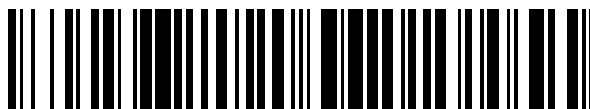


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 939**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2013** **PCT/GB2013/051606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013** **WO2013190302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2013** **E 13733415 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2864316**

54 Título: **Sal de camsilato**

30 Prioridad:

21.06.2012 US 201261662592 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
22.06.2017

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
SE-151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

BOHLIN, MARTIN, HANS y
STEWART, CRAIG ROBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 618 939 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).

DESCRIPCIÓN

Sal de camsilato

Campo técnico de la invención

La presente invención se relaciona con una sal del ácido alcanforsulfónico (camsilato) de (1r, 1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, y con composiciones farmacéuticas que contienen la sal. También se divulgan métodos terapéuticos que usan la sal para el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down, angiopatías amiloides β tales como pero no limitadas a angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen vascular mixto y degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

Fundamento

El principal evento neuropatológico que distingue la enfermedad de Alzheimer (AD) es la deposición del residuo 40-42 péptido β amiloide (A β) en el parénquima cerebral y vasos cerebrales. Un gran volumen de datos genéticos, bioquímicos e in vivo soporta un papel esencial para A β en la cascada patológica que finalmente conduce a AD. Los pacientes presentan usualmente síntomas tempranos (comúnmente pérdida de memoria) en sus sexta o séptima décadas de vida. La enfermedad progresa con aumento de la demencia y elevada deposición de A β . En paralelo, una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada a microtúbulos se acumula dentro de las neuronas, conduciendo a una plétora de efectos perjudiciales sobre la función neuronal. La hipótesis de trabajo prevalente respecto a la relación temporal entre A β y patologías tau establece que la deposición A β precede a la agregación tau en modelos humanos y animales de la enfermedad. Dentro de este contexto, vale la pena notar que la naturaleza molecular exacta de A β que media esta función patológica es actualmente una cuestión bajo intenso estudio. Más probablemente, existe un continuo de especies tóxicas que varían desde oligómeros A β de orden bajo hasta ensamblajes supramoleculares tales como fibrillas A β .

El péptido A β es un fragmento integral de la proteína tipo I APP (proteína precursora de amiloide A β), una proteína expresada de manera ubicua en tejidos humanos. Puesto que A β soluble puede ser hallado tanto en plasma como en fluido cerebrospinal (CSF), y en el medio de células cultivadas, APP tiene que soportar proteólisis. Hay tres escisiones principales de APP que son relevantes para la patobiología de AD, las denominadas escisiones α , β , y γ . La escisión α , que ocurre aproximadamente en la mitad del dominio A β en APP es ejecutada por las metaloproteasas ADAM10 o ADAM17 (esta última también conocida como TACE). La escisión β , que ocurre en el extremo N de A β , es generada por la transmembrana aspartil proteasa Enzima I de Ruptura APP de sitio Beta (BACE1). La escisión γ , que genera el A β terminado en C, y subsiguiente liberación del péptido, es efectuada por una aspartilproteasa multi-subunidades llamada γ -secretasa. La escisión ADAM10/17 seguida por escisión por γ -secretasa da como resultado la liberación del péptido p3 soluble, un fragmento A β truncado en el extremo N que falla en la formación de depósitos amiloides en humanos. Esta ruta proteolítica es denominada comúnmente como la ruta no amiloidogénica. Las escisiones consecutivas por BACE1 y γ -secretasa generan el péptido A β intacto, por ello este esquema de proceso ha sido denominado la ruta amiloidogénica. Con este conocimiento en la mano, es posible visualizar dos posibles avenidas para bajar la producción de A β : estimular el proceso no amiloidogénico, o inhibir o modular el proceso amiloidogénico. Este documento se enfoca en la última estrategia, inhibición o modulación del proceso amiloidogénico.

Las placas amiloidogénicas y angiopatía amiloide vascular también caracterizan los cerebros de pacientes con Trisomía 21 (síndrome de Down), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés (HCHWA-D), y otros desórdenes neurodegenerativos. También ocurren marañas neurofibrilares en otros desórdenes neurodegenerativos, incluyendo desórdenes que inducen demencia (Varghese, J., et al, Journal de Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630). Los depósitos β -amiloides son predominantemente un agregado de péptido A β , el cual a su vez es un producto de la proteólisis de la proteína precursora de amiloide (APP). Más específicamente, el péptido A β resulta de la escisión de APP en el extremo C por una o más γ -secretasas, y en el extremo N por enzima β -secretasa (BACE), también conocida como aspartil proteasa o Asp2 o Enzima de ruptura APP en sitio Beta (BACE), como parte de la ruta β -amiloidogénica.

La actividad de BACE tiene correlación directa con la generación del péptido A β de APP (Sinha, et al, Nature, 1999,

402, 537-540), y los estudios indican de manera creciente que la inhibición de BACE inhibe la producción del péptido A β (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324). BACE es una proteína tipo 1 unida a la membrana, que es sintetizada como una proenzima parcialmente activa, y se expresa de manera abundante en el tejido cerebral. Se piensa que representa la mayor actividad de β -secretasa, y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de péptido β amiloide (A β).

