0 (M <sup>-</sup> )
Acido 3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico	MS 233,1 (M <sup>-</sup> )
Acido 3,2'-difluorobifenil-4-carboxílico	MS 233,1 (M <sup>-</sup> )
Acido 3-clorobifenil-4-carboxílico	MS 231,1 (M <sup>-</sup> )
Acido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico (hidrólisis en dioxano a 60°C)	MS 214,9 (M <sup>-</sup> )
Acido 3'-fluorobifenil-4-carboxílico (hidrólisis en dioxano)	MS 215,0 (M <sup>-</sup> )
Acido 3'-cianobifenil-4-carboxílico (hidrólisis con LiOH en dioxano)	MS 222,0 (M <sup>-</sup> )

##### Procedimiento de Referencia B

##### 20 Acido 5-fenilpiracino-2-carboxílico

Se combinaron éster metílico del ácido 5-cloropiracino-2-carboxílico (626 mg, 3,64 mmol), ácido fenilborónico (666 mg, 5,45 mmol), fluoruro de cesio (55 mg, 0,36 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (964 mg, 9,09 mmol) en DMF (5 ml) y agua (5 ml) con agitación. La mezcla de reacción heterogénea, abierta al aire, se introdujo en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de 5 minutos de calentamiento, se agregó Pd(OAc)<sub>2</sub> (81 mg, 0,36 mmol) en una sola porción y se dejó en agitación hasta que la reacción se volvió negra. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón corto de Celite con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó éster metílico de ácido 2-fenilpirimidino-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El éster purificado se disolvió en THF (0,25 M) y se agregó un volumen igual de NaOH 1 M. Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez completada, la reacción se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del disolvente proporcionó 63 mg (8%) del compuesto del epígrafe. RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 9,37 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,57-7,77 (m, 3H).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente.

Acido 2'-fluoro-6'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	MS 283,1 (M <sup>+</sup> )
Acido 3,2',4'-trifluorobifenil-4-carboxílico	MS 251,1 (M <sup>+</sup> )
Acido 4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico	MS 245,1 (MH <sup>+</sup> )
Acido 3-cloro-2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	MS 267,1 (M <sup>+</sup> )
Acido 4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxílico	MS 229,0 (M <sup>+</sup> )
Acido 4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	MS (265,1 (M <sup>+</sup> ))

### Procedimiento C

#### Acido 3',4'-difluorobifenil-4-carboxílico

5 Se combinaron ácido 3,4-difluorobencenoborónico (1,0 g, 5,2 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (0,241 g, 1,73 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,019 g, 0,086 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,111 g, 0,345 mmol), y fosfato potásico (0,733 g, 3,454 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón y se agregó DMF anhidro (20 ml) a la mezcla de reacción. El recipiente de reacción sellado se calentó a 120°C con agitación hasta completarse la reacción. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón corto de Celite con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó éster metílico de ácido 3',4'-difluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El éster purificado se disolvió en dioxano (45 ml) y se agregó un volumen igual de NaOH acuoso 1 M. El recipiente de reacción se calentó a 60°C con agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron, proporcionando 0,048 g (12%) del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 235 (M<sup>+</sup>).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente.

Acido 3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico	MS 225,0 (M <sup>+</sup> )
Acido 3',5'-difluorobifenil-4-carboxílico	MS 233,0 (M <sup>+</sup> )
Acido 3',5'-diclorobifenil-4-carboxílico	MS 267,1 (M <sup>+</sup> )
Acido 3'-clorobifenil-4-carboxílico	MS 230,9 (M <sup>+</sup> )
Acido 2',3'-difluorobifenil-4-carboxílico	MS 264,9 (M <sup>+</sup> )
Acido 4'-clorobifenil-4-carboxílico	MS 230,9 (M <sup>+</sup> )

### Procedimiento D

#### Acido 2',4',6'-trimetilbifenil-4-carboxílico

20 Se combinaron 1-yodo-2,4,6-trimetilbenceno (2,966 g, 12,05 mmol), ácido 4-carboxifenilborónico (1,0 g, 6,026 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,067 g, 0,005 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,388 g, 1,2055 mmol), y fosfato potásico (2,557 g, 12,05 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón y se agregó DMF anhidro (20 ml) a la mezcla de reacción. El recipiente de reacción sellado se calentó a 120°C con agitación hasta completarse la reacción tal como se determinó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó yoduro de metilo (1,0 ml, 36,63 mmol) a la mezcla de reacción con agitación continuada hasta completarse la reacción. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón corto de Celite con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó éster metílico del ácido 2',4',6'-trimetilbifenil-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El éster purificado se disolvió en dioxano (45 ml) y agua (5 ml) conteniendo 5 eq. de LiOH con agitación a 60°C. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron, proporcionando 0,023 g (16%) del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 239,1 (M<sup>+</sup>).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente.



Acido 2',4',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico	MS 251,0 (M)
Acido 2'-fluoro-4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	MS 283,0 (M)

#### Procedimiento E

##### Acido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico

5 Se combinaron ácido 4-carboximetoxifenilborónico (1,021 g, 5,67 mmol), 1-bromo-2,4-difluorobenceno (1,000 g, 5,181 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,113 g, 0,50 mmol), trifenilfosfina (0,149 g, 0,505 mmol), y carbonato sódico (1,684 g, 0,568 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón. Se agregó DMF (20 ml) y agua (2,0 ml) con agitación. El recipiente de reacción sellado se introdujo en un baño de aceite a 80°C y se dejó en agitación durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón corto de Celite con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó éster metílico del ácido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El éster purificado se disolvió en dioxano (5 ml) y se agregó NaOH 5 M. Se agitó vigorosamente a 50°C durante 15 horas. Una vez completada la reacción, esta se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del disolvente proporcionó 300 mg (24,7%) del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 233,0 (M).

#### 15 Procedimiento G

##### Acido 3-fluorobifenil-4-carboxílico

20 Se combinaron 2-fluoro-4-bromobenzoato de metilo (1,25 g, 5,36 mmol), ácido fenilborónico (1,30 g, 10,72 mmol) y CsF (2,02 g, 13,40 mmol) en DMF (25 ml) y agua (3,0 ml) con agitación. La mezcla de reacción heterogénea se introdujo abierta al aire en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de 5 minutos de calentamiento, se agregó Pd(OAc)<sub>2</sub> (120 mg, 0,536 mmol) en una sola porción y se agitó hasta que la reacción se volvió de color negro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón corto de Celite con acetato de etilo adicional. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó éster metílico del ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido. El éster purificado se disolvió en THF (0,25 M) y se agregó volumen igual de NaOH 1 M. Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez completada la reacción, esta se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del disolvente proporcionó 965 mg (84%) del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 214,9 (M).

Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente.

Acido 3-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxílico	MS 229,0 (M)
Acido 2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carboxílico	MS 205,1 (M)
Acido 3-fluoro-2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	MS 283,1 (M)

#### 30 Procedimiento J

##### Acido 3,5-difluorobifenil-4-carboxílico

Se combinaron 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0,863 ml, 7,50 mmol) y ácido fenilborónico (1,22 g, 10,00 mmol) y se sometieron a las condiciones descritas en el Procedimiento G, proporcionando 1,3 g de 3,5-difluorobifenilo.

35 Se disolvió 3,5-difluorobifenilo bruto (1,3 g, 6,83 mmol) en THF (14 ml) y se enfrió a -78°C. Se preparó LiTMP a partir de la adición de BuLi (solución 1,6 M en hexanos, 535 ml) a tetrametil piperidina (1,4 ml, 1,25 equiv.) a -78°C e THF (14 ml). Mediante una cánula el LiTMP enfriado se transfirió dentro del 3,5-difluorobifenilo enfriado y la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Se burbujeó dióxido de carbono gaseoso a través de la solución durante 5 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, se vertió dentro de 50 ml de NaOH 1 M, y se extrajo con 50 ml de EtOAc. La capa orgánica se descartó. La capa acuosa remanente se acidificó con HCl concentrado y se extrajo dos veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron, proporcionando 1,22 g del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (77%). MS (m/e): 233,1 (M).

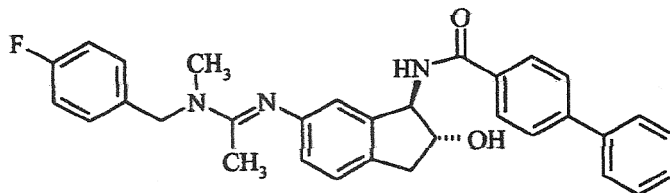
Procedimiento KAcido 3,2',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico

- 5 Se combinaron 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (3,66 g, 15,75 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolanilo (5,0 g, 19,68 mmol) y acetato potásico (4,63 g, 47,19 mmol) en DMSO (40 ml) y la solución se purgó con argón. Se agregó PdCl<sub>2</sub>(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)<sub>2</sub> (10% en moles, 1,35 g) y la solución se purgó con argón. La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El aceite de color negro resultante se re-disolvió en acetato de etilo:hexanos 1:2, se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, y se concentró. Se obtuvo éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 El aceite de color amarillo resultante se disolvió en acetona (100 ml) y se combinó con NaIO<sub>4</sub> (10,1 g, 47,25 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (3,63 g, 47,25 mmol), y agua (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 3,0 g de ácido 3-fluoro-4-carbometoxibenceno borónico en forma de un sólido de color blanquecino.
- 15 El ácido borónico obtenido anteriormente (800 mg, 4,04 mmol) y 2,6-difluorobromobenceno (1,17 g, 6,06 mmol) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Procedimiento G, proporcionando 380 mg del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 251,1 (M<sup>+</sup>).

Procedimiento de Referencia NAcido 6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridino-3-carboxílico

- 20 Se combinaron éster metílico del ácido 6-bromopiridino-3-carboxílico (387 mg, 1,79 mmol), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (338 mg, 2,19 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (40 mg, 0,18 mmol), fluoruro de cesio (27 mg, 0,18 mmol) y carbonato sódico (570 mg, 5,38 mmol) en DMF (6 ml) y agua (8 ml) con agitación. La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub>, se agregó trifenilfosfina (47 mg, 0,18 mmol), y se purgó nuevamente con N<sub>2</sub>. La reacción sellada se introdujo en un baño de aceite mantenido a 80°C y se dejó en agitación durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice. La columna se lavó con diclorometano (100 ml), seguido de metanol acuoso (100 ml, 3 metanol/1 agua). Las fracciones combinadas se redujeron en vacío y el sólido residual se suspendió en agua (10 ml). Se filtró para eliminar un sólido de color negro y se acidificó con solución de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 4. Se formó un precipitado de color negro, el cual se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando 306 mg (74%) del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 231,9 (MH<sup>+</sup>).
- 25
- 30 Los compuestos siguientes se prepararon esencialmente tal como se ha descrito anteriormente.

