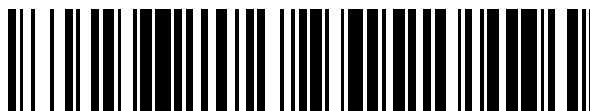


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 510**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/09</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/26</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/452</b>	(2006.01)
<b>A61P 23/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 29/02</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2012 PCT/US2012/025759**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12112969**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2012 E 12706985 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2675787**

54 Título: **Compuestos aminoindano y uso de los mismos en el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

**18.02.2011 US 201161444379 P**

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

**11.07.2018**

73 Titular/es:

**ENDO PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
1400 Atwater Drive  
Malvern, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**THOMPSON, SCOTT KEVIN;  
PRIESTLEY, TONY;  
SMITH, ROGER ASTBURY;  
SAHA, ASHIS K.;  
RUDRA, SONALI;  
HAJRA, ARUN KUMA;  
CHATTERJEE, DIPANWITA;  
BEHRENS, CARL HENRY;  
HE, YIGANG y  
LI, HUI-YIN**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

**ES 2 675 510 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).

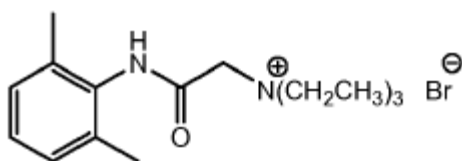
DESCRIPCIÓN

Compuestos aminoindano y uso de los mismos en el tratamiento del dolor

Antecedentes

5 Los anestésicos locales tales como la lidocaína son útiles en el alivio del dolor en numerosas aplicaciones, pero adolecen del inconveniente del bloqueo indeseado de la función motora. Son bloqueadores de los canales de sodio no selectivos que no discriminan entre la actividad del canal de sodio requerida para la sensación normal en curso y la actividad similar implicada en la señalización de nociceptores. El bloqueador de canales de sodio catiónico, QX-314, bloquea selectivamente la actividad del canal de sodio en las neuronas de nociceptores cuando se administra en presencia de capsaicina, un agonista para el canal de cationes potencial del receptor transitorio, subfamilia V, miembro 1 (TRPV1). El TRPV1 se expresa preferencialmente periféricamente en nociceptores aferentes primarios de pequeño diámetro y está regulado positivamente en estados de dolor crónico. Sin embargo, TRPV1 no está presente en las neuronas aferentes de gran diámetro que transmiten sensaciones táctiles ni tampoco está presente el TRPV1 en las fibras eferentes de la neurona motora.

15 QX-314 es el análogo N-etilado de la lidocaína y tiene una carga positiva permanente. No puede atravesar la membrana celular neuronal cuando se aplica externamente y no tiene efecto sobre la actividad del canal de sodio neuronal a menos que se le permita el acceso al citoplasma de la célula a través de canales TRPV1 abiertos, en cuyo caso causa un bloqueo prolongado de la actividad del canal de sodio. Los experimentos de electrofisiología de células individuales de fijación de voltaje ilustraron que QX-314 penetra a través de canales de TRPV1 activados por capsaicina y bloquea la actividad del canal de sodio. La administración perisciática in vivo de una combinación de QX-314/capsaicina produjo un bloqueo nervioso de nociceptores selectivo de larga duración.



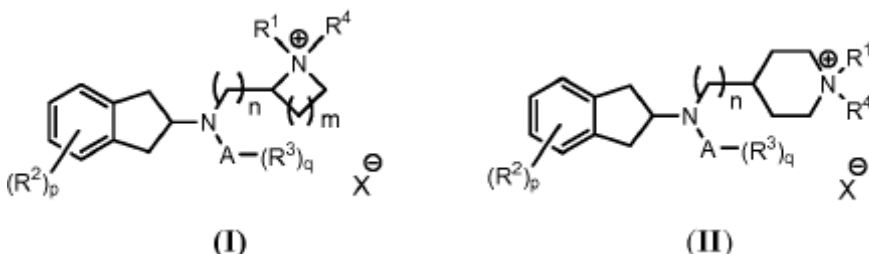
QX-314

La afinidad aparente in vitro ( $IC_{50}$ ) de QX-314 para bloquear la corriente de sodio en las neuronas DRG (cuando se aplica conjuntamente con capsaicina  $1 \mu M$  y se mide usando el enfoque de fijación de voltaje de células completas) es modesta a  $30 \mu M$ .

25 Sigue existiendo la necesidad en la técnica de compuestos que sean útiles en el tratamiento del dolor a largo plazo o crónico y de compuestos para el manejo del dolor que minimicen el deterioro de la función motora.

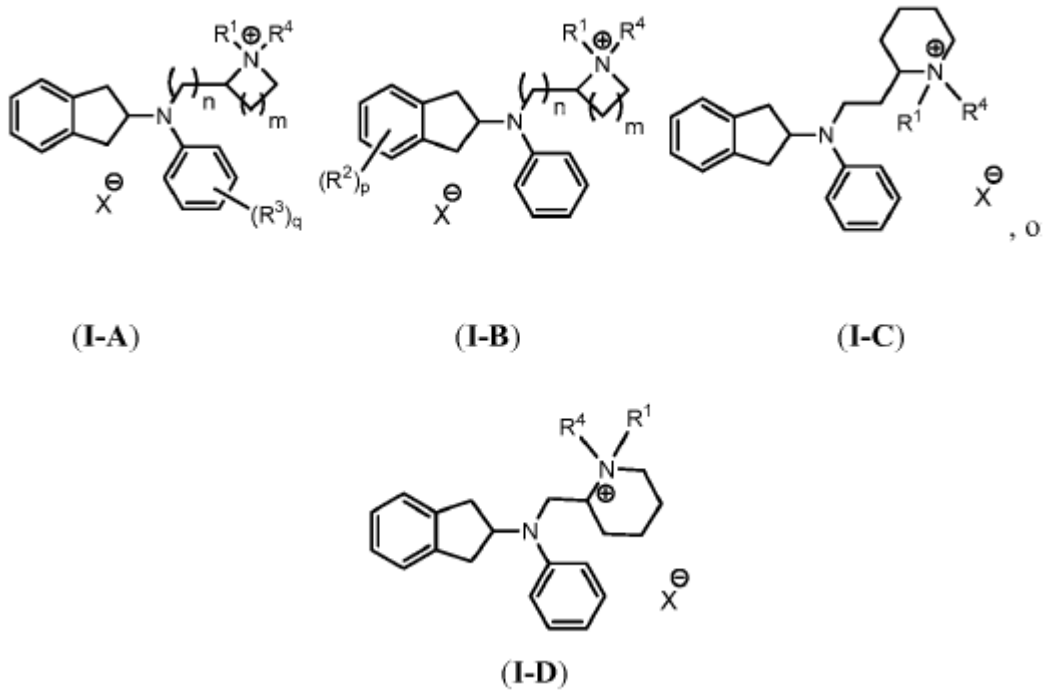
Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), en la que  $R^1$ - $R^4$ , X, A, m, n, p, y q se definen en este documento.