Por ello, los medicamentos que reducen o bloquean la actividad de BACE deberían reducir los niveles de A β y los niveles de fragmentos de A β en el cerebro, o donde quiera que se depositen A β o fragmentos de él, y así reducir la velocidad de formación de placas amiloides y la progresión de AD u otras enfermedades que involucran la deposición de A β o fragmentos del mismo. Por ello, BACE es un candidato importante para el desarrollo de medicamentos como tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down, angiopatía de amiloide β tal como pero no limitada a angiopatía amiloide cerebral o hemorragia hereditaria cerebral, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen degenerativo y vascular mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

Por ello, sería útil inhibir la deposición de A β y porciones del mismo, inhibiendo BACE a través de inhibidores tales como los compuestos suministrados aquí.

El potencial terapéutico de inhibición de la deposición de A β ha motivado a muchos grupos para aislar y caracterizar enzimas secretasas e identificar sus inhibidores potenciales, como se discute en el documento WO 2011/002408 A1 y WO 2012/087237 A1.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 es un difractograma por rayos X de polvo de una sal de camsilato de (1r,1'R,4R)- 4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1' 2'-imidazole]-4"-amina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina. La sal de camsilato de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina puede ser descrita de modo alternativo como una sal de ácido alcanforsulfónico de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina.

Una realización de la presente invención es una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, caracterizada por suministrar un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD), que de modo sustancial exhibe los siguientes picos con valores de espaciamento d como se representan en la Tabla 1:

Tabla 1: Picos identificados por difracción en polvo de rayos X

Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
5.66	15.60	vs
7.72	11.44	m
8.11	10.89	vw
11.30	7.83	m
12.35	7.16	s

ES 2 618 939 T3

Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
12.83	6.89	m
14.07	6.29	w
15.05	5.88	w
15.24	5.81	m
15.47	5.72	m
16.24	5.45	w
16.68	5.31	w
17.17	5.16	m
17.33	5.11	w
17.62	5.03	vw
17.84	4.97	w
18.13	4.89	m
19.71	4.50	m
20.18	4.40	w
20.77	4.27	m
21.12	4.20	m
21.67	4.10	vw
21.88	4.06	vw
22.09	4.02	vw
22.29	3.99	w
22.73	3.91	w
23.11	3.84	vw

ES 2 618 939 T3

Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
23.63	3.76	m
24.50	3.63	m
26.18	3.40	m
26.54	3.36	m
27.72	3.22	vw
27.95	3.19	vw
28.80	3.10	vw
28.93	3.08	vw
29.71	3.00	vw
30.56	2.92	vw
31.14	2.87	vw
31.64	2.83	vw
31.74	2.82	vw
32.11	2.79	vw
32.84	2.72	vw
33.86	2.65	vw
34.30	2.61	m
36.78	2.44	m
37.49	2.40	w
40.23	2.24	vw
40.93	2.20	vw
41.32	2.18	vw

Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
42.43	2.13	w
44.54	2.03	vw
46.29	1.96	vw
48.32	1.88	vw

5 Otra realización de la presente invención es una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, caracterizada por suministrar un patrón de difracción en polvo por rayos X, que exhibe de modo sustancial los siguientes picos muy fuertes, fuertes y medios con valores de espaciamento d como se representan en la Tabla 2:

Tabla 2:

Picos identificados en difracción en polvo por rayos X		
Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
5.66	15.60	vs
7.72	11.44	m
11.30	7.83	m
12.35	7.16	s
12.83	6.89	m
15.24	5.81	m
15.47	5.72	m
17.17	5.16	m
18.13	4.89	m
19.71	4.50	m
20.77	4.27	m
21.12	4.20	m
23.63	3.76	m

Picos identificados en difracción en polvo por rayos X		
Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
24.50	3.63	m
26.18	3.40	m
26.54	3.36	m
34.30	2.61	m
36.78	2.44	m

Como se usa aquí, el término sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina también abarca todos los solvatos y cocristales de él.

- 5 Las sales alternativas del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina incluyen la sal de succinato, el clorhidrato, el fosfato, el sulfato, el fumarato y el 1.5 naftalenodisulfonato.

- 10 En un aspecto particular de la invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, en asociación con excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención se suministra una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina para uso como un medicamento.

- 15 Se divulga el uso de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con Aβ.

- 20 Se divulga el uso de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con Aβ, en el que dicha patología relacionada con Aβ es síndrome de Down, una angiopatía amiloide β, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un desorden asociado con discapacidad cognitiva, MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

Se divulga el uso de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, como un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

- 30 En otro aspecto de la invención, se suministra el uso de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con Aβ.

En otro aspecto de la invención, se suministra el uso de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, en la

manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en el que dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía amiloide β , angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un desorden asociado con discapacidad cognitiva, MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

En otro aspecto de la invención, se suministra el uso de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer.

Se divulga un método para inhibir la actividad de BACE que comprende el contacto de dicha BACE con una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina.

Se divulga un método para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina.

Se divulga un método para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, en el que dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía amiloide β , angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un desorden asociado con discapacidad cognitiva, MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

Se divulga un método para el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina.