Acido 2'-fluorobifenil-4-carboxílico	MS 215,1 (M)
Acido 2'-metilfenil-4-carboxílico	MS 211,2 (M)

**Ejemplo 1-1**(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico

- 35 Se agregó lentamente una solución de 375 g (5,13 mol, 1,12 equiv.) de N-metilacetamidina en THF (1,76 litros) a 224 g (5,56 mol, 1,2 equiv.) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) en forma de una suspensión en THF (8,75 litros). Después de 30 minutos, cuando se había agregado el 25% de la solución, se agregaron 875 g (4,63 mol, 1 equiv.) de bromuro de 4-fluorobencilo y las soluciones de N-metilacetamidina y 4-bromuro de fluorobencilo remanentes simultáneamente a lo largo de las siguientes 3 horas. Se usó un baño de agua para mantener la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla resultante se agitó durante una noche y se vertió dentro de una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl al 20% (2,5 litros), agua (6,5 litros), y acetato de etilo (9 litros). Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (4,5 litros y, a continuación, 2 litros). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (4 litros) y, a continuación, con salmuera (7 litros). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó, proporcionando un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (7 litros) y heptano (1,75 litros). Las capas se separaron y la capa de acetonitrilo se lavó nuevamente con heptano (1,7 litros). Las capas de heptano
- 40

se combinaron y se volvieron a extraer con acetonitrilo (0,5 litros). Las capas de acetonitrilo se combinaron y se evaporaron, proporcionando 0,814 kg de N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida.

La N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida (0,500 kg, 2,76 mol) se disolvió en THF (11,5 litros). Se agregó pentasulfuro de fósforo (0,737 kg, 1,65 mol, 0,6 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo a lo largo de 1-2 horas. Después de 5 horas a reflujo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtraron, y se lavaron con 12,5 litros de THF. El filtrado se combinó con un filtrado idéntico procedente de una reacción separada y se concentraron hasta 0,978 kg de un residuo. El residuo se disolvió y se cromatografió sobre 2,7 kg de gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionando 1,01 kg de sólido. El sólido se suspendió con cloruro de metileno (1 litro) durante 15-30 minutos, se agregó heptano (5 litros), la mezcla se enfrió a 0-5°C, y se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó, proporcionando 0,814 kg de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida.

Se agregaron 11,5 litros de acetonitrilo y 2,52 kg (17,7 mol, 1,5 equiv.) de yoduro de metilo a 2,30 kg (11,6 mol) de N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida. La mezcla se calentó a 35°C durante 21 horas. El volumen se redujo a la mitad sobre un evaporador rotatorio y se agregaron 14 litros de MTBE. El volumen se redujo nuevamente a la mitad y se agregaron otros 14 litros de MTBE. La suspensión resultante se enfrió a 0°C, el sólido se recogió por filtración, y se secó, proporcionando 3,92 kg de yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio en forma de un sólido de color blanco.

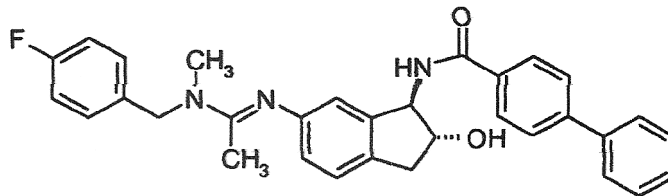
Se agregaron 85 litros de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado y 28 litros de agua a 6,20 kg (35,0 mol) de 1,2-epoxi-6-nitroindano. La mezcla se calentó a 36°C durante 21 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite (10 kg) y la torta se lavó con agua. A la torta húmeda se agregaron 155 litros de metanol, 1,3 litros de agua, y 5,80 kg (38,1 mol, 1,09 equiv.) de ácido (S)-(+)-mandélico. La mezcla se calentó durante 2 horas a 55°C y se filtró a través de un cartucho de filtro impregnado con carbón. El volumen del filtrado se redujo mediante destilación al vacío hasta aproximadamente 35 litros y se agregaron 130 litros de EtOAc. El volumen se redujo mediante destilación al vacío hasta aproximadamente 65 litros. La mezcla se enfrió a -8°C y se agitó durante 8 horas. La suspensión se filtró y el sólido se seco, proporcionando 7,6 kg de un sólido. Este sólido se suspendió en 30 litros de metanol y 0,3 litros de agua, y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 45°C a lo largo de 0,5 horas y se agitó durante 12 horas, seguido de enfriamiento a 22°C y agitación durante 10 horas. El sólido se recogió mediante filtración y secó, proporcionando 2,7 kg de (S)-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano.

Se agregó (S)-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano (0,64 kg, 1,85 mol) a una mezcla de tolueno (9,6 litros) y  $\text{NaOH}$  1 N acuoso (4,8 litros, 2,6 equiv.). Después de 1 hora, se agregó cloruro de 4-bifenilcarbonilo (0,44 kg, 2,0 mol, 1,1 equiv.) en porciones a lo largo de 20-30 minutos. Después de 22 horas, los sólidos se filtraron bajo vacío y se lavaron secuencialmente con 0,5 litros de tolueno, 2 litros de agua, y 2 litros de tolueno. La torta se secó, proporcionando 0,74 kg de (R)-(6-nitro-2-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico. Se agregaron 38,2 litros de acetato de etilo a 1,914 kg de (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico preparada de una manera similar. La suspensión se agitó durante 18 horas, el sólido se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando 1,76 kg de (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

Se combinó una suspensión de 0,176 kg de Pd-C al 10% (50% húmedo en agua) y 1,7 kg de (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico en 17,5 litros de DMF con hidrógeno (345 kPa). Después de 19 horas, la mezcla de reacción se filtró, se agregó una porción de la solución de DMF (5 litros) a agua (10 litros), y la suspensión se agitó durante 2 horas, repitiéndose dos veces para consumir el volumen de reacción completo. Las suspensiones se filtraron conjuntamente, y la torta de filtro resultante se lavó con agua (3x7 litros). La torta del filtro se secó, proporcionando 1,42 kg de (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico.

La (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico (0,969 kg, 2,81 mol) se suspendió en THF (9,7 litros) y se agregaron yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio (0,954 kg, 2,81 mol) y 4-dimetilamoniopiridina (34,5 g, 0,281 mol). La mezcla se agitó durante 24 horas, y el disolvente se eliminó en vacío. La espuma resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12,5 litros) y la fase orgánica se lavó con  $\text{HCl}$  1,0 N (1x4 litros y 1x3 litros),  $\text{NaOH}$  1,0 M (1x2,4 litros) y  $\text{NaCl}$  saturado (1x4 litros). La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y el disolvente se eliminó, proporcionando un sólido. El sólido se disolvió en acetonitrilo (9 litros) mientras se calentaba a 35-40°C. Después de aproximadamente 30 minutos, se agregaron cristales de siembra, lo cual dio como resultado una suspensión espesa, de color blanco. La mezcla se enfrió a -15°C y se agitó a esta temperatura durante 1-2 horas. La suspensión se filtró y se secó, proporcionando 1,10 kg del compuesto del epígrafe en forma de un solvato de acetonitrilo parcial.

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,90 (d, 2, J = 8,6), 7,69 (d, 2, J = 8,6), 7,63 (d, 2, J = 8,2), 7,48 (t, 2, J = 8,2, 7,6), 7,41 (d, 1, J = 7,3), 7,24 (dd, 2, J = 8,5, 5,2), 7,14 (d, 1, J = 7,9), 7,04 (t, 2, J = 8,7), 6,72-6,63 (m, 3), 5,31 (t, 1, J = 5,6), 4,84 (s ancho, 1), 4,64 (dd, 2, J = 21,4, 15,6), 4,54 (dd, 1, J = 14,0, 7,9), 3,32 (dd, 1, J = 15,6, 7,9), 3,01 (s, 3), 2,95 (dd, 1, J = 15,7, 8,0), 1,97 (s, 3). MS (M/z): 508,2 (M+1).

**Ejemplo 2-1**(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifeníl-4-carboxílico

- 5 Se combinaron trans-1-amino-2-hidroxi-6-nitroindano (20,2 g, 0,10 mol) y ácido S-mandélico (16,7 g, 0,11 mol, 1,1 equiv.) en 173 ml de metanol y 3,6 ml de agua. Se calentó a reflujo y, a continuación, se agregaron 200 ml de acetato de etilo. Se sembró y dejó enfriar a 23°C. Después de agitación durante 4 horas a 23°C, se enfrió durante 3 horas a -3°C y, a continuación, se filtró y lavó con metanol al 40% frío y acetato de etilo al 60%, proporcionando un sólido. El sólido se secó en una estufa de vacío durante 16 horas, proporcionando una mezcla 59:41 de sales diastereómeras que favorecen al 1(R).amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano.
- 10 La mezcla 59:41 de sales diastereómeras se combinó con 35 ml de metanol y 0,32 g de agua. Se calentó a aproximadamente 64°C, se dejó enfriar a aproximadamente 45°C, y se agitó durante 14 horas y, a continuación, a 23°C durante 14 horas, proporcionando un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol, y se secó en una estufa de vacío a 45°C durante 26 horas, proporcionando 2,64 g de S-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano de alta pureza enantiómera. HRMS (m/z): 194,0691. IR (CHCl<sub>3</sub>) 1347, 1074 cm<sup>-1</sup>.
- 15 Se combinaron 40,2 g de S-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano (116,1 mmol), 320 ml de agua, 650 ml de acetato de etilo, 26,6 g de dicarbonato de di-terc-butilo (121,9 mmol, 1,05 equiv.), y una cantidad adicional de 200 ml de acetato de etilo. Se agregaron 120 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N (120 mmol, 1,03 equiv.) gota a gota. Después de 15 horas, se formó un sólido. El sólido se recogió y se lavó con agua (3 veces) y acetato de etilo (3 veces). Se secó, proporcionando 19,4 g (57%) de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano en forma de un sólido de color blanco: MS (m/z): 295 (M+1). [α]<sub>D</sub> = -111 (c = 1, MeOH).
- 20 Se combinaron 30,5 g de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano (0,11 mol), 800 ml de THF, 800 ml de acetato de etilo y 6,3 g de paladio al 5% sobre carbón. Se hidrogenó a 345 kPa de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó, proporcionando 29,5 g de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano: MS (m/z): 265 (M+1). IR (KBr) 1699, 1535 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub> = -122 (c = 1, MeOH).
- 25 A una solución de NaH (6,86 g, 0,172 mol, 60% en aceite mineral, 1,3 equiv.) en THF (250 ml), se agregó gota a gota una solución de N-metilacetamida (11,6 g, 0,159 mol, 1,2 equiv.) en THF (90 ml). Después de aproximadamente 20 minutos, se agregó bromuro de 4-fluorobencilo (25 g, 0,132 mol). Se agitó durante aproximadamente 62 horas y, a continuación, se vertió sobre agua-hielo (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml y 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El aceite se disolvió en acetonitrilo y se extrajo con hexano para eliminar el aceite mineral, proporcionando 22,79 g de N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida: p.fus. = 48-54°C; R<sub>f</sub> = 0,45 (MeOH al 4%/cloruro de metileno); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,27-6,93 (m, 4), 4,5 (d, 2), 2,91 (s, 3), 2,14 (s, 3).
- 30 Se combinó N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida (364,8 g, 2,01 mol) y THF (9 litros). Se agitó para proporcionar una solución y, a continuación, se agregó pentasulfuro de fósforo (537,7 g, 1,21 mol). Después de 45 minutos, se calentó a reflujo. Después de 3 horas, se dejó enfriar y se agitó durante una noche, proporcionando un sólido. El sólido se eliminó por filtración y la torta del filtro se lavó con THF (4 litros). El filtrado se evaporó, proporcionando un residuo, se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y se pasó sobre una columna corta de gel de sílice 60 (1,2 kg) pre-acondicionada con heptano. Se eluyó con 4 litros de heptano/cloruro de metileno (1:1), seguido de cloruro de metileno al 100%, proporcionando, después de recogida y secado, 217,98 g de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida: p.fus. = 99-104°C; R<sub>f</sub> = 0,42 (cloruro de metileno); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,35-7,26 (m, 3), 7,14-6,96 (m, 3), 5,28 (s, 1,2) y 4,79 (s, 0,8), 3,42 (s, 1,2) y 3,15 (s, 1,8), 2,72 (s, 1,2) y 2,69 (s, 1,8). Nota: Se estima que los protones parciales son debidos a rotámeros.
- 35 Se combinaron N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida (14,03 g, 0,071 mol) y cloruro de metileno (140 ml) bajo nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó gota a gota trifluorometanosulfonato de metilo (9,66 ml, 0,085 mol, 1,2 equiv.). Después de 15 minutos, se retiró el baño de agua y se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo vacío, obteniéndose 25,89 g (100%) de triflato de 1-metil-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio.
- 40 Se combinaron triflato de 1-metil-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio (5 g, 13,8 mol), cloruro de metilo (50 ml) y 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-6-aminoindano (3,65 g, 13,8 mol) bajo nitrógeno. Se agregó piridina (0,15 ml). Después de 2,5 horas se formó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una cantidad mínima de
- 45
- 50