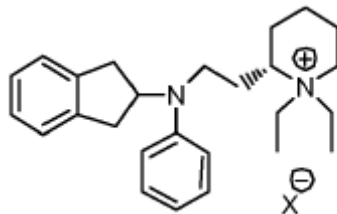
30

En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmulas (I-A) a (I-D), en las que  $R^1$ - $R^4$ , X, m, n, p, y q se definen en este documento.

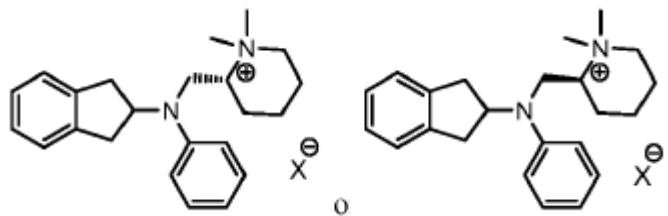


En otro aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (I-NN) y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica también contiene un activador del receptor TRPV1. En otra realización, el activador del receptor TRPV1 es lidocaína.

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que contiene lidocaína y el siguiente compuesto, en el que X se define en este documento.



En otro aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una combinación de, opcionalmente con lidocaína, en la que X se define en este documento:



10

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso en métodos para tratar el dolor o la picazón que incluyen administrar un compuesto de fórmula (I) y/o (II) a un paciente que lo necesite. En una realización, los métodos también incluyen la administración de un activador del receptor TRPV1.

15 Otros aspectos y ventajas de la invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1-11 proporcionan datos comparativos que ilustran el efecto antinociceptivo de QX-314, un agente antinociceptivo conocido, y tres (3) compuestos descritos en este documento que están abarcados por el compuesto de fórmula (I). Las figuras son gráficos de la fuerza de vocalización de retirada de la pata (g) frente al tiempo (horas) para los datos de dolor de pellizco o el % de efecto máximo posible en el caso de los datos del modelo de reflejo de músculo cutáneo del tronco. Cuando se muestra, tres estrellas (\*\*\*) designan una probabilidad de menos de 0.001. Dos estrellas (\*\*) designan una probabilidad de menos de 0.01. Una estrella (\*) designa una probabilidad de menos de 0.05. Las barras (—) contenidas dentro del gráfico, si están presentes, representan la diferencia entre la duración de la antinocicepción con y sin lidocaína, si existe. Finalmente, la flecha (→) en los ejes y representa la fuerza más alta aplicada. Estos datos y los datos en los ejemplos ilustran que los compuestos probados para bloqueadores de canales de sodio nuevos y novedosos catiónicos con actividad más potente que QX-314 in vitro y una mayor duración de acción in vivo cuando se administran conjuntamente con estímulos TRPV1 apropiados y en al menos uno ejemplo, incluso sin la administración conjunta de estímulos TRPV1 (véase la tabla 7 en este documento).

La figura 1 ilustra el efecto antinociceptivo de QX-314 usando el modelo de pellizco de rata. Se usaron dos dosis de una solución al 0.5% de QX-314 en presencia y ausencia de una cantidad fija (2%) de lidocaína con la combinación del fármaco que inyecta directamente alrededor del nervio ciático (esto es, perisciático) de una extremidad posterior. Los diamantes negros (◆) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de QX-314 y lidocaína. Los cuadrados negros (■) representan los resultados de una inyección de 100 µL de una solución combinada de QX-314 y lidocaína. Los triángulos invertidos (▼) representan resultados para una inyección de 200 µL de una solución solo de QX-314. Los triángulos (▲) representan los resultados para una inyección de 100 µL de una solución de QX-314 solo. Los círculos negros (●) representan resultados para una inyección de 200 µL de lidocaína solo al 2%.

La figura 2 ilustra el efecto antinociceptivo del compuesto del ejemplo 2, esto es, yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil) amino)-etil] piperidinio, usando el modelo de pellizco de rata. Se usaron dos dosis de una solución al 0.5% de yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il) (fenil) amino)-etil] piperidinio en presencia y ausencia de cantidad fija (2%) de lidocaína. Los diamantes negros (◆) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de (S) -1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il) (fenil)amino)-etil] piperidinio (200 µL) y lidocaína. Los círculos negros (●) representan los resultados de una inyección de 100 µL de una solución combinada de yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il) (fenil) amino)-etil] piperidinio y lidocaína. Los triángulos invertidos (▼) representan los resultados de una inyección de 200 µL de solución de yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il) (fenil)amino)-etil] piperidinio solo. Los triángulos (▲) representan los resultados de una inyección de 100 µL de una solución de yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il) (fenil) amino)-etil]piperidinio .

La figura 3 ilustra el efecto antinociceptivo del compuesto del ejemplo 3, esto es, yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il)(fenil) amino) metil] piperidinio, usando el modelo de pellizco de rata. Se usaron dos dosis de una solución al 0.5% de yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il) (fenil) amino) metil] piperidinio en presencia y ausencia de una cantidad fija (2%) de lidocaína. Los círculos negros (●) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il) (fenil)amino)metil] piperidinio y lidocaína. Los cuadrados negros (■) representan los resultados de una inyección de 100 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il)(fenil)amino)metil] piperidinio y lidocaína. Los triángulos (▲) representan los resultados para una solución de 200 µL de una inyección de una solución de yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il) (fenil) amino) metil] piperidinio solo. Los triángulos invertidos (▼) representan resultados para una inyección de 100 µL de una solución de yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il)(fenil)amino)metil] piperidinio solo.

La figura 4 ilustra el efecto antinociceptivo del yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (Ejemplo 24) usando el modelo de pellizco de rata. Se usaron dosis de soluciones al 0.25% y al 0.5% de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio en presencia y ausencia de cantidades fijas (1 y 2%) de lidocaína. Los triángulos invertidos (▼) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.5 %) y lidocaína (2%). Los triángulos (▲) representan los resultados de una inyección de 100 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.5% ) y lidocaína (2%). Los diamantes (◆) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio (0.25%) y lidocaína (1%). Los círculos rellenos (●) representan los resultados para una inyección de 200 µL de una solución de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio solo (0.5%). Los cuadrados rellenos (■) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio solo.