Se divulga un método para inhibir la actividad de BACE que comprende poner en contacto BACE con una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina. Se piensa que BACE representa la mayor actividad de β -secretasa, y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de proteína amiloide β (A β). Así, la inhibición de BACE a través de inhibidores tales como los compuestos suministrados aquí, sería útil para inhibir la deposición de A β y porciones del mismo. Debido a que la deposición de A β y porciones del mismo está ligada a enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, BACE es un candidato importante para el desarrollo de fármacos como un tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía amiloide β , tales como pero no limitadas a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva, tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen degenerativo y vascular mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

Se divulga un método para la profilaxis de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía amiloide β , tales como pero no limitadas a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva, tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen degenerativo y vascular mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal, que comprende la administración a un mamífero (incluyendo humano) de una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-

diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina.

Se divulga un método para el tratamiento o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía amiloide β , tales como pero no limitadas a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva, tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen degenerativo y vascular mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal, mediante administración a un mamífero (incluyendo humano) de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, y un agente de mejora cognitiva y/o memoria.

Se divulga un método para el tratamiento o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía amiloide β , tales como pero no limitadas a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva, tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen degenerativo y vascular mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal, mediante administración a un mamífero (incluyendo humano) de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina y un inhibidor de colina esterasa o un agente antiinflamatorio.

Se divulga un método para el tratamiento o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía amiloide β , tales como pero no limitados a angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, desórdenes asociados con discapacidad cognitiva, tales como pero no limitados a MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia incluyendo demencia de origen degenerativo y vascular mixto, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal, o cualquier otra enfermedad, desorden o condición descritos aquí, mediante administración a un mamífero (incluyendo humano) de un compuesto de la presente invención y un agente atípico antipsicótico. Los agentes atípicos antipsicóticos incluyen, pero no están limitados a, olanzapina (comercializado como Zyprexa), aripiprazole (comercializado como Abilify), risperidona (comercializado como Risperdal), quetiapina (comercializado como Seroquel), clozapina (comercializado como Clozaril), ziprasidone (comercializado como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializado como Symbyax).

En algunas realizaciones, el mamífero o humano que es tratado con una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina ha sido diagnosticado con una enfermedad o desorden particular, tal como aquellos descritos aquí. En estos casos, el mamífero o humano que está siendo tratado, necesita de tal tratamiento. Sin embargo, no se requiere ejecutar previamente el diagnóstico.

Se pretende que las definiciones establecidas en este documento aclaren términos usados a través del mismo. El término "aquí" indica la totalidad del documento.

Como se usa aquí, "farmacéuticamente aceptable" es empleado aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicación, conmensurado con una razonable relación beneficio/riesgo.

El tratamiento contra la demencia definido aquí, puede ser aplicado como la única terapia o puede involucrar, adicionalmente al compuesto de la invención, quimioterapia convencional. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de acetil colinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes para la mejora cognitiva y/o de memoria o agentes atípicos antipsicóticos.

Tal tratamiento conjunto puede ser alcanzado mediante dosificación anexa, concurrente, simultánea, secuencial o separada, de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos en combinación emplean los compuestos de esta invención.

La quimioterapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: (i) antidepresivos, (ii) antipsicóticos atípicos, (iii) antipsicóticos, (iv) ansiolíticos, (v) anticonvulsivos, (vi) terapias actualmente usadas contra Alzheimer, (vii) terapias de Parkinson, (viii) terapias para la migraña, (ix) terapias para el infarto, (x) terapias para la incontinencia urinaria, (xi) terapias para el dolor neuropático, (xii) terapias contra el dolor nociceptivo, (xiii) terapias contra el insomnio (xiv) estabilizadores del estado anímico. Los tratamientos conocidos para las terapias precedentes pueden ser empleados en combinación con la invención descrita aquí.

Tales productos de combinación emplean una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina, dentro del intervalo de dosificación descrito aquí y los otros compuestos farmacéuticamente activos con rangos de dosificación aprobados y/o como se determina por una persona experta en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, por insuflación, de manera sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección las coyunturas.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, de la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente y de otros factores considerados normalmente por el facultativo que atiende, cuando se determina el régimen individual y el nivel de dosificación como el más apropiado para paciente particular.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de demencia, es una cantidad suficiente para aliviar los síntomas en un animal de sangre caliente, particularmente un humano, los síntomas de demencia, para reducir la velocidad de progresión de la demencia o para reducir en pacientes con síntomas de demencia, el riesgo de empeorar.

Adicionalmente a los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede contener también, o ser coadministrada (simultáneamente o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una o más condiciones de enfermedad mencionadas aquí.

La cantidad de una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina que va a ser administrada variará para el paciente que está tratado y variará desde aproximadamente 10 ng/kg de peso corporal hasta 100 mg/kg de peso corporal por día y preferiblemente será desde 10 ng/kg a 10 mg/kg por día. Por ejemplo, las dosificaciones pueden ser determinadas fácilmente por aquellos expertos en la técnica, a partir de esta divulgación y el conocimiento en la técnica. Así, el experto puede determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos opcionales, vehículos y/o portadores en composiciones y que van a ser administrados en métodos de la invención.