cloruro de metileno, y se secó en una estufa de vacío, proporcionando 6,29 g (79%) de triflato de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano en forma de un sólido de color blanco. P.fus. = 123-132°C.

5 Se enfrió ácido trifluoroacético (TFA, 66 ml) en un baño de hielo y se agregó triflato de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano (29,65 g, 0,051 mol) en porciones conjuntamente con 3 ml de cloruro de metileno. Se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno (500 ml) y agua-hielo (500 ml). Se agregó hidróxido sódico acuoso 2 M (450 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml).  
10 La capa orgánica se enfrió, se agregó hidróxido sódico acuoso 1 N (76 ml) y agua (76 ml) y se agitó.

A la N'-(3-amino-2-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina producida mediante los procedimientos anteriores, se agregó cloruro de 4-bifenilcarbonilo (11,05 g, 0,051 mol, 1 equiv.) en porciones. Se agregó una cantidad adicional de 50 ml de agua. Después de 2 horas, las capas se separaron, la capa orgánica se extrajo con agua (300 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, proporcionando 27,06 g del compuesto del epígrafe en forma de una espuma de color blanca.  
15

Se cristalizaron una porción de 10 g del compuesto del epígrafe a partir de 10 ml/g de acetonitrilo, proporcionando 5,96 g del compuesto del epígrafe: p.fus. 103-111°C. MS (m/z): 508 (M+1).

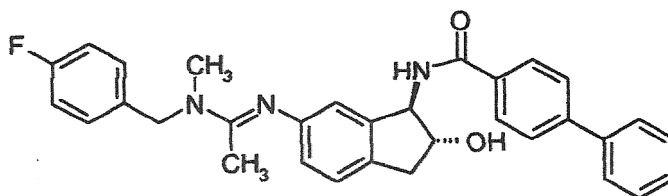
El compuesto del epígrafe obtenido mediante recristalización anterior se suspendió en una mezcla de 45 ml de acetato de etilo y 45 ml de hexano durante 16 horas, proporcionando el compuesto del epígrafe, p.fus. 139-142°C.

20 El compuesto del epígrafe con p.fus. 139-142°C (1 g) se combinó con etanol absoluto (12 ml). Se calentó a aproximadamente 50°C hasta que los sólidos se disolvieron. Se agregó agua desionizada (4,5 ml) gota a gota, seguido de la adición de cristales de siembra de la fusión polimorfa de aproximadamente 150-152°C. Se enfrió a aproximadamente 23°C durante 1,5 horas, proporcionando una suspensión espesa. La suspensión se enfrió en un baño de hielo, se filtró, y se secó en una estufa de vacío a 50-60°C, proporcionando 0,76 g del compuesto del epígrafe: p.fus. 150-152°C.  
25

Tal como entenderá un experto en la técnica, un nombre alternativo para el compuesto del epígrafe es 6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2-hidroxi-1-bifenilamidoindano.

### Ejemplo 2-2

(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico



30 Se combinaron 50,0 g (0,144 mol) de S-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano y 750 ml de tolueno. Se agregaron 375 ml (0,375 mol, 2 equiv.) de hidróxido sódico acuoso 1 N, seguido de 470 ml de agua. Se agitó durante aproximadamente 22 minutos y, a continuación, se agregaron 35,5 g (0,159 mol, 1,1 equiv.) de cloruro de 4-bifenilcarbonilo gota a gota durante aproximadamente 6 minutos. Después de 3,5 horas, se filtró la suspensión resultante, se lavó la torta del filtro con tolueno, y se secó en vacío a 50°C durante 18 horas, proporcionando 56,1 g de 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano: IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3293,1640,1549,1528, 1345, 1329, 1086, 739; HRMS calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 374,1267, Encontrado: 374,1266.  
35

Se combinaron 55,7 g de 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano, 550 ml de DMF y 2,8 g de catalizador de Pd al 10%C. Se hidrogenó a 345 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4,75 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 1200 ml de agua, proporcionando una suspensión. La suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua, y se secó en vacío a 50°C. Se combinaron el producto seco y aproximadamente 1 litro de agua y se mantuvo en suspensión durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua, y se secó en vacío, proporcionando 45,4 g (90%) de 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano: IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3584, 3364, 3277, 1632, 1543, 1326, 1073, 743; HRMS calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 344,4120, Encontrado: 344,1525.  
40

45 Se combinaron N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida (364, 8 g, 20,1 mol) y THF (9 litros). Se agitó para disolverlos y, a continuación, se agregó pentasulfuro de fósforo (537,7 g, 1,12 mol). Después de 45 minutos, se calentó a reflujo durante 3 horas y, a continuación, se enfrió y se agitó durante una noche, proporcionando un sólido. El sólido se recogió por filtración y la torta se lavó con THF (4 litros), el filtrado se evaporó en vacío, proporcionando un residuo,

el residuo se disolvió en cloruro de metileno (aproximadamente 500 ml), y se pasó sobre una torta de gel de sílice 60 (1,2 kg) pre-acondicionada con heptano. Se eluyó con 4 litros de heptano/cloruro de metileno (1:1), seguido de cloruro de metileno al 100%, proporcionando 217,98 g de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida (55%): p.fus. = 99-104°C;  $R_f$  = 0,42 (cloruro de metileno); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,35-7,26 (m, 1), 7,14-6,96 (m, 3), 5,28 (s, 1,2) y 4,79 (s, 0,8), 3,42 (s, 1,2) y 3,15 (s, 1,8), 2,72 (s, 1,2) y 2,69 (s, 1,8). Nota: Se estima que los protones parciales son debidos a rotámetros.

Se agregó yoduro de metilo (10,76 g, 75,8 mmol) en una sola porción a una suspensión de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida (10 g, 50,6 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Se calentó a 35°C durante 46 horas y, a continuación, se enfrió a aproximadamente 23°C. El volumen de la mezcla de reacción se redujo hasta aproximadamente 25 ml mediante vaporación y, a continuación, se agregó metil t-butil éter (50 ml). Nuevamente se redujo el volumen mediante evaporación hasta 25 ml y, a continuación, se diluyó con otros 50 ml de metil t-butil éter, proporcionando un sólido. Se enfrió a 0°C, se filtró, se lavó con 15 ml de metil t-butil éter frío, y se secó, proporcionando 16,89 g de yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio en forma de un sólido de color amarillo, p.fus. 142-150°C. MS (Electrospray): teóricamente para la porción imonio  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2$ : 212; Encontrado: 212.

Se combinaron 10 g (0,029 mol) de 1(R)-amino-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano, 0,4 g (0,032 mol, 0,011 equiv.) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 200 ml de acetona y 10,8 g (96% de concentración, 0,0305 mol, 1,05 equiv.) de yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta una espuma. Se combinaron la espuma y 120 ml de tolueno, se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas, se filtró, y se secó en vacío a 50°C, proporcionando un residuo, la sal hidroyoduro del compuesto del epígrafe, caracterizada por la siguiente RMN: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,02 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H); 7,82-7,93 (m, 1H); 6,90-7,69 (m, 14H); 4,85-5,25 (m, 2H); 4,60-4,80 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,00-3,20 (m, 2H); 2,60-2,75 (m, 1H); 2,10-2,35 (m, 4H).

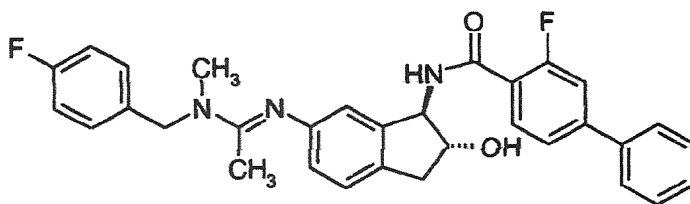
El residuo se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y se extrajo con 200 ml de hidróxido sódico acuoso 1,0 M, seguido de 200 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se evaporó en vacío, proporcionando 15 g del compuesto del epígrafe.

Se combinaron 5,0 g del compuesto obtenido anteriormente y 200 ml de cloruro de metileno. Se agregó 1,00 g de carbón DARCO, se agitó durante 1 hora y, a continuación, se filtró a través de un lecho de Hyflo. Se evaporó en vacío, proporcionando 4,0 g de un residuo. El residuo se disolvió en etanol absoluto (aproximadamente 40 ml) y se agregó agua desionizada (12 ml), proporcionando un sólido. La suspensión de sólido se calentó a 55°C durante 30 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó. Después de 24 horas, se filtró, se lavó con 10 ml de mezcla de EtOH:agua (10:3) y se secó en vacío, proporcionando 1,5 g del compuesto del epígrafe: p.fus. 108-112°C.

Un experto en la técnica reconocerá que un nombre alternativo para el compuesto del epígrafe es 6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2-hidroxi-1-bifenilamidoindano.

### Ejemplo 3-1

(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico



Se combinaron ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (10 g, 45,7 mmol), metanol (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (5,0 ml). Se calentó a reflujo. Después de 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó en vacío, proporcionando un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 400 ml), se extrajo con 2x80 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y 1x80 ml de salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó en vacío, proporcionando 9,32 g (88%) de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz): 8,80 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J$  = 10,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd,  $J$  = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 0,6 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3010, 2995, 1723, 1603, 1484, 1438, 1406, 1294, 1277, 1095, 885; Análisis calculado para  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$ : C, 41,23; H, 2,60; Encontrado: C, 40,97; H, 2,61.