La figura 5 compara el efecto antinociceptivo de los compuestos de los ejemplos 4, 16, 23 y 24 usando el modelo de pellizco de rata. Se usaron inyecciones de cien µL, independientes, de soluciones combinadas de cada uno de los compuestos indicados (0.5%) en presencia de una cantidad fija (2%) de lidocaína. Los triángulos invertidos (▼) representan resultados para el compuesto del ejemplo 4. Los cuadrados (■) representan resultados para el compuesto del ejemplo 16. Los círculos (●) representan resultados para el compuesto del ejemplo 23. Los triángulos (▲) representan resultados para el compuesto del ejemplo 24.

Las figuras 6-7 ilustran el efecto del volumen de inyección sobre el efecto antinociceptivo de soluciones que contienen el compuesto del ejemplo 24 y lidocaína y es un gráfico de la fuerza de vocalización de retirada de la pata (g) frente al tiempo (horas). La flecha (→) en el eje y representa la fuerza más alta aplicada.

5 La figura 6 contiene datos para inyecciones de 100 µL de soluciones combinadas al 0.5% del compuesto del ejemplo 24 en presencia de una cantidad fija (2%) de lidocaína. Cada círculo (●) representa la respuesta al dolor de un animal individual en función del tiempo, para la cohorte total de seis ratas.

La figura 7 contiene datos para inyecciones de 200 µL de soluciones combinadas al 0.25% del compuesto del ejemplo 24 en presencia de una cantidad fija (1%) de lidocaína. Cada círculo (●) representa la respuesta al dolor de un animal individual en función del tiempo, para la cohorte total de seis ratas.

10 La figura 8 proporciona datos que ilustran el efecto antinociceptivo del compuesto del ejemplo 24, esto es, yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio, que está abarcado por el compuesto de fórmula (I), usando el índice de función ciática y el modelo de huella de rata. La figura es un gráfico de la puntuación de la huella frente al tiempo (horas). Un puntaje de huella de 0 indica que no se soportó peso en la pata inyectada, la pata fue arrastrada o girada con la superficie plantar hacia arriba. Un puntaje de huella de 1-3 reflejaba que el soporte de peso era principalmente en las rodillas, que el tobillo y los dedos de los pies se usaban con moderación, los dedos de los pies estaban curvados y la superficie plantar de la pata se elevaba de forma cóncava. Un puntaje de huella de 4-6 refleja que el soporte de peso es principalmente en las rodillas y el ángulo, con muy poco peso en los dedos de los pies. Un puntaje de huella de 6-10 refleja que la carga de peso se distribuye sobre la rodilla, el tobillo y los dedos de los pies y que hay una pérdida ocasional de las articulaciones de la rodilla. Un puntaje de huella de 11 indica que la distribución del peso es normal y que hay una colocación perfecta de la superficie plantar de la pata. Se usaron dosis de soluciones al 0.25% y al 0.5% de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio en presencia y ausencia de cantidades fijas (1 y 2%) de lidocaína. Los cuadrados (■) representan los resultados para una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.5% ) y lidocaína (2%). Los círculos (●) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.25% ) y lidocaína (1%). Los triángulos verticales (▲) representan los resultados para una inyección de 200 µL de solución de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.25%). Los triángulos invertidos (▼) representan resultados para una inyección de 200 µL de una solución de lidocaína sola (2%). Tres estrellas (\*\*\*) designan una probabilidad de menos de 0.001; dos estrellas (\*\*) designan una probabilidad de menos de 0.01; y una estrella (\*) designa una probabilidad de menos de 0.05.

La figura 9 compara el efecto antinociceptivo del compuesto del ejemplo 43, esto es, (bromuro de (R)-2-[2-(indan-2-il-o-tolil-amino)-etil]-1,1-dimetil-piperidinio), cuando se administra directamente alrededor del nervio ciático como una inyección unilateral de 200 µL de una solución al 0.2% solo (■) o en combinación con lidocaína (2%, ●).

35 La figura 10 muestra los efectos de una inyección unilateral de 200 µL, alrededor de un nervio ciático, de una solución combinada del compuesto del ejemplo 43, esto es, (bromuro de (R)-2-[2-(indan-2-il-o-tolil-amino)-etil]-1,1-dimetil-piperidinio, 0.2%) y lidocaína (2%) en la función motora según se evalúa usando el sistema de puntuación de la marcha descrito en este documento. Los datos se representaron gráficamente en la misma escala que se usó para la figura 9 para facilitar la comparación de los cursos de tiempo para la analgesia y el deterioro motora inducida por el compuesto del ejemplo 43.

40 La figura 11 muestra los efectos antinociceptivos de una inyección subcutánea de 100 µL del compuesto del ejemplo 43, esto es, (bromuro de (R)-2-[2-(indan-2-il-o-tolil-amino)-etil]-1,1-dimetil-piperidinio, 0.2%), solo (●) o en combinación con lidocaína (2%, ■), en el modelo de dolor reflejo del músculo trunco cutáneo. La solución de combinación dio como resultado en una duración prolongada de la analgesia en comparación con la producida por el compuesto del ejemplo 43 solo. Una inyección similar de 100 µL de lidocaína (2%), sin ejemplo 43, produjo una analgesia breve que alcanzó el 100% durante alrededor de 0.5 horas después de la inyección y había regresado al nivel basal en alrededor de 2 horas (datos no mostrados).

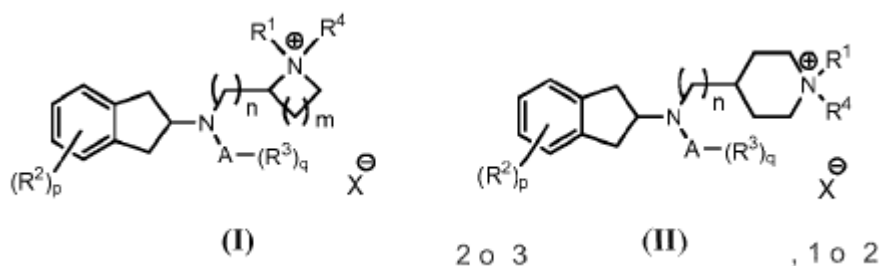
#### Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona nuevos compuestos que, cuando se utilizan opcionalmente en combinación con un agonista de TRPV1, son capaces de reducir o eliminar el dolor o la picazón provocados por lesión, herida o patología del tejido. Estos nuevos compuestos se cargan permanentemente en virtud de la presencia de un átomo de nitrógeno cuaternario contenido dentro del anillo que contiene nitrógeno, lo que los hace altamente solubles.

55 Estos compuestos son sales de amonio cuaternario, donde el contraanión es un anión halógeno, esto es, ion cloruro, bromuro o yoduro; o trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, un sulfonato, por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato tales como p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, etanosulfonato, canforsulfonato, 2-mesitilenosulfonato o naftalenosulfonato tales como 2-naftalenosulfonato, bisulfato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato, glicolato,

L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), D-mandelato, L-mandelato, propionato, ftalato, hidrociorato, hidrobromato o nitrato.