Métodos de preparación

Sal de camsilato de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina

Puede obtenerse una sal de camsilato del compuesto (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina partiendo de una solución de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina en un solvente adecuado, por ejemplo 2-propanol, acetonitrilo o acetona o mezclas de estos con agua, seguido por mezcla de la solución obtenida con ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico directamente o disuelto en un solvente adecuado, por ejemplo 2-propanol o agua, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80 °C. Puede obtenerse la cristalización mediante evaporación del solvente y/o por enfriamiento de la solución o directamente como una sal de reacción de cristalización. Pueden usarse cristales semilla para iniciar la cristalización. Pueden prepararse semillas a partir del lote en sí mismo, tomando muestras de un pequeño volumen de la solución y luego enfriándolas rápidamente para inducir la cristalización. Los cristales son entonces añadidos al lote como semillas.

Análisis XRPD:

Se realizó análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sobre muestras preparadas de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo aquellas descritas en Giacovazzo, C. et al (1995), Fundamentals de Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), Introduction a X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley y Sons, Nueva York. Se ejecutaron análisis de difracción de rayos X usando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD por 96 minutos de 1 a 60° 2θ. Los

valores de distancia en XRPD pueden variar en el intervalo ± 2 en el último lugar decimal.

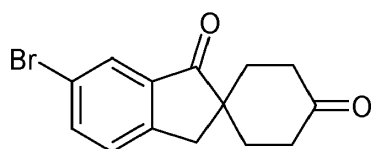
Las intensidades relativas se derivan de difractogramas medidos con rendijas variables.

Las intensidades relativas medidas vs. el pico más fuerte son dados como muy fuerte (vs) por encima de 50%, como fuerte (s) entre 25 y 50%, como media (m) entre 10 y 25%, como débil (w) entre 5 y 10% y como muy débil (vw) por debajo de 5% de altura relativa de pico. Una persona experta en la técnica notará que las intensidades de XRPD pueden variar entre diferentes muestras y diferentes preparaciones de muestra por una variedad de razones, incluyendo la orientación preferida. También una persona experta en la técnica notará que pueden ocurrir desplazamientos más pequeños en el ángulo medido y por ello en el espaciamiento d, por una variedad de razones incluyendo variación del nivel de superficie de la muestra en el difractómetro.

Ejemplos

Ejemplo 1

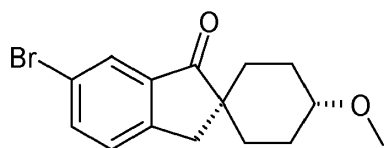
6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona



Se cargó tert-butoxido de potasio (223 g, 1.99 mol) a un reactor de 100 L que contenía una mezcla agitada de 6-bromo-1-indanona (8.38 kg, 39.7 mol) en THF (16.75 L) a 20-30 °C. Se cargó entonces metil acrilato (2.33 L, 25.8 mol) a la mezcla durante 15 minutos manteniendo la temperatura entre 20-30 °C. Se añadió una solución de tert-butoxido de potasio (89.1 g, 0.79 mol) disuelto en THF (400 mL) después se añadió metil acrilato (2.33 L, 25.8 mol) durante 20 minutos a 20-30 °C. Se añadió entonces una tercera porción de tert-butoxido de potasio (90 g, 0.80 mol) disuelto en THF (400 mL), seguido por una tercera adición de metil acrilato (2.33 L, 25.8 mol) durante 20 minutos a 20-30 °C. Se cargó al reactor tert-butoxido de potasio (4.86 kg, 43.3 mol) disuelto en THF (21.9 L), durante 1 hora a 20-30 °C. Se calentó la reacción a aproximadamente 65 °C y se retiraron por destilación 23 L de solvente. Se redujo la temperatura de reacción a 60 °C y se añadió a la mezcla hidróxido de potasio acuoso al 50% (2.42 L, 31.7 mol) disuelto en agua (51.1 L), durante 30 minutos a 55-60 °C después se agitó la mezcla por 6 horas a 60 °C, se enfrió a 20 °C durante 2 horas. Después de agitar por 12 horas a 20 °C se separó por filtración el material sólido, se lavó dos veces con una mezcla de agua (8.4 L) y THF (4.2 L) y luego se secó a 50 °C bajo vacío para dar 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (7.78 kg; 26.6 mol). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 1.95 (td, 2 H), 2.32 - 2.38 (m, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H).

Ejemplo 2

(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona

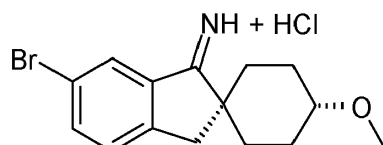


Se cargó complejo de borano tert-butilamina (845 g, 9.7 mol) disuelto en DCM (3.8 L) a una pasta de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1',4(3'H)-diona (7.7 kg, 26.3 mol) en DCM (42.4 L) a aproximadamente 0-5 °C durante aproximadamente 25 minutos. Se dejó la reacción con agitación a 0-5 °C por 1 hora, después de análisis se confirmó que la conversión era >98%. Se cargó una solución preparada de cloruro de sodio (2.77 kg), agua (13.3 L) y ácido clorhídrico al 37% (2.61 L, 32 mol). Se calentó la mezcla a aproximadamente 15 °C y se separaron las fases después de decantarse en capas. Se devolvió la fase orgánica al reactor, junto con metil metanosulfonato (2.68 L, 31.6 mol) y cloruro de tetrabutamonio (131 g, 0.47 mol) y se agitó vigorosamente la mezcla a 20 °C. Se cargó entonces hidróxido de sodio al 50% (12.5 L, 236 mol) a la mezcla de reacción agitada vigorosamente, durante aproximadamente 1 hora y se dejó la reacción con agitación vigorosa durante la noche a 20 °C. Se añadió agua (19 L) y después de la separación se descartó la fase acuosa. Se calentó la capa orgánica a aproximadamente 40 °C y se separaron por destilación 33 L de solvente. Se cargó etanol (21 L) y se reanudó la destilación aumentando la