Se combinaron 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (9,3 g, 40,0 mmol), ácido fenilborónico (9,75 g, 80,0 mmol) y fluoruro de cesio (32,6 g, 100,1 mmol), DMF (190 ml) y agua desionizada (50 ml). Se calentó a 80°C y se agregó  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (303 g, 4,0 mmol). Después de 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Hyflo con la ayuda de 100 ml de acetato de etilo, el filtrado se extrajo con 2x100 ml de cloruro de litio acuoso al 5%, 2x50

ml de hidróxido sodico acuoso 1,0 M, y 2x100 ml de salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó en vacío, proporcionando 8,85 g (96%) de 3-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 3,96 (s, 3H); IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3033, 2954, 1721, 1622, 1437, 1409, 1298, 1289, 1266, 1097; Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>: C, 73,03; H, 4,82; Encontrado: C, 73,06; H, 4,86.

Se combinaron 3-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (81,8 g, 35,5 mmol), THF (225 ml) e hidróxido sodico acuoso 1,0 M (225 ml). Se calentó a 50°C durante 8 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (300 ml) y se extrajo con 2x200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó en vacío, proporcionando 7,12 g (93%) de ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 13,22 (s ancho, 1H), 7,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 3H); IR (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3035, 2666, 2575, 1699, 1621, 1563, 1408, 1298, 1265, 1193, 904; Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub>: C, 77,22; H, 4,20; Encontrado: C, 72,18; H, 4,35.

Se combinaron 10,46 g (0,048 mol) de ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico, 432 ml de cloruro de metileno, 7 gotas de dimetilformamida y 5,44 ml (0,062 mol, 1,3 equiv.) de cloruro de oxalilo. Después de 2 horas, el disolvente se evaporó, proporcionando cloruro de 3-fluorobifenil-4-carbonilo en forma de un sólido.

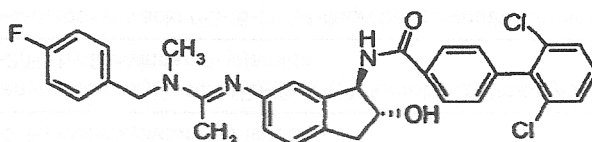
Se combinaron 20,96 g (0,58 mol) de triflato de 1-metil-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio, 53 ml de piridina y 15,33 g (0,58 mol, 1 equiv.9 de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano. Después 4,2 horas, se evaporó mediante evaporación rotatoria para eliminar la mayor parte de la piridina, se agregó acetato de etilo, y se eliminó mediante evaporación rotatoria, proporcionando un residuo. El residuo se almacenó durante una noche a 0°C, se agregó acetato de etilo (400 ml), y se extrajo con 200 ml de hidróxido sodico acuoso 1 N, seguido de 200 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, proporcionando un residuo. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 3-10% en cloruro de metileno, proporcionó 18,85 g (76%) de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano: MS m/z = 428 (M+1); p.fus. = 123-132°C.

Se combinaron 18,86 g (0,044 mol) de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano y 110 ml de ácido trifluoroacético en un baño de hielo. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó mediante evaporación rotatoria, proporcionando un residuo. El residuo se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno y se enfrió en un baño de hielo hasta aproximadamente 13°C, se agregó hidróxido sodico acuoso 1 N (272 ml), seguido de 11,26 g (0,048 mol, 1,1 equiv.) de cloruro de 3-fluorobifenil-4-carbonilo disueltos 120 ml de cloruro de metileno. Se agregó una cantidad adicional de 30 ml de hidróxido sodico acuoso 1 N y se agitó a aproximadamente 10°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y cloruro de metileno. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua, se secó y se concentró sobre un evaporador rotatorio, proporcionando 20,67 g de un residuo. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 3-10% en cloruro de metileno, seguido de de una segunda cromatografía sobre gel de sílice usando un eluyente Prep 2000 con un gradiente de 3-10% de metanol en cloruro de metileno, proporcionó 11,34 g (49%) del compuesto del epígrafe. MS (m/z = 526 (M+1).

Un experto en la técnica reconocerá que un nombre alternativo para el compuesto del epígrafe es 6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2-hidroxi-1-(2-bifenilamido)indano.

#### Ejemplo 4-1

(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',6'-diclorobifenil-4-carboxílico



Se agregó DMF (1,6 ml) a una mezcla de resina de N-ciclohexilcarbodiimida-N-metilpoliestireno (Novobiochem, 2,0 mmol/kg) (150 mg, 0,30 mmol) y ácido 2',6'-diclorobencil-4-carboxílico (14 mg, 0,05 mmol) seguido de una solución de N-hidroxisuccinimida (2,3 mg, 0,02 mmol) en DMF (0,2 ml) y, a continuación, una solución de N'-(3-amino-2-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metil-acetamida (6,6 mg, 0,02 mmol) en DMF (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas y, a continuación, se agregó resina de poliestireno trisamina (Argonaut Technologies, 3,7 mmol/kg) (100 mg, 0,37 mmol) y se agitó durante otras 24 horas. La mezcla se filtró para proporcionar una solución 0,01 M del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 577 (M<sup>+</sup>).

ES 2 439 093 T3

Los Ejemplos 4-2 a 4-8, 4-11, 4-12, 4-14 a 4-20, 4-23, 4-24, 4-27 y 4-31 a 4-36 se prepararon esencialmente como el Ejemplo 4-1.

Ej. #	Nombre del compuesto	MS (m/e)
4-2	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',6'-diclorobifenil-4-carboxílico	542 (M <sup>+</sup> )
4-3	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2-metilbifenil-4-carboxílico	522 (M <sup>+</sup> )
4-4	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-clorobifenil-4-carboxílico	542 (M <sup>+</sup> )
4-5	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	576 (M <sup>+</sup> )
4-6	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3-cloro-2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	578 (M <sup>+</sup> )
4-7	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	576 (M <sup>+</sup> )
4-8	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 4'-metilbifenil-4-carboxílico	522 (M <sup>+</sup> )
4-11	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (M <sup>+</sup> )
4-12	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico	536 (M <sup>+</sup> )
4-14	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico	533 (M <sup>+</sup> )
4-15	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3',5'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (M <sup>+</sup> )
4-16	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3'-fluorobifenil-4-carboxílico	526 (M <sup>+</sup> )
4-17	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (M <sup>+</sup> )
4-18	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',3'-diclorobifenil-4-carboxílico	576 (M <sup>+</sup> )
4-19	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico	542 (M <sup>+</sup> )
4-20	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3'-clorobifenil-4-carboxílico	542 (M <sup>+</sup> )
4-23	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3',5'-diclorobifenil-4-carboxílico	576 (M <sup>+</sup> )
4-24	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',4',6'-trimetilbifenil-4-carboxílico	550 (M <sup>+</sup> )
4-27	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-fluro-4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	594 (M <sup>+</sup> )
4-31	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3,2',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico	562 (M <sup>+</sup> )
4-32	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3,2',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico	541 (M <sup>+</sup> )

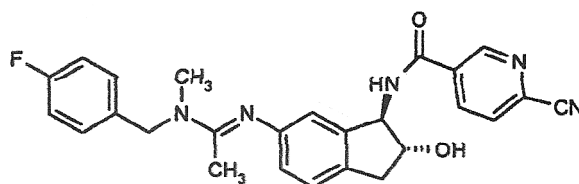


(Cont.)

Ej. #	Nombre del compuesto	MS (m/e)
4-33	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-metilbifenil-4-carboxílico	522 (M <sup>+</sup> )
4-34	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico	538 (MH <sup>+</sup> )
4-35	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3,2'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (MH <sup>+</sup> )
4-36	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 6'-fluoro-2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	594 (MH <sup>+</sup> )

**Ejemplo de Referencia 5-1**

5 (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 6-cianopiridino-3-carboxílico



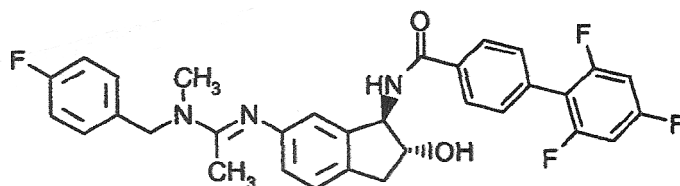
10 Se disolvieron cantidades equimolares de N'-(3-amino-2-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina (229 mg, 0,70 mmol) y 6-ciano-3-carboxipiridina (0,70 mmol, 103 mg) en DMF anhidro (4,0 ml). Se agregó trietilamina (0,487 ml, 3,5 mmol), seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-dimetilamino fosfonio (296 mg, 0,70 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El producto de reacción bruto se disolvió en THF (5,0 ml). Se agregó resina hidróxido (resina BIO-RAD AG 1-X8, malla 20-50, lavada con agua, NaOH 1 M, MeOH, éter, y secada en vacío) hasta que la solución se basificó y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se filtró, se lavó con THF adicional, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc/hexanos, proporcionando 253 mg (79%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco. MS (m/e): 458 (M<sup>+</sup>).

Los Ejemplos 5-2, 5-5 y 5-7 se prepararon esencialmente como el Ejemplo de Referencia 5-1.

Ej. #	Nombre del compuesto	MS (m/e)
5-2	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3,5-difluorobifenil-4-carboxílico	544,2 (M <sup>+</sup> )
5-5	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3-fluoro-2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	594,1 (M <sup>+</sup> )
5-7	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carboxílico	560,2 (M <sup>+</sup> )

**Ejemplo 8-1**

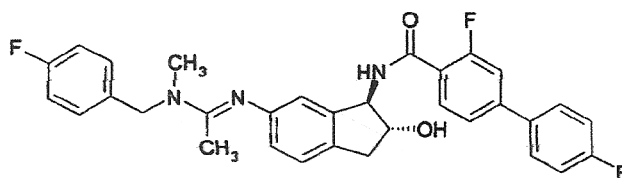
20 (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',4',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico



5 Se combinaron ácido 2',4',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico (66 mg, 0,26 mmol), EDC (53 mg, 0,28 mmol) y N-hidroxisuccinimida (0,33 mg, 0,28 mmol) en diclorometano y se agitó hasta completarse la reacción. La solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se combinó con N'-(3(R)-amino-2(R)-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina (42 mg, 0,13 mmol) en diclorometano y se agitó hasta completarse la reacción. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con diclorometano y metanol, proporcionando 37 mg del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 562,0 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9-1

10 (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico

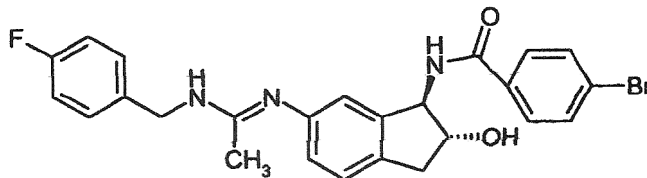


15 Se agitó una mezcla de ácido 3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico (160 mg, 0,684 mmol), N-hidroxisuccinimida (79 mg, 0,684 mmol) y DCC (141 mg, 0,684 mmol) en 15 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se combinaron éster t-butílico del ácido (6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)carbámico (256 mg, 0,62 mmol) con TFA (2 ml) a 0°C y se agitó durante 2 horas. El TFA se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se evaporó hasta sequedad, repitiéndose este procedimiento tres veces. Se agregaron 5 ml de cloruro de metileno y 1 ml de trietilamina. Esta solución resultante se agregó a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 199 mg del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (55% de rendimiento).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (1H, t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (2H, dd, J = 8,8 y 4,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,26-7,23 (2H, m), 7,19-7,12 (3H, m), 7,04 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,68 (1H, s), 6,66 (1H, s), 5,32 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,28-4,72 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,56 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 15,6 y 8,0 Hz), 3,00 (3H, s), 2,96 (1H, dd, J = 15,2 y 8,4 Hz), 1,96 (3H, s). MS 544 (MH<sup>+</sup>).