- 5 Los nuevos compuestos cargados descritos en este documento son incapaces de pasar a través de la membrana celular. Sin embargo, se cree que penetrarán en la célula, en cantidades terapéuticamente eficaces, cuando se permita el acceso a través de canales TRPV1 abiertos. Esta es una ventaja de los compuestos cargados de la invención en comparación con sus moléculas neutras correspondientes que se cree que penetran libremente en todas las membranas celulares.
- 10 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II).



- 15 En estos compuestos, n es 1 a 3; m es 2 o 3; p es 0 a 2; y q es 0, 1 o 2. En una realización, n es 1. En otra realización, n es 2. En otra realización más, n es 3. En una realización adicional, p es 0. En otra realización más, p es 1. En otra realización, p es 2. En aun otra realización, q es 0. En aun una realización adicional, q es 1. En otra realización más, q es 2. En otra realización más, m es 2 y n es 1. En otra realización, m es 2 y n es 2. En una realización adicional, m es 3 y n es 2. En una realización adicional, m es 3 y n es 1. En aun otra realización, m es 2. En otra realización más, m es 3.

A es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros

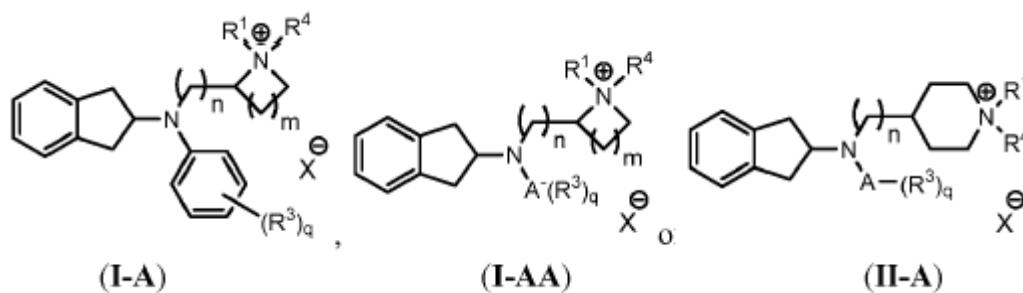
- 20 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Alternativamente, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen juntos para formar un anillo heterocíclico de 4- a 6-miembros. En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido tales como un éter cíclico, amina, o sulfuro.

R<sup>2</sup> es halógeno, o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> diferentes. En una realización adicional, R<sup>1</sup> y/o R<sup>4</sup> son metilo, etilo, propilo (n-propilo o i-propilo), butilo, pentilo, hexilo, o similares.

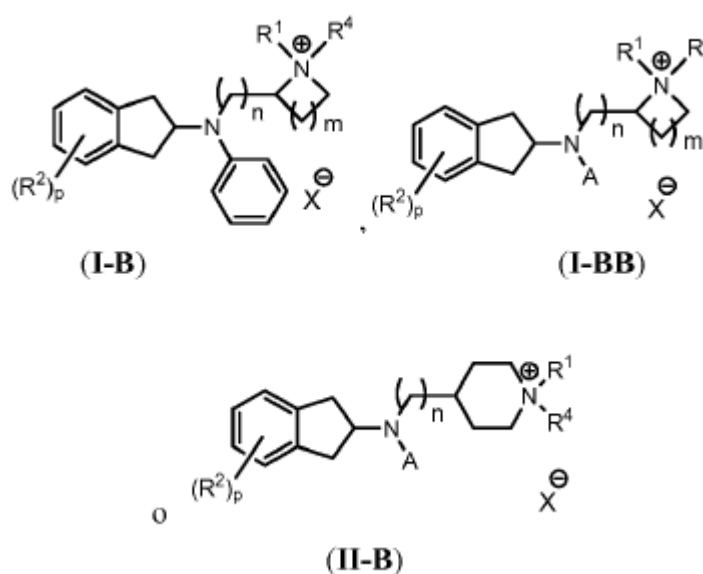
- 25 R<sup>3</sup> es halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, alquinoxilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), y N(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)(alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>). Alternativamente, dos grupos R<sup>3</sup> se unen para formar un anillo de 6 miembros, q es 2 y anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclo o heteroarilo de 5- o 6-miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, nitrógeno, o azufre y 4 o 5 átomos de carbono. En una realización, R<sup>3</sup> es halógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> es cloro o flúor. En una realización adicional, R<sup>3</sup> es CN. En otra realización, R<sup>3</sup> es CH<sub>3</sub>.

- 30 X<sup>-</sup> es anión halógeno, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, un sulfonato, por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato tal como p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, etanosulfonato, canforsulfonato, 2-mesitilenosulfonato o naftalenosulfonato tal como 2-naftalenosulfonato, bisulfato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), D-mandelato, L-mandelato, propionato, tartrato, ftalato, hidrociorato, hidrobromato y nitrato. En una realización, X es halógeno. En otra realización, X es cloro, bromo o yodo. En otra realización, X es yodo.

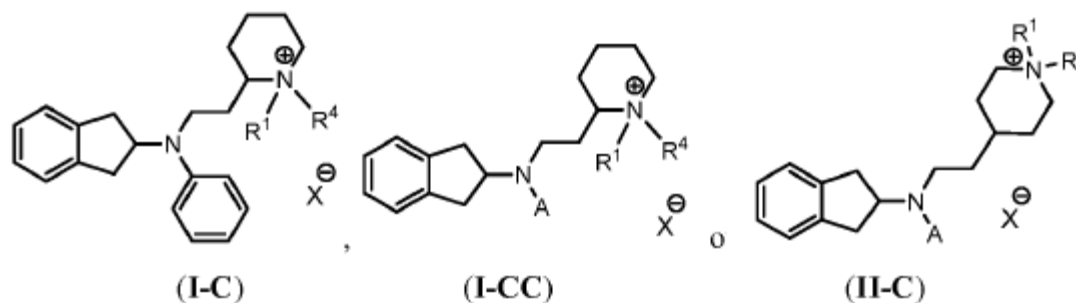
En otra realización, el compuesto es de fórmula (I-A), (I-AA) o (II-A), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, X, m, n y q se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