temperatura (se retiraron 22 L hasta 79 °C). Se cargó etanol (13.9 L) a aproximadamente 75 °C. Se cargó agua (14.6 L) durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre 72-75 °C. Se retiraron aproximadamente 400 mL de la solución a una botella de polietileno de 500 mL y la muestra cristalizó de manera espontánea. Se enfrió el lote a 50 °C y se retornó la muestra en pasta cristalizada, de vuelta a la solución. Se enfrió la mezcla a 40 °C. Se enfrió la mezcla a 20 °C durante 4 horas y después se agitó durante la noche. Se separó por filtración el sólido, se lavó con una mezcla de etanol (6.6 L) y agua (5 L) y se secó a 50 °C bajo vacío para dar (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-indeno]-1'(3'H)-ona (5.83 kg, 18.9 mol) ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22-1.32 (m, 2 H), 1.41 - 1.48 (m, 2 H), 1.56 (td, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 3.16 - 3.23 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 7.56 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H).

10 Ejemplo 3

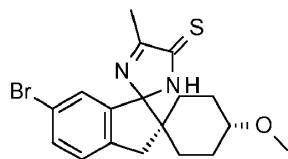
Clorhidrato de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina



Se cargó (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona (5.82 kg; 17.7 mol) a un reactor de 100 L a temperatura ambiente seguido por etóxido de titanio (IV) (7.4 L; 35.4 mol) y una solución de tert-butilsulfonamida (2.94 kg; 23.0 mol) en 2-metiltetrahidrofuranoo (13.7 L). Se agitó la mezcla y se calentó a 82 °C. Después de 30 minutos a 82 °C se aumentó nuevamente la temperatura (hasta 97 °C) y se separaron por destilación 8 L de solvente. Se enfrió la reacción a 87 °C y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (8.2 L) dando una temperatura de reacción de 82 °C. Se dejó la reacción con agitación a 82 °C durante la noche. Se elevó la temperatura de reacción (a 97 °C) y se separaron por destilación 8.5 L de solvente. Se enfrió la reacción a 87 °C y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (8.2 L) dando una temperatura de reacción de 82 °C. Después de 3.5 horas se aumentó nuevamente la temperatura de reacción (a 97 °C) y se separaron por destilación 8 L de solvente. Se enfrió la reacción a 87 °C y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (8.2 L) dando una temperatura de reacción de 82 °C. Después de 2 horas se aumentó nuevamente la temperatura de reacción (a 97 °C) y se separaron por destilación 8.2 L de solvente. Se enfrió la reacción a 87 °C y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (8.2 L) dando una temperatura de reacción de 82 °C. Se agitó la reacción durante la noche a 82 °C. Se aumentó nuevamente la temperatura de reacción (a 97 °C) y se retiraron por destilación 8 L de solvente. Se enfrió la reacción a 25 °C. Se cargó diclorometano (16.4 L). A un reactor separado se agregó agua (30 L) y se agitó vigorosamente y se añadió sulfato de sodio (7.54 kg) y se enfrió la solución resultante a 10 °C. Se agregó ácido sulfúrico (2.3 L, 42.4 mol) a la solución acuosa y se ajustó la temperatura a 20 °C. Se retiraron 6 L de la solución acuosa ácida y se guardaron para después. Se cargó la mezcla orgánica de reacción a la solución acuosa ácida durante 5 minutos con buena agitación. Se lavó el recipiente de reacción orgánica con diclorometano (16.4 L), y se añadió también la solución de lavado de diclorometano al agua ácida. Se agitó la mezcla por 15 minutos y luego se dejó decantar por 20 minutos. Se retiró la fase acuosa inferior, y se añadieron los 6 L de lavado ácido guardados seguido por agua (5.5 L). Se agitó la mezcla por 15 minutos y luego se dejó decantar por 20 minutos. Se retiró la fase orgánica inferior a garrafones y se descartó la capa acuosa superior. Se cargó la capa orgánica de vuelta al recipiente seguido por sulfato de sodio (2.74 kg), y se agitó la mezcla por 30 minutos. Se separó por filtración el sulfato de sodio y se lavó con diclorometano (5.5 L) y se cargaron las fases orgánicas combinadas a un recipiente limpio. Se calentó el lote para destilación (se recolectaron 31 L temperatura máxima 57 °C). Se enfrió el lote a 40 °C y se agregó diclorometano (16.4 L). Se calentó el lote para destilación (se recolectaron 17 L temperatura máxima 54 °C). Se enfrió el lote a 20 °C y se añadieron diclorometano (5.5 L) y etanol (2.7 L). Se cargó a la reacción cloruro de hidrógeno 2 M en dietil éter (10.6 L; 21.2 mol) durante 45 minutos manteniendo la temperatura entre 16-23 °C. Se agitó la pasta resultante a 20 °C por 1 hora después de lo cual se retiró por filtración el sólido y se lavó 3 veces con una mezcla 1:1 de diclorometano y dietil éter (3 x 5.5 L). Se secó el sólido a 50 °C bajo vacío para dar clorhidrato de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (6.0 kg; 14.3 mol; pureza 82% p/p por ^1H RMN) ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 130 (m, 2 H), 1.70 (d, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.23 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 7.61 (d, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 12.90 (br s, 2H).