Los Ejemplos 9-2 a 9-6 se prepararon esencialmente como el Ejemplo 9-1.

Ej. #	Nombre del compuesto	MS (m/e)
9-2	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico	526 (MH <sup>+</sup> )
9-3	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico	556 (MH <sup>+</sup> )
9-4	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2',6'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (MH <sup>+</sup> )
9-5	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 2'-fluorobifenil-4-carboxílico	526,1 (MH <sup>+</sup> )
9-6	(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3,2',4'-trifluorobifenil-4-carboxílico	562 (M+1)

**Ejemplo de Referencia 11-1**(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 4-bromofenil-1-carboxílico

5 Etapa a) Se combinaron éster t-butílico del ácido (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (3,7 g, 14,0 mmol) con 10 ml de TFA a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se agregaron 6,5 ml de trietilamina y 30 ml de cloruro de metileno. Esta mezcla se combinó lentamente con una solución de éster benzo-triazol-1-ilo del ácido 4-bromobenzoico en 15 ml de cloruro de metileno a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtró, proporcionando 3,4 g (70% de rendimiento) de N-(6-amino-2-hidroxiindan-1-il)-4-bromobenzamida en forma de un sólido de color blanco. MS 348 (MH<sup>+</sup>).

10 Etapa b) Se agregó dicloruro de acetilo (9,28 g, 118 mmol) a una mezcla de trietilamina (16,0 g, 158 mmol) y 4-fluorobencilamina (9,90 g, 78,8 mmol) en 200 ml de acetato de etilo a 0°C y se agitó durante 12 horas. Se agregaron 100 ml de agua a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y, a continuación, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó mediante presión reducida, proporcionando N-(4-fluorobencil)acetamida (13,5 g) con un rendimiento del 100% en forma de un aceite de color amarillo. Se agregó NaH (6,5 g, 162 mmol) a N-(4-fluorobencil)acetamida (13,5 g, 80,8 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano a 0°C y se agitó durante 4 horas. A continuación, se agregó yoduro de metilo (22,9 g, 161,6 mmol) a la mezcla anterior y se agitó durante 12 horas. La mezcla se vertió en 200 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y, a continuación, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó mediante presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetona al 5% en hexanos), proporcionando N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamida (9,1 g) con un rendimiento del 61%, en forma de un aceite de color amarillo. Se agregó reactivo de Lawesson (20,3 g, 50,3 mmol) a N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamida (9,1 g, 50,3 mmol) en 200 ml de tolueno y se calentó a 100°C durante tres horas. El disolvente se eliminó mediante presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía de columna (gel de sílice, cloruro de metileno al 2% en hexanos, cloruro de metileno al 100%), proporcionando N-(4-fluorobencil)-N-metiltioacetamida (5,6 g) con un rendimiento del 56,5%, en forma de un sólido de color amarillo. MS 198 (MH<sup>+</sup>)

20 Etapa c) Se agregó reactivo de Lawesson (1,8 g, 3,6 mmol) a N-(4-fluorobencil)acetamida (0,9 g, 5,4 mmol) en 50 ml de tolueno y se calentó a 80°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó mediante presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetona:hexano = 20:80), proporcionando una mezcla. Se lavó con éter y las impurezas sólidas insolubles se descartaron mediante filtración. El disolvente se eliminó mediante presión reducida, proporcionando N-(4-fluorobencil)tioacetamida (0,7 g) con un 71% en forma de un sólido de color amarillo. MS 184 (MH<sup>+</sup>).

30 Etapa d) Se agregó trifluorometanosulfonato de metilo (0,190 g, 1,16 mmol) a una solución de N-(3-fluorobencil)tioacetamida (0,106 g, 0,580 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de piridina. A continuación, se agregó la sal N-(6-amino-2-hidroxiindan-1-il)-4-bromobenzamida del ácido trifluoroacético a la solución. Se agitó durante tres horas. La piridina se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de columna (gel de sílice, hexanos:acetona = 7:3, 1:1), proporcionando 40 g del compuesto del epígrafe con un rendimiento del 14% en forma de un sólido de color blanco. MS 496 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12-1**(R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifeníl-4-carboxílico

45 Se combinaron éster t-butílico del ácido (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (1,5 g, 5,68 mmol) con 5 ml de TFA a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y, a continuación, se evaporó hasta sequedad. Al residuo se agregaron 3,0 ml de trietilamina y 30 ml de cloruro de metileno. A esta mezcla, se agregó una solución de éster 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo del ácido bifeníl-4-carboxílico (1,76 g, 5,96 mmol) en 15 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía de columna (gel de sílice, MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 9:1), proporcionando 1,88 g (96% de rendimiento) de (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifeníl-4-carboxílico; MS 345 (MH<sup>+</sup>).

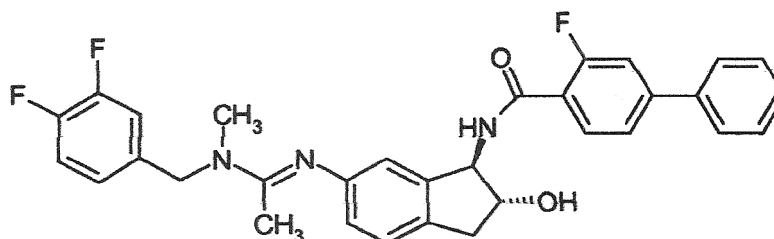
Se agregó trifluorometanosulfonato de metilo (0,290 g, 1,76 mmol) a una solución de N-(4-fluorobencil)tioacetamida (0,2 g, 1,0 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de piridina. A continuación, se agregó (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifeníl-4-carboxílico a la solución. Se agitó durante 12 horas. La piridina se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de columna (gel de sílice, hexanos:acetona = 7:3, 1:1), proporcionando 78 mg del compuesto del epígrafe con un rendimiento del 35% en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,78 (1H, dt, J = 8,8 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,50 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,28 (2H, dd J = 8,8, 6,6 Hz), 7,14 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,37 (1H, s), 5,33 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,27 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,59 (2H, s), 4,45 (1H, q, J = 6,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 14,8, 7,2 Hz), 2,90 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 14,8, 7,2 Hz), 1,88 (3H, s); MS 508 (MH<sup>+</sup>).

Los Ejemplos 12-2 y 12-3 se prepararon esencialmente como el Ejemplo 12-1.

Ej. #	Nombre del compuesto	MS (m/e)
12-2	(R)-(6-(1-((3-metoxibencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifeníl-4-carboxílico	520 (MH <sup>+</sup> )
12-3	(R)-(6-(1-((3,4-difluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifeníl-4-carboxílico	526 (MH <sup>+</sup> )

#### Ejemplo 14-1

(R)-(6-(1-((3,4-difluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido 3-fluorobifeníl-4-carboxílico



Partiendo de 3,4-difluorobencilamina, se preparó N-(3,4-difluorobencil)-N-metiltioacetamida esencialmente como la Etapa b, Ejemplo de Referencia 11-1, obteniéndose con un 66% de rendimiento en forma de un sólido de color amarillo: MS 216 (MH<sup>+</sup>).

Se agregó trifluorometanosulfonato de metilo (0,750 g, 3,49 mmol) a una solución de N-(3,4-difluorobencil)-N-metiltioacetamida (0,145 g, 0,736 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. A continuación, se agregó éster t-butílico de ácido (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (0,78 g, 2,97 mmol), seguido de 5 ml de piridina. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas. Después de evaporar la piridina, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 0,98 g de éster t-butílico de ácido (6-(1-((3,4-difluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2-hidroxiindan-1-il)carbámico en forma de un sólido de color blanco: MS 446 (MH<sup>+</sup>).

Se agregaron 5 ml de ácido trifluoroacético a éster t-butílico de ácido (R)-(6-(1-((3,4-difluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (180 mg, 4,04 mmol) y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, se agregó éster 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo de ácido 3-fluorobifeníl-4-carboxílico (150 mg, 4,79 mmol) y trietilamina (0,6 ml, 4,0 mmol) a la solución y se agitó durante 12 horas. La mezcla se vertió en cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, a continuación, se concentró. El residuo se purificó con cromatografía de columna (gel de sílice, MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 35 mg del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 16%. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,88 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,7 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,47-7,55 (3H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 7,18 (1H, d J = 8,0 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 6,71 (2H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 5,47 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,69 (2H, s), 4,54 (1H, q, J = 7,2 Hz), 4,54 (1H, q, J = 6,4 Hz), 3,29 (1H, q, J = 7,2 Hz), 3,07 (3H, s), 2,88 (1H, q, J = 7,8 Hz), 1,99 (3H, s); MS 544 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo P-1**Hemihidrato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico

5 Se agregaron 21,8 litros de metanol a 2,86 kg de solvato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico. La solución se pasó a través de un filtro impregnado en carbón y el filtro se lavó con 24 litros de metanol. Se agregaron 5,7 kg de agua a la solución a lo largo de 35 minutos, seguido de 15 g de cristales de siembra de hemihidrato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico. Después de 20 minutos, se agregaron 1,15 kg de agua, seguido de 15 g de cristales de siembra. Después de 1 hora, se agregaron otros 1,15 kg de agua a lo largo de 30 minutos, seguidos de 15 g de cristales de siembra. Después de 10 minutos, se agregaron 3,4 kg de agua a lo largo de 1 hora y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0°C durante 45 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una solución fría de 11,4 litros de metanol y 2,9 litros de agua, y se secó, proporcionando 2,19 kg del compuesto del pígrafe en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo P-2**

15 Hemihidrato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico

20 Se disolvió solvato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico (2,0 g) en metanol (24 ml) a 20-23°C. Se agregó agua (5 ml) a la solución, seguido de cristales de siembra de hemihidrato (20 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a 20-23°C y, a continuación, se enfrió a 0-5°C. La mezcla se filtró, se lavó con una solución de metanol (8 ml) y agua (2 ml), y se secó a 50-60°C bajo vacío durante 16 horas, proporcionando 1,66 g del compuesto del epígrafe.