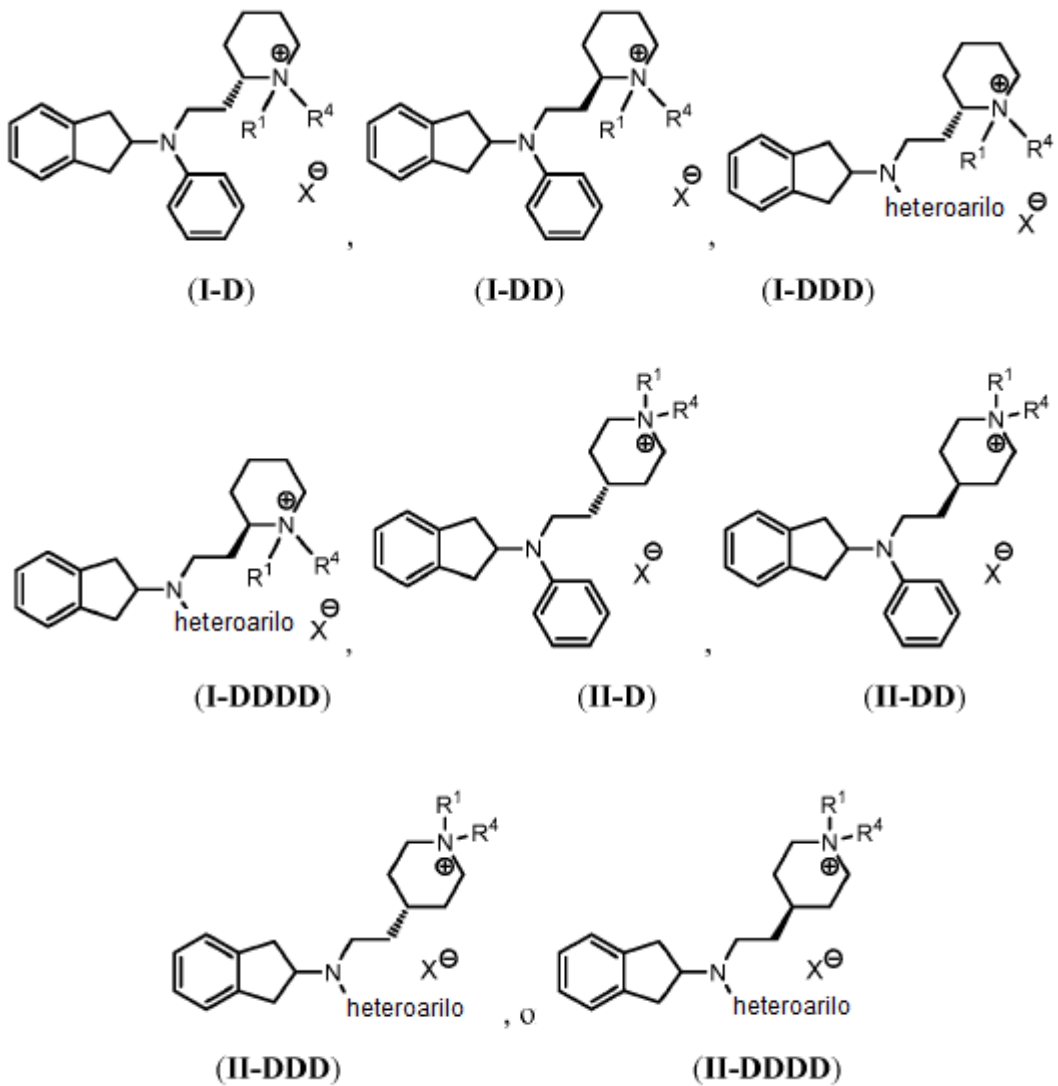
En una realización adicional, el compuesto es de fórmula (IB), (I-BB) o (II-B), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, A, X, m, n y p se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



En aún otra realización, el compuesto es de fórmula (I-C), (I-CC), o (II-C) en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, A y X se definen en este documento.

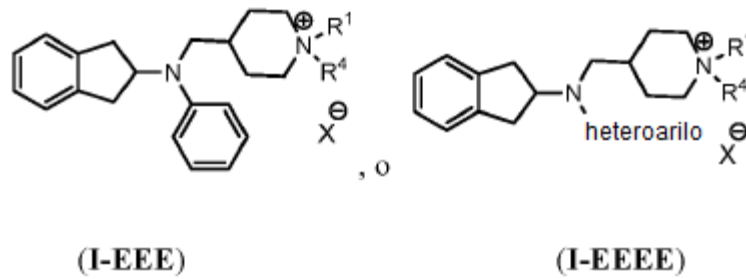
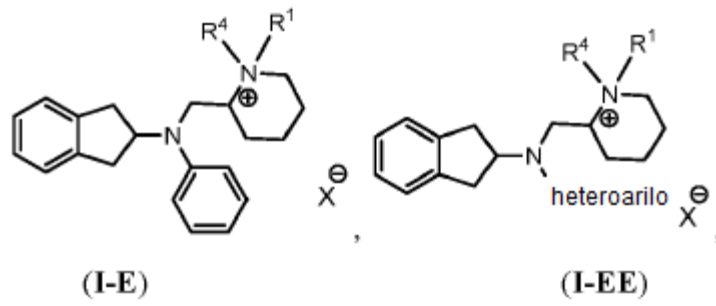


En otra realización más, el compuesto es de fórmula (I-D) o (I-DD), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y X se definen en este documento.

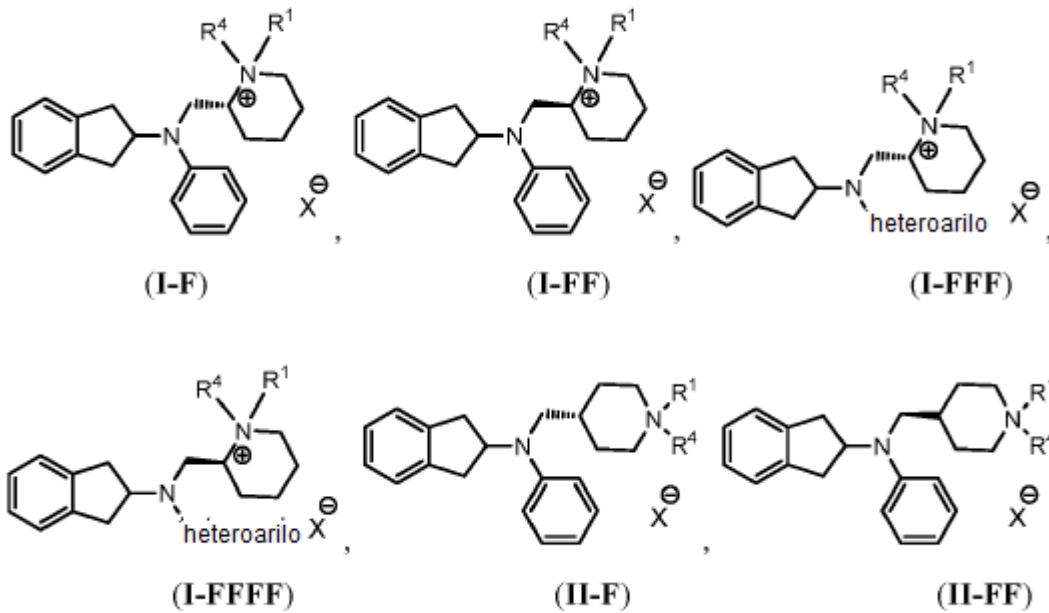


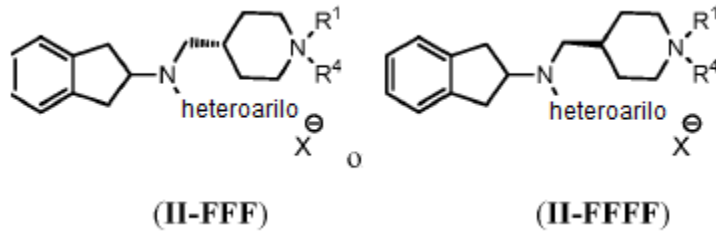
En otra realización, el compuesto es de fórmula (I-E), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y X se definen en este documento.