Ejemplo 4

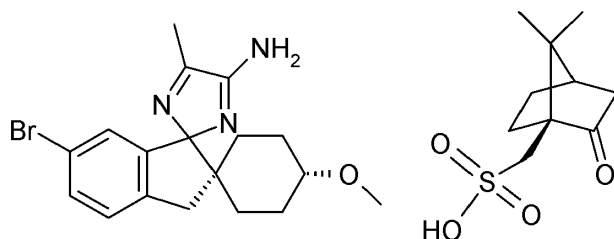
(1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"(3"H)-tiona



Se cargaron trimetilortoformiato (4.95 L; 45.2 mol) y diisopropiletilamina (3.5 L; 20.0 mol) a un reactor que contenía clorhidrato de (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxiespiro[ciclohexano-1,2'-inden]-1'(3'H)-imina (6.25 kg; 14.9 mol) en isopropanol (50.5 L). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 75 °C durante 1 hora de modo que se obtuvo una solución clara. Se ajustó la temperatura a 70 °C y se cargó una solución 2 M de 2-oxopropanotioamida en isopropanol (19.5 kg; 40.6 mol) durante 1 hora, después se agitó la reacción durante la noche a 69 °C. Se inoculó el lote con (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"(3"H)-tiona (3 g ; 7.6 mmol) y se redujo la temperatura a 60 °C y se agitó por 1 hora. Se concentró la mezcla mediante destilación (temperatura de destilación aproximadamente 60 °C; se retiraron por destilación 31 L). Se agregó agua (31 L) durante 1 hora y 60 °C antes de que la temperatura fuera reducida a 25 °C durante 90 minutos, después se agitó la mezcla por 3 horas. Se retiró el sólido por filtración, se lavó dos veces con isopropanol (2 x 5.2 L) y se secó bajo vacío a 40 °C para dar (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"(3"H)-tiona (4.87 kg; 10.8 mol; pureza de 87% p/p por ¹H RMN).

Ejemplo 5

- 15 Sal del ácido D(+)-10-alcanforsulfónico con (1r,1'R,4R)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina



Se cargó amoníaco 7 M en metanol (32 L; 224 mol) a un reactor que contenía (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"(3"H)-tiona (5.10 kg; 11.4 mol) y dihidrato de acetato de zinc (3.02 kg ; 13.8 mol). Se selló el reactor y se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó por 24 horas, después se enfrió a 30 °C. Se cargó 1-butanol (51L) y se concentró la mezcla de reacción retirando mediante destilación al vacío aproximadamente 50 L. Se agregó 1-butanol (25 L) se concentró la mezcla mediante destilación al vacío de 27 L. Se enfrió la mezcla a 30 °C y se cargó hidróxido de sodio 1 M (30 L; 30 mol). Se agitó la mezcla bifásica por 15 minutos. Se separó la fase acuosa inferior. Se cargó agua (20 L) y se agitó la mezcla por 30 minutos. Se separó la fase acuosa inferior. Se calentó la fase orgánica a 70 °C después se cargó ácido (1S)-(+)-10-alcanfor sulfónico (2.4 kg; 10.3 mol). Se agitó la mezcla por 1 hora a 70 °C y se bajó la temperatura en rampa hasta 20 °C durante 3 horas. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con etanol (20 L) y se secó al vacío a 50 °C para dar sal del ácido (+)-10-alcanfor sulfónico y (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina (3.12 kg; 5.13 mol; pureza 102% p/p por ¹H RMN).

Ejemplo 6

(1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina

Se cargaron Na₂PdCl₄ (1.4 g; 4.76 mmol) y 3-(di-tert-butilfosfonio)propano sulfonato (2.6 g; 9.69 mmol) disueltos en agua (0.1 L) a un recipiente que contenía sal del ácido (+)-10- alcanforsulfónico y (1r,4r)-6'-bromo-4-metoxi-5"-metil-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina (1 kg; 1.58 mol), carbonato de potasio (0.763 kg; 5.52 mol) en una mezcla de 1-butanol (7.7 L) y agua (2.6 L). Cuidadosamente se transformó la mezcla en inerte con nitrógeno después de lo cual se cargó ácido 5-(prop-1-in-1-il)piridina-3-il borónico (0.29 kg; 1.62 mol) y nuevamente se transformó cuidadosamente la mezcla en inerte con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 75 °C y se agitó por 2 horas después lo cual el análisis mostró conversión total. Se ajustó la temperatura a 45 °C. Se detuvo la agitación y se separó la fase acuosa inferior. Se lavó la capa orgánica 3 veces con agua (3 x 4 L). Se ajustó la temperatura de reacción a 22 °C y se cargó captor Phosphonics SPM32 (0.195 kg) y se agitó la mezcla durante la noche. Se separó por filtración el captor y se lavó con 1-butanol (1 L). Se concentró la reacción mediante destilación