**Ejemplo P-3**Hemihidrato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico

25 Se combinaron una solución de solvato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida acetónitrilo (101 g) y metanol (1,2 litros) con Darco G-60 (5 g). Después de agitación durante 15-30 minutos a 15-25°C, la mezcla se filtró y los sólidos filtrados se lavaron con metanol (0,4 litros). Se agregó agua (0,4 litros) al filtrado combinado, se lavó, y se agregaron cristales de siembra del hemihidrato (1,5 g). La mezcla se agitó 2-3 horas a 15-25°C y, a continuación, se enfrió a 0-5°C otros 90 minutos. La mezcla se filtró, se lavó con una solución a 0-5°C de metanol (0,8 litros) y agua (0,2 litros), y se secó a 47-53°C bajo vacío durante 20 horas, proporcionando 88,7 g del compuesto del epígrafe.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en la forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente, cuya proporción y naturaleza están determinadas por las propiedades de solubilidad y químicas del compuesto seleccionado, la vía elegida de administración, y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la presente invención, aunque eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse en la forma de sus sales aceptables farmacéuticamente, con fines de estabilidad, conveniencia, solubilidad, y similares. En la práctica, los compuestos de Fórmula I son usualmente administrados en la forma de composiciones farmacéuticas, es decir, mezclados con vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente.

40 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un diluyente aceptable farmacéuticamente. La presente invención proporciona igualmente un envase adecuado, que incluye una etiqueta, que contiene las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I.

45 Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse mediante una diversidad de vías. En el tratamiento efectuado a un paciente afligido con trastornos descritos en la presente invención, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse oralmente, por inhalación, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, intranasalmente, rectalmente, ocularmente, tópicamente, sublingualmente, bucalmente, y similares. La administración oral es generalmente la preferida para el tratamiento de los trastornos descritos en la presente invención.

50 Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo apropiados de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o estado a tratar, la fase del trastorno o estado, y otras circunstancias relevantes. [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)].

Las composiciones farmacéuticas se prepararon de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semi-sólido, líquido, el cual puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral, inhalación, parenteral, o tópico y puede administrarse a pacientes en la forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones, o similares.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o prensado en comprimidos. Para los fines de administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, gomas masticables y similares. Estas preparaciones suelen contener al menos 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero puede variar dependiendo de la forma particular y puede estar comprendida convenientemente entre 4% hasta aproximadamente 70% en peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en composiciones es tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención pueden ser determinadas por una persona experta en la técnica.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos, y similares pueden contener igualmente uno o más de los siguientes adyuvantes: aglomerantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes desintegrantes tales como ácido alginico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato magnésico o Sterolex; deslizantes tal como dióxido de silicio coloidal; y agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina pueden agregarse o un agente aromatizante tales como menta piperita, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietileno glicol o un aceite graso. Otras formas de dosificación unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. Así, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, shellac, u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente edulcorante y contener ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Para el fin de administración terapéutica oral y parenteral, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse dentro de una solución o suspensión. Estas preparaciones contienen típicamente al menos 0,1% de un compuesto de la invención, pero puede variar de modo que constituya entre 0,1 y aproximadamente 90% en peso del mismo. La cantidad del compuesto de Fórmula I presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones pueden igualmente incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietileno glicoles, glicerina, propileno glicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tal como ácido etileno diaminotetraacético; tampones tales como acetatos, quelatos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico. Las composiciones y preparaciones preferidas pueden ser determinadas por un experto en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden ser igualmente administrados tópicamente, y cuando se hace así, el vehículo puede comprender de manera adecuada una solución, ungüento, o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de lo siguiente: petrolato, lanolina, polietileno glicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificadores, y estabilizadores. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de la Fórmula I o su sal farmacéutica de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10% en p/v (peso por unidad de volumen).

Los compuestos de Fórmula I son agonistas de los receptores muscarínicos M-1. Más aún, los compuestos de Fórmula I son agonistas selectivos de dicho receptor muscarínico particular. Los compuestos de la presente invención poseen propiedades particularmente útiles relacionadas con su biodisponibilidad, farmacocinéticas, seguridad, y eficacia. Los agonistas muscarínicos, incluyendo su subtipo de perfil de unión, pueden ser identificados mediante los procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de trastornos asociados con receptores muscarínicos. De acuerdo con ello, la presente invención contempla los diversos trastornos descritos para ser tratados en la presente invención y otros que pueden ser tratados por dichos agonistas tal como comprenderán los expertos en la técnica.

Un cierto número de trastornos que pueden ser tratados por agonistas muscarínicos son conocidos de acuerdo con clasificaciones establecidas y aceptadas, mientras que otros no lo son. Por ejemplo, la cognición es un fenómeno complicado y a veces pobremente definido. Sin embargo, está ampliamente reconocido que la cognición incluye diversos "dominios". Estos dominios incluyen memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria de trabajo, función ejecutiva, y atención.

Se da por entendido que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados por un déficit en cualquiera de los dominios de cognición listados anteriormente o en otros aspectos de la cognición. De acuerdo con ello, el término “trastornos cognitivos” se entiende que abarca cualquier trastorno caracterizado por un déficit en uno o más dominio cognitivo, incluyendo pero no limitados a memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria de trabajo, función ejecutiva, y atención.

Un trastorno cognitivo a tratar por la presente invención es la disminución cognitiva relacionada con la edad. Este trastorno no está bien definido en la técnica, pero incluye disminución en los dominios cognitivos, particularmente los dominios de memoria y atención, que acompañan al envejecimiento. Otro trastorno cognitivo es el deterioro cognitivo suave. Nuevamente, este trastorno no está bien definido en la técnica, pero implica disminución en los dominios cognitivos, y se estima que representa un grupo de pacientes la mayoría de los cuales tiene incipiente enfermedad de Alzheimer. Otro trastorno cognitivo es el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia. La relación entre alteraciones cognitivas y otros síntomas de esquizofrenia no se conoce claramente en la actualidad. Se ha observado que ciertas personas experimentan problemas cognitivos mucho antes de que desarrollen síntomas positivos, en tanto que otras adquieren deterioro cognitivo después del primer episodio y con subsiguientes recaídas. Otro trastorno cognitivo aún es el deterioro cognitivo inducido por quimioterapia. Las personas que soportan quimioterapia de cáncer pueden experimentar un deterioro en la función cognitiva y este deterioro puede ser de larga duración. Igualmente, una amplia variedad de ataques, incluyendo apoplejía, isquemia, hipoxia, inflamación, procesos infecciosos y déficits cognitivos subsiguientes a la cirugía de bypass cardíaca e injertos, apoplejía, isquemia cerebral, trauma de médula espinal, trauma de cabeza, hipoxia perinatal, síndrome alcohólico fetal, parada cardíaca, y lesión neuronal hipoglucémica, demencia vascular, demencia multi-infarto, esclerosis lateral amiotrófica, quimioterapia, y esclerosis múltiple pueden dar como resultado déficits cognitivos como una secuela que puede ser tratada de acuerdo con la presente invención.

En aquellos casos en que los trastornos que pueden ser tratados mediante agonistas muscarínicos son conocidos de acuerdo con clasificaciones establecidas y aceptadas, estas clasificaciones pueden encontrarse en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™), (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de muchos de los trastornos descritos en la presente invención. Igualmente, la International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10), proporciona clasificaciones para la mayoría de los trastornos descritos en la presente invención. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en la presente invención, incluyendo las descritas en el DSM-IV y el ICD-10, y que la terminología y clasificación evoluciona con el progreso científico médico.

En las realizaciones particularmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de trastornos seleccionados entre el grupo que consiste en: trastornos cognitivos (incluyendo trastorno cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo suave, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, y deterioro cognitivo inducido por quimioterapia), ADHD, trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manías, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme), demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, e histología distintiva carente de demencia), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, dolor (incluyendo dolor agudo y dolor crónico), xerostomía (boca seca), enfermedad del cuerpo de Lewy (incluyendo enfermedad del cuerpo de Lewy difusa), afasia (incluyendo afasia primaria y síndromes de afasia primaria), síndromes de hipotensión, y colitis crónica (incluyendo enfermedad de Crohn). Es decir, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o composición farmacéutica del mismo para uso en el tratamiento de trastornos asociados con receptores muscarínicos.

Es de indicar que los términos “trato” y “tratamiento” están destinados a incluir la mejora de la sintomatología asociada con cada uno de los trastornos asociados con receptores muscarínicos descritos en la presente invención. Igualmente, se entiende que un experto en la técnica pueda afectar a los trastornos mediante el tratamiento de un paciente actualmente afligido con los trastornos o mediante el tratamiento combinado profiláctico de un paciente que se estima que es susceptible a dichos trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I. De acuerdo con ello, los términos “trato” y “tratamiento” están destinados a referirse a todos aquellos procedimientos en los que pueda existir un retardo, interrupción, detención, control, o parada de la progresión de los trastornos descritos en la presente invención, pero no necesariamente indica una total eliminación de todos los síntomas, y está destinada a incluir el tratamiento profiláctico de dichos trastornos.

Se da por entendido que la presente invención incluye el tratamiento adjunto de los trastornos descritos en la presente invención. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar trastornos en los cuales un déficit cognitivo es uno de los síntomas en combinación con una amplia diversidad de otros agentes terapéuticos, en particular, en combinación con potenciadores AMPA; con antipsicóticos típicos y atípicos, incluyendo olanzapina; con una diversidad de agentes tales como agonistas mGluR, con antagonistas NMDA, con inhibidores IL 1-6, con otros colinérgicos, incluyendo inhibidores colinesterasa, tales como tacrina y donepezilo, y compuestos que inhiben el procesamiento de proteína amiloide, incluyendo inhibidores del procesamiento de proteína precursora amiloide y anticuerpos dirigidos contra proteínas amiloides; con antidepresivos, incluyendo SSRIs y SNRIs tales como fluoxetina, paroxetina, y venlafaxina; y con agentes ansiolíticos; etc. Se estima que las combinaciones anteriores son sinérgicamente beneficiosas proporcionando eficacia a dosis que son una pequeña fracción de las requeridas para producir el mismo efecto con los componentes individuales.

De acuerdo con los tratamientos adjuntos descritos anteriormente, la presente invención proporciona igualmente un producto que contiene un compuesto de Fórmula I y uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo que consiste en potenciadores AMPA; antipsicóticos típicos y atípicos, incluyendo olanzapina; agonistas mGluR; antagonistas NMDA; inhibidores IL 1-6; inhibidores colinestearasa, tales como tacrina y donepezilo; compuestos que inhiben el procesamiento de proteína amiloide, incluyendo inhibidores del procesamiento de proteína precursora amiloide y anticuerpos dirigidos contra proteínas amiloides; antidepresivos, incluyendo SSRIs y SNRIs tales como fluoxetina, paroxetina, y venlafaxina; y agentes ansiolíticos, como una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de trastornos en los cuales un déficit cognitivo es uno de los síntomas. En otra realización, la presente invención proporciona igualmente el uso de un compuesto de Fórmula I conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre potenciadores AMPA; antipsicóticos típicos y atípicos, incluyendo olanzapina; agonistas mGluR; antagonistas NMDA; inhibidores IL 1-6; inhibidores colinestearasa, tales como tacrina y donepezilo; compuestos que inhiben el procesamiento de proteína amiloide, incluyendo inhibidores del procesamiento de proteína precursora amiloide y anticuerpos dirigidos contra proteínas amiloides; antidepresivos, incluyendo SSRIs y SNRIs tales como fluoxetina, paroxetina, y venlafaxina; y agentes ansiolíticos, para la fabricación de un medicamento como una preparación combinada para administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de trastornos en los cuales un déficit cognitivo es uno de los síntomas.