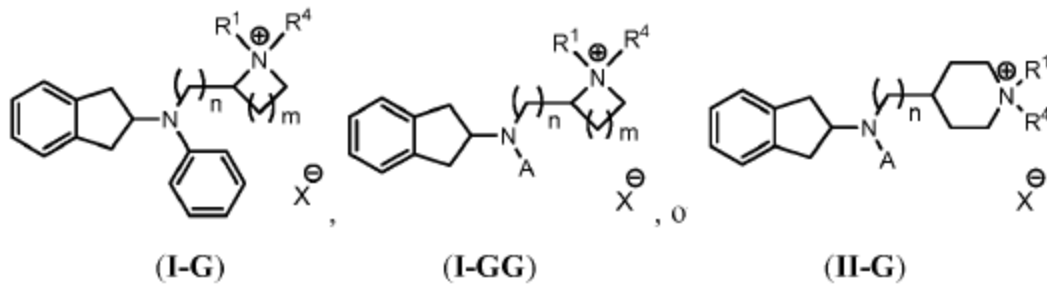


En aún otra realización, el compuesto es de fórmula (I-F)-(I-FFFF) o (II-F)-(II-FFFF), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y X se definen en este documento.

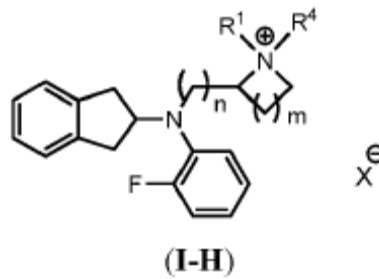




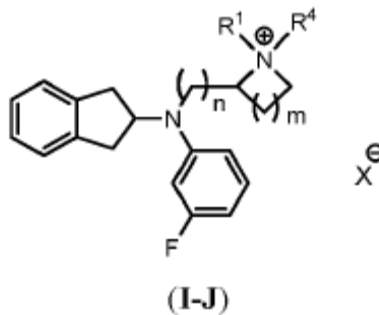
En otra realización más, el compuesto es de fórmula (I-G), (I-GG) o (II-G), en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, A, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



5 En otra realización, el compuesto es de fórmula (I-H), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.

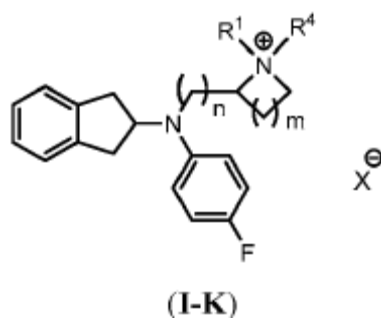


En otra realización más, el compuesto es de fórmula (I-J), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.

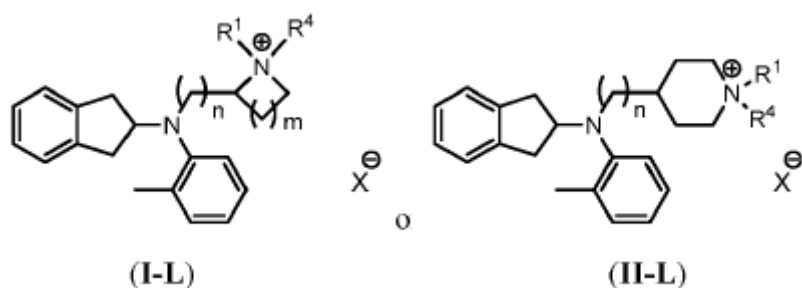


10

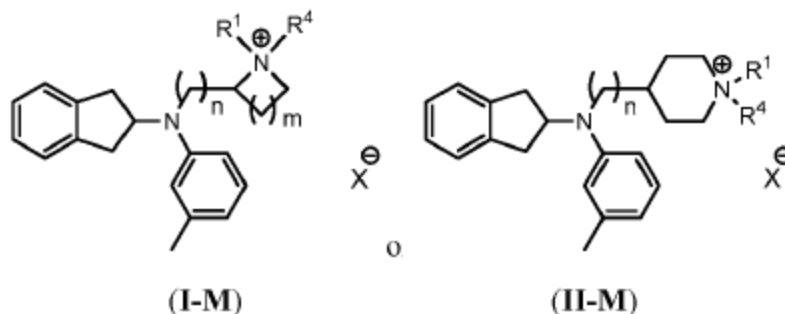
En otra realización más, el compuesto es de fórmula (I-K), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



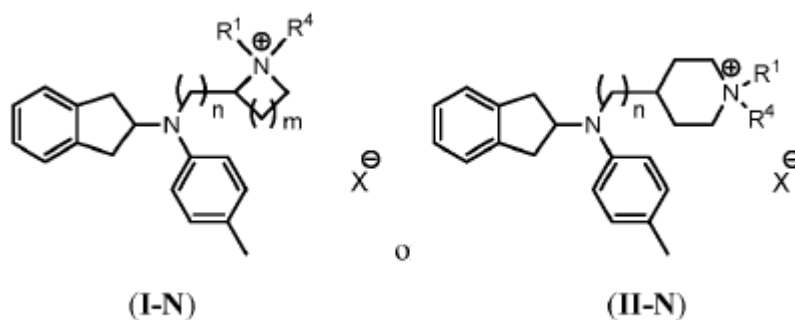
En aún otra realización, el compuesto es de fórmula (I-L) o (II-L), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m, y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