bajo presión reducida a 3 L. Se cargó butil acetato (7.7 L) y se concentró la mezcla nuevamente a 3 L mediante destilación bajo presión reducida. Se cargó butil acetato (4.8 L) y se calentó la mezcla a 60 °C. Se agitó la mezcla por 1 hora después se le concentró hasta aproximadamente 4 L mediante destilación bajo presión reducida. Se ajustó la temperatura a 60 °C y se agregaron heptanos (3.8 L) durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla a 20 °C durante 3 horas y luego se dejó con agitación durante la noche. Se separó por filtración el sólido y se lavó dos veces con una mezcla 1:1 de butil acetato:heptano (2 x 2 L). Se secó al producto bajo vacío a 50 °C para dar (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina (0.562 kg; 1.36 mol; pureza 100% p/p ¹H RMN). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97 (d, 1 H), 1.12-1.30 (m, 2 H), 1.37-1.51 (m, 3 H), 1.83 (d, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.17 (s, 2 H), 2.89-3.12 (m, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 6.54 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.90(s,1H). 8.51(d,1H), 8.67(d,1H)

Ejemplo 7

Preparación de sal de camsilato de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina

Se disolvió 1.105 kg de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina en 8.10 L de 2-propanol y 475 mL de agua a 60 °C. Después se cargó 1.0 mol equivalente (622 gramos) de ácido (1S)-(+)-10 alcanforsulfónico a 60 °C. Se agitó la pasta hasta que se disolvió todo el ácido (1S)-(+)-10 alcanforsulfónico. Se añadió una segunda porción de 2-propanol (6.0 L) a 60 °C y entonces se destiló el contenido hasta que se colectaron 4.3 L de destilado. Luego se cargaron 9.1 L de heptano a 65 °C. Después de una espera de una hora, el lote se tornó opaco. Luego se ejecutó una destilación adicional a aproximadamente 75 °C y se colectaron 8.2 L de destilado. Se enfrió entonces el lote a 20 °C durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. Luego se filtró el lote y se lavó con una mezcla de 1.8 L de 2-propanol y 2.7 L de heptano. Finalmente se secó la sustancia a presión reducida y 50 °C. El rendimiento fue 1.44 kg (83.6 % p/p). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.12 (1H, s), 9.70 (2H, d, J40.2), 8.81 (1H, d, J 2.1), 8.55 (1H, d, J 1.7), 8.05 (1H, dd, J2.1, 1.7), 7.77 (1H, dd, J7.8, 1.2), 7.50 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.19 (1H, d, J 16.1), 3.10 (1H, d, J 16.1), 3.02 (1H, m), 2.90 (1H, d, J 14.7), 2.60 (1H, m), 2.41 (1H, d, J 14.7), 2.40 (3H, s), 2.22 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.91 (3H, m), 1.81 (1H, m), 1.77 (1H, d, J 18.1), 1.50 (2H, m), 1.25 (6H, m), 0.98 (3H, s), 0.69 (3H, s).

Ensayos biológicos

El nivel de actividad de la sal de camsilato de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina puede ser probado usando los siguientes métodos:

Ensayo TR-FRET

La enzima β-secretasa usada en el TR-FRET es preparada como sigue:

Se clonó el cADN para la parte soluble de la β-secretasa humana (AA 1 - AA 460), usando el vector mamífero de expresión ASP2-Fc10-1-IRES-GFP-neoK. Se fusionaron los genes al dominio Fc de IgG1 (baliza de afinidad) y se clonó de manera estable dentro de células HEK 293. Se almacenó sBACE-Fc purificada en -80 °C en glicina 50 mM pH 2.5, ajustada a pH 7.4 con Tris 1 M y tuvo una pureza de 40%.

Se diluyó la enzima (forma truncada) a 6 µg/mL (patrón 1.3 mg/mL) y sustrato TruPoint BACE1 a 200 nM (patrón 120 µM) en amortiguador de reacción (acetato de sodio, chaps, triton x-100, EDTA pH 4.5). Se mezclaron la enzima y el compuesto en dimetilsulfóxido (concentración final de DMSO 5%) y se realizó incubación previa por 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió entonces sustrato y se incubó la reacción por 15 minutos a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con la adición de 0.35 volúmenes de solución de detención (acetato de sodio, pH 9). Se midió la fluorescencia del producto en un lector de placas Victor II con longitudes de onda de excitación 340-485 nm y longitudes de onda de emisión de 590-615 nm. La concentración final de la enzima fue 2.7 µg/ml; la concentración final de sustrato fue 100 nM (Km de ~250 nM). El control de dimetilsulfóxido, en lugar del compuesto de prueba, definió el nivel de actividad de 100% y el 0% de actividad fue definido por pozos que carecían de enzima (reemplazada con amortiguador de reacción) o mediante una dosis de saturación de un inhibidor conocido, 2-amino-6-[3-(3-metoxifenil)fenil]-3,6-dimetil-5H-pirimidin-4-ona. Se usó también un inhibidor de control en ensayos de respuesta dosificación y tuvo un IC₅₀ de ~150 nM.