Tal como se usa en la presente invención, el término “administración simultánea, separada o secuencial” significa que dos o más agentes terapéuticos son administrados dentro de un intervalo de tiempo que asegura que la totalidad de los agentes terapéuticos proporcionará alguna actividad terapéutica en un punto particular en el tiempo. Es decir, las actividades terapéuticas deberían solaparse al menos en algún grado aunque no sean coetáneamente.

Tal como se usa en la presente invención, el término “paciente” incluye un mamífero el cual está afligido de uno o más trastornos asociados con receptores muscarínicos. Se da por entendido que cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, ganado lanar, cerdos, y humanos son ejemplos de animales que entran dentro del ámbito del significado del término.

Tal como se usa en la presente invención, el término “cantidad efectiva” de un compuesto de Fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, la dosificación que es eficaz en el tratamiento de trastornos descritos en la presente invención.

Una cantidad eficaz puede ser fácilmente determinada por el diagnosticador que le atienda, tal como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de Fórmula I, son considerados un cierto número de factores por el diagnosticador que le atienda, incluyendo, pero sin limitarse a ellos: el compuesto de Fórmula I a ser administrado; la co-administración de otras terapias, en caso de usarse; las especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; el trastorno específico implicado; el grado de implicación o la severidad del trastorno; la respuesta del paciente individual, el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I es de esperar que varíe desde aproximadamente 0,01 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, y preferiblemente desde 0,1 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 20 mg/kg/día. Las cantidades más preferidas pueden ser determinadas por un experto en la técnica.

De los trastornos a tratar de acuerdo con la presente invención, son particularmente preferidos un cierto número de ellos. Los trastornos particularmente preferidos incluyen el tratamiento de trastornos cognitivos (particularmente, deterioro cognitivo suave y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia), enfermedad de Alzheimer, y psicosis, incluyendo esquizofrenia.

Se han descrito un cierto número de modelos animales de laboratorio preclínicos para los trastornos descritos en la presente invención.

### **Ejemplo A**

#### Laberinto de brazos radiales

Para estudiar el efecto de fármacos sobre la retención de memoria, se ha usado la no coincidencia retrasada con respecto a la tarea de la muestra (Pussinen, R. y Sirvio, J., *J. of Psychopharm.*, vol. 13, págs. 171-179, (1999); Staubli, U., y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 91, págs. 777-781, (1994) en el laberinto radial de ocho brazos.

A ratas bien entrenadas se les permitió cobrar recompensas alimenticias procedentes de cuatro brazos seleccionados aleatoriamente del laberinto (fase de muestreo). Algún tiempo después, las ratas se expusieron a ocho brazos abiertos y se ensayaron para determinar su capacidad para recordar y evitar los brazos en los que previamente habían entrado para obtener alimento. La re-entrada dentro de un brazo que había sido cebado durante la sesión de prueba se contó como un error de referencia, en tanto que la entrada dentro del mismo brazo más de una vez durante la sesión de retención se contó como un error de trabajo. El número total (referencia + trabajo) de errores cometi-



dos durante el ensayo de retención se incrementa al incrementarse los periodos de retraso. Por ejemplo, las ratas macho jóvenes hicieron 0,66 (+0,4) errores a un retraso de un minuto, 2 (+0,5) errores a un retraso de una hora, y 3,95 (+0,2) errores a un retraso de siete horas (observaciones de este laboratorio).

5 Ratas Sprague-Dawley macho se alojaron individualmente y se mantuvieron bajo un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad (encendido a las 6 de la mañana). A las ratas se las dejó libre acceso al agua y se mantuvieron al 85% de su peso de libre alimentación mediante alimentaciones suplementarios de Purina Lab Chow.

10 Las ratas fueron inicialmente entrenadas para buscar el alimento al final de cada una de los ocho brazos. Una vez que las ratas habían alcanzado los criterios de no más de dos errores (es decir, entrar en el mismo brazo más de una vez durante una sesión) en tres días consecutivos, se impuso un retraso de un minuto entre la cuarta y quinta elecciones de brazo. Este entrenamiento aseguró que las ratas estuvieran familiarizadas con los aspectos procedimentales de la tarea antes de administrarlas cualquier fármaco. Una vez que se había obtenido un comportamiento estable en el retraso de tarea (es decir, no se había hecho más de un error en tres días consecutivos), comenzaron los ensayos de fármaco y vehículo usando un periodo de retraso de siete horas. Un nuevo grupo de brazos se cebó cada día para cada rata y el laberinto se limpió a fondo durante cada periodo de retraso.

15 Durante cada sesión de prueba, cada rata se colocó sobre el centro de la plataforma con el acceso a los ocho brazos del laberinto bloqueados. Cuatro de los ocho brazos se seleccionaron aleatoriamente y se cebaron con alimento. Las puertas de los brazos cebados se levantaron y a la rata se la dejó cinco minutos para obtener el alimento al final de cada uno de los cuatro brazos. Tan pronto como la rata había obtenido el alimento, se la retiró, se la administró vehículo o varias dosis de compuestos, y se la colocó nuevamente en su jaula. Siete horas después (sesión de retención), la rata se volvió a colocar sobre el centro de la plataforma con el acceso bloqueado a los ocho brazos. Los cuatro brazos que previamente fueron cebados durante la sesión de prueba, se cebaron y las puertas de todos los ocho brazos se levantaron. La rata se la dejó cinco minutos para obtener los cuatro fragmentos remanentes de alimento. Una entrada dentro de un brazo no cebado o una re-entrada dentro de un brazo previamente visitado se contó como un error. La significancia ( $p < 0,05$ ) se determinó usando una medida repetida ANOVA, seguido de un ensayo de Dunnett para comparación con el control.

20 Con el fin de comparar los compuestos de ensayos con patrones, se administró escopolamina y tacrina s.c. inmediatamente después de la fase de prueba. Los efectos de la escopolamina, un amnésico conocido, se ensayaron después de un retraso de tres horas, en tanto que el efecto de la tacrina, un inhibidor de colinesterasa usado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se ensayó después de un retraso de seis horas. La escopolamina interrumpió la retención después de un retraso de tres horas de una forma en función de la dosis. La tacrina mejoró significativamente la retención después de un retraso de seis horas a 10, pero no a 3 mg/kg.

## Ejemplo B

### Adquisición en el laberinto radial: adquisición en el laberinto radial de 8 brazos

35 Una característica precoz prominente de la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer (AD) es un déficit prolongado en la memoria declarativa (R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias, NY: Oxford University Press, págs. 3-80, (1993)).

40 Conforme la enfermedad progresa, otros dominios de la cognición comienzan a ser igualmente severamente afectados. Entre las regiones del cerebro afectado precozmente en la progresión de la enfermedad de Alzheimer está el hipocampo, el cual es un substrato neuronal crítico para la memoria declarativa. Existen diferencias en el patrón de pérdida neuronal del hipocampo en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer (Lancet, vol. 344, págs. 769-772, (1994)). Un ensayo de comportamiento que frecuentemente se usa para confirmar la función del hipocampo en modelos animales es el laberinto radial de 8 brazos (Otton, D.S., "The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology", Physiology & Behavior, vol. 40, págs. 793-797, (1986)).

45 Las lesiones o bloqueos farmacológicos del hipocampo interrumpen el comportamiento de esta tarea. Más aún, los animales mayores de edad muestran generalmente déficits en esta tarea (Porsolt R.D., Roux S. & Weltstein, J.G., "Animal models of dementia", Drug Development Research, vol. 35, págs. 214-229, (1995)).

50 En este ensayo de aprendizaje y memoria espacial, se colocó una rata hambrienta en el centro de laberinto y se la dejó atravesar el laberinto en la búsqueda del alimento colocado al final del recorrido de cada brazo. En esta versión del laberinto, la rata aprende una estrategia de acertar-ganar, en la cual no se ha reemplazado un brazo visitado. En consecuencia, la estrategia para obtener alimento la más eficaz es visitar cada brazo una vez. La versión del laberinto igualmente conduce a los procedimientos de aprendizaje generales puesto que la rata desconoce el laberinto el día uno del experimento de cuatro días.

55 Tras su llegada, las ratas Sprague Dawley® se alojaron individualmente en un jaulas de ciclo de luz regular y se dejaron aclimatar durante al menos 4 días antes del ensayo. El peso corporal de capa rata se redujo y mantuvo al 85% del peso objetivo a lo largo del experimento. El peso corporal adecuado se mantuvo mediante el ajuste de la asignación de su Lab Chow basado en una combinación de edad y de la lectura del peso corporal diario de la rata.

Una sesión comenzó colocando una rata individual dentro del centro del laberinto y, a continuación, se levantaron todas las puertas de guillotina, dejando acceso libre a todas las áreas del laberinto. Al final de cada uno de los recorridos de los 8 brazos, se situó una tolva de alimento y en cada tolva de alimento se colocó una única bola de alimento. Cada sesión diaria terminó cuando o bien las 8 tolvas de alimento habían sido visitadas, o bien cuando la rata consumió el tiempo (15 minutos el Día 1; 5 minutos los Días 2-4). Se registró el número de entradas en los brazos. Los errores se contaron como entradas repetidas en los brazos o falta de visita de un brazo en el periodo de sesión. Un animal era excluido del estudio si había dejado de visitar al menos un brazo el Día 1, 2 brazos el Día 2, y al menos 4 brazos los Días 3 y 4.

Cada rata fue asignada pseudo-aleatoriamente o bien a un grupo de vehículo o bien a un grupo de alimento y recibió el mismo tratamiento a lo largo del periodo de experimento. El vehículo consistía en 5% de goma arábiga con agua estéril. Las inyecciones se administraron subcutáneamente 20-30 minutos antes de cada sesión diaria.

En esta tarea de adquisición, los animales tratados con vehículo no mostraron firmemente una adquisición significativa de aprendizaje del laberinto en comparación con el número de errores cometidos el Día 1. Los autores de la presente invención han encontrado que en compuestos que facilitan la adquisición de aprendizaje del laberinto, los efectos no se observan frecuentemente hasta los cuatro días de aprendizaje. Por ello, los resultados estaban constituidos por los errores totales del Día 4 a través de los grupos de tratamiento.