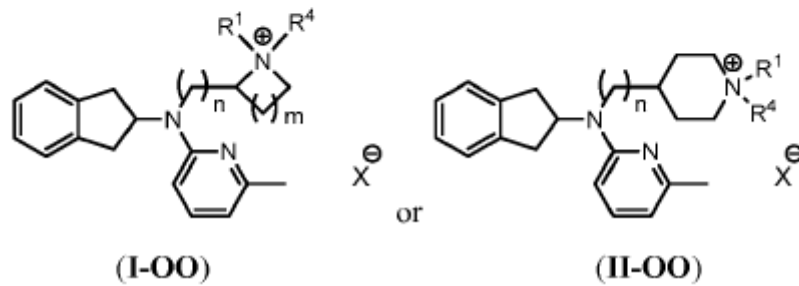
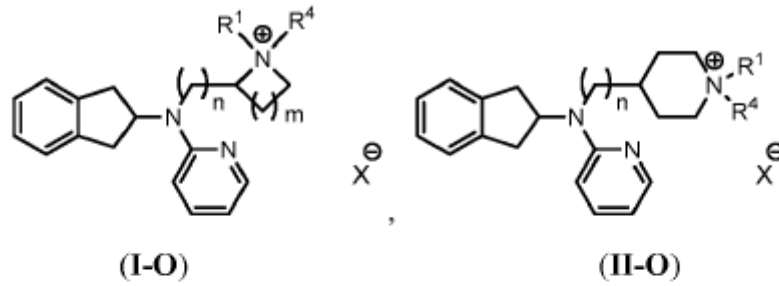
5 En una realización adicional, el compuesto es de fórmula (I-M) o (II-M), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



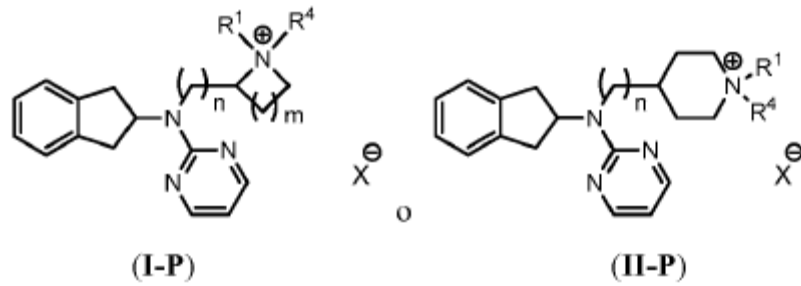
En aun una realización adicional, el compuesto es de fórmula (I-N) o (II-N) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m, y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



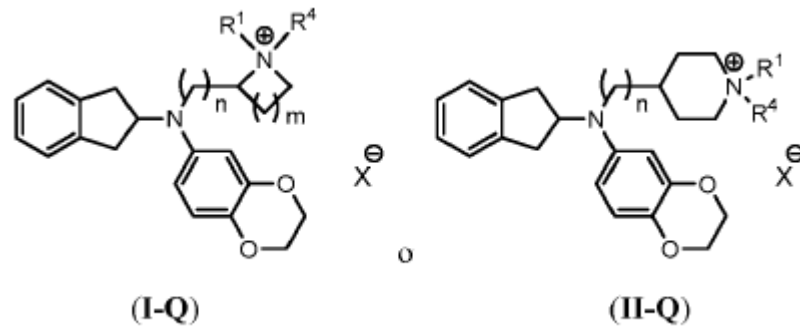
En otra realización, el compuesto es de fórmula (I-O), (I-OO), (II-O), o (II-OO), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m, y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



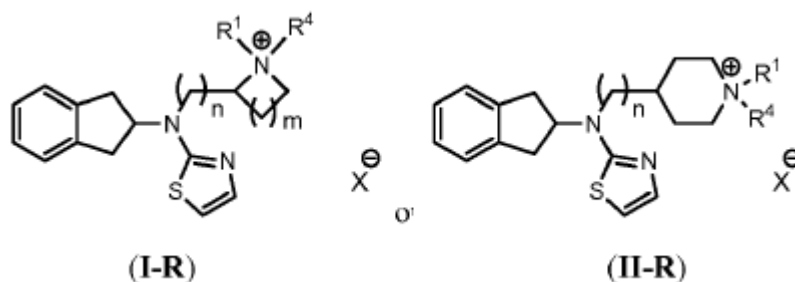
5 En otra realización más, el compuesto es de fórmula (I-P) o (II-P) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



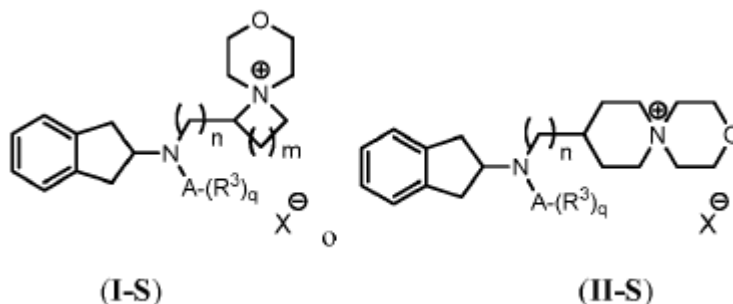
En aún otra realización, el compuesto es de fórmula (I-Q) o (II-Q) en el que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m, y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



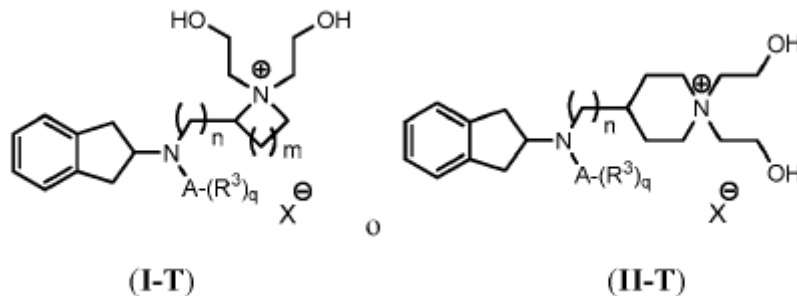
10 En una realización adicional, el compuesto es de fórmula (I-R) o (II-R) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



En otra realización más, el compuesto es de fórmula (I-S) o (II-S) en la que R1, R4, X, m y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



5 En aun otra realización, el compuesto es de fórmula (I-T) o (II-T) donde R1, R4, X, m, y n se definen en este documento. En un ejemplo, m es 2 o 3.



10 Algunos compuestos dentro de la presente invención poseen uno o más centros quirales, y la presente invención incluye cada enantiómero separado de tales compuestos así como mezclas de los enantiómeros. Cuando existen centros quirales múltiples en los compuestos de la presente invención, la invención incluye cada posible combinación de centros quirales dentro de un compuesto, así como todas las posibles mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los mismos. Se pretende que todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de una estructura, a menos que esté específicamente indicada la estereoquímica o la forma isomérica. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

20 Las siguientes definiciones se usan en conexión con los compuestos descritos en este documento. En general, el número de átomos de carbono presentes en un grupo dado se denomina "Cx a Cy", donde x y son los límites inferior y superior, respectivamente. El número de carbonos como se usa en las definiciones en este documento se refiere al esqueleto de carbono y la ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono de los sustituyentes, tales como sustituciones de alcoxi y similares. A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en este documento se determina nombrando de izquierda a derecha la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Como se usa en este documento, "opcionalmente sustituido" significa que se ha reemplazado al menos 1 átomo de hidrógeno del grupo opcionalmente sustituido.