La sal de camsilato de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro[ciclohexano-1,2'-indeno-1'2'-imidazole]-4"-amina tuvo un IC₅₀ promedio de 0.2 nM en este ensayo.

Ensayo de liberación de sAPPβ

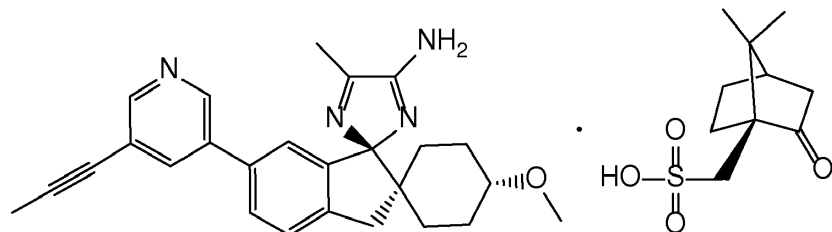
Se cultivan células SH-SY5Y en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS y 1% de aminoácidos no esenciales y se preservan por congelación y almacenan a -140 °C a una concentración de $7.5-9.5 \times 10^6$ células por vial. Se descongelan las células y se inoculan a una concentración de aproximadamente 10000 células/pozo en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS y 1% de aminoácidos no esenciales en una placa de 384 pozos tratada con cultivo de tejido, 100 µL de suspensión de células/pozo. Se incuban entonces las placas de células por 7-24 h a 37 °C, 5% de CO₂. Se retira el medio celular, seguido por adición de 30 µL de compuesto diluido en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% de FCS, 1% de aminoácidos no esenciales y 1% PeSt hasta una concentración final de 1% de DMSO. Se incuban los compuestos con las células por 17 h (durante la noche) a 37 °C, 5% de CO₂. Se usan placas Meso Scale Discovery (MSD) para la detección de la liberación de sAPPβ. Se bloquean las placas de MSD sAPPβ en BSA 1% en amortiguador de lavado Tris (40 µL/pozo) por 1 h con agitación a temperatura ambiente y se lava 1 vez en amortiguador de lavado Tris (40µL/pozo). Se transfieren 20 µL de medio a las microplacas MSD sAPPβ bloqueadas previamente y lavadas, y se usan las placas celulares adicionalmente en un ensayo ATP para medir citotoxicidad. Se incuban las placas MSD con agitación a temperatura ambiente por 2 h y se descarta el medio. Se añaden 10 µL (1 nM) de anticuerpo de detección por pozo, seguido por incubación con agitación a temperatura ambiente por 2 h y luego se descartan. Se añaden 40 µL de Amortiguador de Lectura por pozo y se leen las placas en un SECTOR Imager.

Ensayo ATP

Como se indicó en el ensayo de liberación de sAPPβ, después de transferir 20 µL de medio de las placas celulares para detección de sAPPβ, se usan las placas para analizar citotoxicidad usando un kit de proliferación/citotoxicidad celular ViaLight™ Plus de Cambrex BioScience, que mide ATP celular total. El ensayo es ejecutado de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se añaden 10 µL de reactivo de lisis celular por pozo. Se incuban las placas a temperatura ambiente por 10 min. Dos minutos después de la adición de 25 µL de reactivo reconstituido ViaLight™ Plus ATP, se mide la luminiscencia. El umbral Tox es una señal por debajo de 75% del control.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de camsilato de (1r,1'R,4R)-4-metoxi-5"-metil-6'-[5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il]-3'H-diespiro [ciclohexano-1,2'-indeno-1'2"-imidazol]-4"-amina:



5

2. Una sal de camsilato de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que exhibe sustancialmente los siguientes picos muy fuerte, fuerte y medio con valores d:

Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
5.66	15.60	vs
7.72	11.44	m
11.30	7.83	m
12.35	7.16	s
12.83	6.89	m
15.24	5.81	m
15.47	5.72	m
17.17	5.16	m
18.13	4.89	m
19.71	4.50	m
20.77	4.27	m
21.12	4.20	m
23.63	3.76	m
24.50	3.63	m
26.18	3.40	m

Ángulos corregidos	Espaciamento d (Å)	Intensidad relativa
26.54	3.36	m
34.30	2.61	m

3. Una sal de camsilato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, esencialmente como se muestra en la figura 1.

5 4. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en asociación con por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

5. Una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 para uso como un medicamento.

6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 5, para uso como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β .

10 7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6, para uso como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en la que dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía amiloide β , angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un desorden asociado con discapacidad cognitiva, MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

8. Una sal de acuerdo con la reivindicación 7, para uso como un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

20 9. Una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, para uso como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en combinación con al menos un agente de mejora cognitiva, agente de mejora de la memoria, o inhibidor de colina esterasa.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso como un medicamento.

25 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β .

30 12. una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en la que dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía amiloide β , angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un desorden asociado con discapacidad cognitiva, MCI ("discapacidad cognitiva suave"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortical basal.

35 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Fig.1