### Ejemplo C

#### Movilización funcional de calcio intracelular

Se desarrollaron células CHO que expresan subtipos muscarínicos (M1-M5) como monocapas en DMEM:F-12 (3:19, FBSnz al 10%, HEPES 20 mM, 1% de penicilina/estreptomina, 250 µg/ml de G418 (GibcoBRL #1013-027). Las células se mantuvieron bajo 96%/5% de O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> y se pasaron cada 3-4 días. Las células se sembraron 24 horas antes del ensayo a una densidad de 50.000/pocillo y 48 horas antes a una densidad de 25.000/pocillo (100 µl/pocillo) en placas Costar de 96 pocillos de fondo transparente, de paredes negras (Costar #3603). A continuación, las células se incubaron con medio esencial mínimo conteniendo el indicador citoplásmico de Ca<sup>2+</sup>, Fluo-3 (Fluo 1 mM mezclado 1:1 con ácido plurónico al 20% y, a continuación, diluido hasta una concentración final de 5 µM en crecimiento y suplementado con 2,5 mM, 50 µl/pocillo) a 37°C en un medio ambiente conteniendo CO<sub>2</sub> al 5% durante 60 minutos. Las células se lavaron dos veces con 100 µl/pocillo de tampón de lavado conteniendo solución salina compensada de Hanks (HBSS) sin rojo fenol (1X) (GibcoBRL #14065-056), HEPES 20 mM (Sigma #P8761), y Probenecid (2,5 mM) (100X: 1:100). Para el ensayo, se agregaron 100 µl a cada pocillo (se agregaron 100 µl de 2X fármaco mediante el FLIPR). Las placas se lavaron tres veces usando un multigoteo LabSystems y el tampón residual se eliminó. Las placas se secaron también dos veces sobre toallas de papel para eliminar el compuesto remanente.

Los compuestos se prepararon 2X (100 µl de fármaco agregado a 100 µl de tampón de ensayo presente en el pocillo) en tampón de ensayo conteniendo DMSO al 2%, HBSS con rojo fenol (1X) (GibcoBRL #14065-056), HEPES 20 mM (Sigma #P8761), y Probenecid (2,5 mM) (100X: 1:100).

A continuación, las placas se colocaron en un instrumento FLIPR (sistema lector de placa de imágenes fluorométrico, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para monitorizar la fluorescencia de las células ( $\lambda_{EX} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{EM} = 540 \text{ nm}$ ) antes y después de la adición de los compuestos.

La selectividad de los agonistas M1 se evaluó mediante rastreo a través de otros subtipos de receptores muscarínicos (M2, M3, M4 y M5) de una manera similar. Los compuestos fueron igualmente rastreados a través de un cierto número de proteínas dianas, así como el receptor acoplado a proteína G estructuralmente relacionada (GPCR) dianas para asegurar la selectividad por el receptor M1.

### Ejemplo D

#### Unión GTP funcional

Cultivo de células: Células CHO transfectadas con receptores M1-M5 humanos se desarrollaron o bien en suspensión o bien en mono capa. Para los cultivos en suspensión, las células se desarrollaron en botellas rodantes con agitación constante a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% usando medio Eagles modificado de Dulbecco/medio de cultivo F12 (3:1) suplementado con suero bovino fetal al 5%, 50 µg/ml de tobramicina, y HEPES 20 mM. Los cultivos mono capa se desarrollaron en matraces T-225 a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% en medio Eagles modificado de Dulbecco suplementado con suero bovino fetal al 10% y 100.000 U/litro de penicilina/estreptomina. Las células se cultivaron usando medio de disociación libre de tripsina al 95% de confluencia y se recogieron mediante centrifugación y almacenaron a 80°C. Las células que expresan de manera estable receptores muscarínicos humanos se obtuvieron del National Institutes of Health.

Preparación de la membrana: Los gránulos de células se descongelaron y re-suspendieron en 20 volúmenes de tampón de fosfato sódico 20 mM, pH 7,4, y se homogeneizaron durante 30 segundos a alta velocidad usando un Tissumizer. Los homogenatos se centrifugaron a 200g durante 15 minutos a 4°C. El sobrenadante se eliminó y reservó sobre hielo. Este procedimiento se repitió dos veces y los sobrenadantes agrupados se centrifugaron a conti-

5 nuación a 40.000g durante 45 minutos a 4°C. Las membranas se suspendieron a una concentración de 5 mg de proteína/ml y se almacenaron a 80°C. Salvo que se indique lo contrario en los valores de las cifras, las membranas procedentes de las células M1, M2, y M4 se prepararon a partir de células desarrolladas en suspensión, en tanto que las procedentes de células M3 y M5 fueron a partir de células desarrolladas en mono capa. Las densidades de los receptores (pmol mg<sup>-1</sup> de proteína de membrana) fueron 9,3, 0,7, 0,6, 0,9 y 4,8 para los receptores M1-M5, respectivamente.

10 El tejido estriatal procedente de ratas Sprague-Dawley machos se homogeneizó manualmente en 10 volúmenes de HEPES 10 mM y EGTA 1 mM, pH 7,4, conteniendo cóctel inhibidor de proteasa completo, ditiotreititol 1 mM, y sacarosa al 10%. El homogenato se diluyó 6 veces y se centrifugó a 1000g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se reservó y el gránulo se re-homogenizó y centrifugó igual que anteriormente. Los sobrenadantes combinados se centrifugaron a 11.000g durante 20 minutos. El gránulo resultante se homogenizó en 40 volúmenes de HEPES 1 mM y EGTA 1 mM, pH 7,4, conteniendo ditiotreititol 1 mM y MgCl<sub>2</sub> 1 mM, y se centrifugó a 27.000g durante 20 minutos. El gránulo resultante se re-suspendió en el mismo tampón a una concentración de proteína de 1,5 mg/ml y repartido en partes alícuotas se congeló y almacenó a 80°C.

15 Unión GTPγ<sup>35</sup>S: Los ensayos se llevaron a cabo en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, y MgCl<sub>2</sub> 5 mM a pH 7,4 en un volumen final de 200 μl en placas Costar de 96 pocillos a 25°C. Se agregaron cien microlitros de preparación de membrana (25 μg de proteína por pocillo para membranas de células y 9-15 μg por pocillo para membranas de cerebro) conteniendo la concentración apropiada de GDP, seguido de la adición de 50 μl de tampón ± agonistas y antagonistas que estaban siendo ensayados, seguido de 50 μl de GTPγ<sup>35</sup>S, para proporcionar una concentración final en el ensayo de 200 pM para membranas CHO y 500 pM para membranas de cerebro. Para membranas CHO se usó GDP 0,1 μM para ensayos del receptor M1, M3 y M5, en tanto que se usó GDP 1 μM para ensayos M2 y M4. Para membranas de cerebro se usó GDP 0,1 μM en los ensayos llevados a cabo con anti-Gαq/11, en tanto que se usó GDP 50 μM para ensayos que usan anti-Gαi(1-3) y anti-Gαo. Las membranas de células CHO se incubaron durante 30 minutos a 25°C con agonistas y antagonistas, seguido de la adición de GTPγ<sup>35</sup>S e incubación durante un tiempo adicional de 30 minutos. Las membranas de cerebro se incubaron durante 20 minutos a 25°C con agonistas y antagonistas, seguido de la adición de GTPγ<sup>35</sup>S e incubación durante un tiempo adicional de 60 minutos. Se usó pre-incubación con el fin de asegurar que los agonistas y antagonistas estuvieran en equilibrio durante el periodo de marcado.

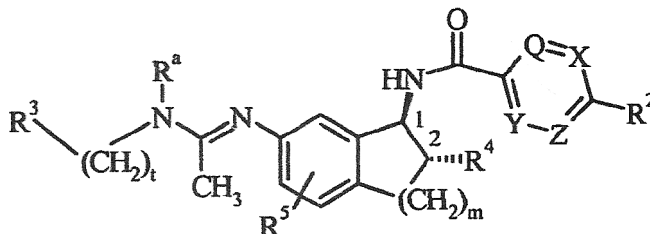
30 Para determinar la unión de membrana total, se agregaron 50 μl de esférulas SPA de aglutinina de germen de trigo suspendido (WGA). Después de 15 minutos, las placas se centrifugaron a 1000g durante 15 minutos y se determinó la radioactividad usando un contador de placas Wallac. Para la determinación de la unión a proteínas G específicas, se solubilizaron membranas marcadas con <sup>35</sup>S durante 30 minutos con Nonidet P-40 al 0,27% (20 μl/pocillo de una solución conteniendo 1,5 ml de Nonidet P-40 al 10% por cada 3,5 ml de tampón de ensayo), seguido de la adición del anticuerpo deseado (10 μl/pocillo) para proporcionar una dilución final de 1/400 a 1/100 e incubación durante un tiempo adicional de 60 minutos. Se agregaron cincuenta microlitros de esférulas SPA recubiertas con anti-IgG suspendidas por pocillo, las placas se incubaron durante 3 horas y, a continuación, se centrifugaron y la radioactividad se determinó como anteriormente. Cada botella de esférulas SPA recubiertas con WGA se suspendió en 10 ml de tampón de ensayo y cada botella de esférulas SPA recubiertas con anti-IgG se suspendió en 20 ml de tampón de ensayo. La proteína se determinó usando el ensayo de ácido bicinconínico.

40 Materiales: El <sup>35</sup>S-GTPγS (100-1200 Ci/mmol), las esférulas SPA recubiertas con anti-conejo-IgG y anti-ratón-IgG, y las esférulas SPA recubiertas con WGA se obtuvieron de Amersham (Arlington Heights, IL.) El anti-Gαq/11 de conejo y anti-Gαi(1-3) de conejo fueron de Santa Cruz Biotechnologies (Santa Cruz, CA). El anti-Gαo monoclonal de ratón fue de Chemicon (Temecula, CA). La oxotromorina M y pirenzepina fueron de Research Biochemicals Inc. (Natick, MA). La 11-[[2-((dietilamino)metil)-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,b]benzodiazepin-6-ona (AFDX 116) se sintetizó en Eli Lilly. El cóctel inhibidor de proteasa completo y el Nonidet P-40 al 10% fueron de Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN).

50 La selectividad de los agonistas M1 se evaluó mediante rastreo a través de los otros subtipos de receptores muscarínicos (M2, M3, M4 y M5). Los compuestos se rastrearon también a través de un cierto número de proteínas diana, así como las dianas receptoras acopladas a proteína G (GPRC) relacionadas estructuralmente, con el fin de asegurar la selectividad por el receptor M1.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



en la que

- 5 Q, X, Y, y Z son cada uno CR<sup>1</sup> a condición de que al menos dos de Q, X, Y y Z sean CH;  
 R<sup>1</sup> está independientemente en cada caso seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, y ciano;
- 10 R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, ciano y nitro; nafilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, ciano y nitro; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o 1,3-benzodioxolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 15 R<sup>4</sup> es hidroxil;
- R<sup>5</sup> es hidrógeno;
- R<sup>a</sup> es metilo;
- 20 t es uno; y
- m es uno; y que tiene la estereoquímica trans en la posición 1 y 2 mostrada anteriormente;
- o sales de adición aceptables farmacéuticamente del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q, X, Y, y Z son cada uno CH.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es fenilo.
- 25 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con halógeno.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con flúor.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es fenilo sustituido una vez con flúor en la posición para.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenoamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida de ácido bifenil-4-carboxílico.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más vehículos, excipientes, o diluyentes aceptables farmacéuticamente del mismo.
- 35 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un producto farmacéutico.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos.

- 5
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
  12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
  13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo suave.
  14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.