25 "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo que puede ser lineal o ramificada. En una realización, un alquilo contiene de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono. En aun otra realización, un alquilo contiene de 1 a 5 (inclusive) átomos de carbono. En una realización adicional, un alquilo contiene de 1 a 4 (inclusive) átomos de carbono. En otra realización

más, un alquilo contiene de 1 a 3 (inclusive) átomos de carbono. En otra realización más, un alquilo contiene de 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo que son cadenas hidrocarburo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, donde se contemplan todos los isómeros de estos ejemplos. "Anillo carbocíclico" se refiere a un radical alquilo cíclico. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y una realización, el anillo carbocíclico es de 5 a 6 miembros. A menos que se indique específicamente, los grupos alquilo no están sustituidos, esto es, contienen solo átomos de carbono e hidrógeno.

"Alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarburo que es lineal o ramificada y contiene al menos un grado de insaturación (esto es, con uno o más dobles enlaces carbono-carbono). Cada doble enlace alquenilo puede existir en la conformación E o Z. En una realización, un alquenilo contiene de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono o números enteros o intervalos entre ellos. En otra realización, un alquenilo contiene de 2 a 5 (inclusive) átomos de carbono. En una realización adicional, un alquenilo contiene de 2 a 4 (inclusive) átomos de carbono. En aun otra realización, un alquenilo contiene de 2 o 3 átomos de carbono. Un alquenilo contiene al menos 1 doble enlace. En una realización, el alquenilo puede contener de 1 a 3 dobles enlaces, o números enteros entre ellos. Los ejemplos de cadena hidrocarburo de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, eteno, propeno, buteno, penteno y hexeno. "Alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que es de cadena lineal o ramificada y contiene al menos un grado de insaturación, esto es, con uno o más enlaces triples carbono-carbono. En una realización, un alquinilo contiene de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono o números enteros o intervalos entre ellos. En otra realización, un alquinilo contiene de 2 a 5 (inclusive) átomos de carbono. En una realización adicional, un alquinilo contiene de 2 a 4 (inclusive) átomos de carbono. En aun otra realización, un alquinilo contiene de 2 o 3 átomos de carbono. Un alquinilo contiene al menos 1 triple enlace. En una realización, el alquinilo puede contener de 1 a 3 triples enlaces, o números enteros entre ellos. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etino, propino, butino, pentino y hexino.

"Alcoxi" se refiere a  $\text{---O}$  (alquilo), donde el alquilo se define anteriormente. En una realización, un alcoxi contiene de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono o números enteros o intervalos entre ellos. En otra realización, un alcoxi contiene de 1 a 5 (inclusive) átomos de carbono o intervalos entre ellos. En una realización adicional, un alcoxi contiene de 1 a 4 (inclusive) átomos de carbono. En aun otra realización, un alcoxi contiene de 1 a 3 (inclusive) átomos de carbono. En otra realización más, un alcoxi contiene de 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

"Alquiniloxi" se refiere a  $\text{---O}$  (alquinilo), donde el alquinilo se define anteriormente. Los ejemplos de alquiniloxi incluyen, pero no se limitan a, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi y hexiniloxi.

"Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que contiene átomos de carbono. En una realización, el ariilo contiene 6 átomos de carbono, esto es, es un grupo fenilo. "Halógeno" se refiere a F, Cl, Br e I.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo en el anillo. En una realización, el heteroarilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono (inclusive) o números enteros o intervalos entre ellos. En una realización adicional, el heteroarilo contiene de 2 a 5 átomos de carbono (inclusive). En otra realización, el heteroarilo contiene de 3 a 5 átomos de carbono (inclusive). En otra realización más, el heteroarilo contiene de 4 o 5 átomos de carbono.

En aún otra realización, el anillo de heteroarilo tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo. En una realización adicional, el anillo de heteroarilo tiene 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. En aun otra realización, el anillo de heteroarilo tiene 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, pirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, y tetrazol. "Heterociclo" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico en el que al menos 1 átomo del anillo es un heteroátomo. Un heterociclo puede estar saturado o parcialmente saturado. En una realización, el heterociclo contiene de 5 o 6 átomos de carbono (inclusive). Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, morfolina, tiomorfolina, pirrolina, pirrolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, ditiolano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-ilo, tetrahidropirano, pirano, tiano, tiino, piperazina, oxazina, 5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilo, tiazina, ditiano y dioxano. En otra realización, el heterociclo contiene de 1 o 2 átomos de nitrógeno. "Alquiltio" se refiere a S (alquilo) donde el alquilo se define anteriormente. En una realización, un alquiltio contiene de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono o números enteros o intervalos entre ellos. Los ejemplos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  y  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

"Alquilamino" se refiere a un grupo NH o N, estando el átomo de nitrógeno del grupo unido a 1 o 2 sustituyentes alquilo, respectivamente, en el que el alquilo se define anteriormente. El alquilamino se une a través del átomo de nitrógeno del grupo. En una realización, alquilamino se refiere a NH (alquilo). En otra realización, alquilamino se refiere a N (alquilo) (alquilo), esto es, un "dialquilamino". En una realización adicional, alquilamino se refiere a N (alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ ) (alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ ). En aun una realización adicional, alquilamino se refiere a N (alquilo) (alquenilo). Cuando el átomo de nitrógeno está unido a dos grupos alquilo, cada grupo alquilo se puede seleccionar independientemente. Los ejemplos de

alquilamino incluyen, pero no se limitan a,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(CH_2CH_3)(CH_3)$ ,  $N(CH_2CH_3)_2$ ,  $N(CH_2CH_2CH_3)_2$ ,  $N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ ,  $N(CH(CH_3)_2)(CH_3)$ , y similares.

Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un paciente o sujeto humano o veterinario, por ejemplo, ratón, rata, conejillo de Indias, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, un chimpancé, un babuino o un gorila.

El término % de exceso enantiomérico (% ee) como se usa en este documento, es reconocido por los expertos en el arte que se refiere a la pureza enantiomérica de la muestra, esto es, el porcentaje de un enantiómero frente a otros enantiómeros en la muestra. En una realización, se puede obtener un % ee "alto" de al menos 90, al menos 91, al menos 92, al menos 93, al menos 94, al menos 95, al menos 96, al menos 97, al menos 98, o 100%.

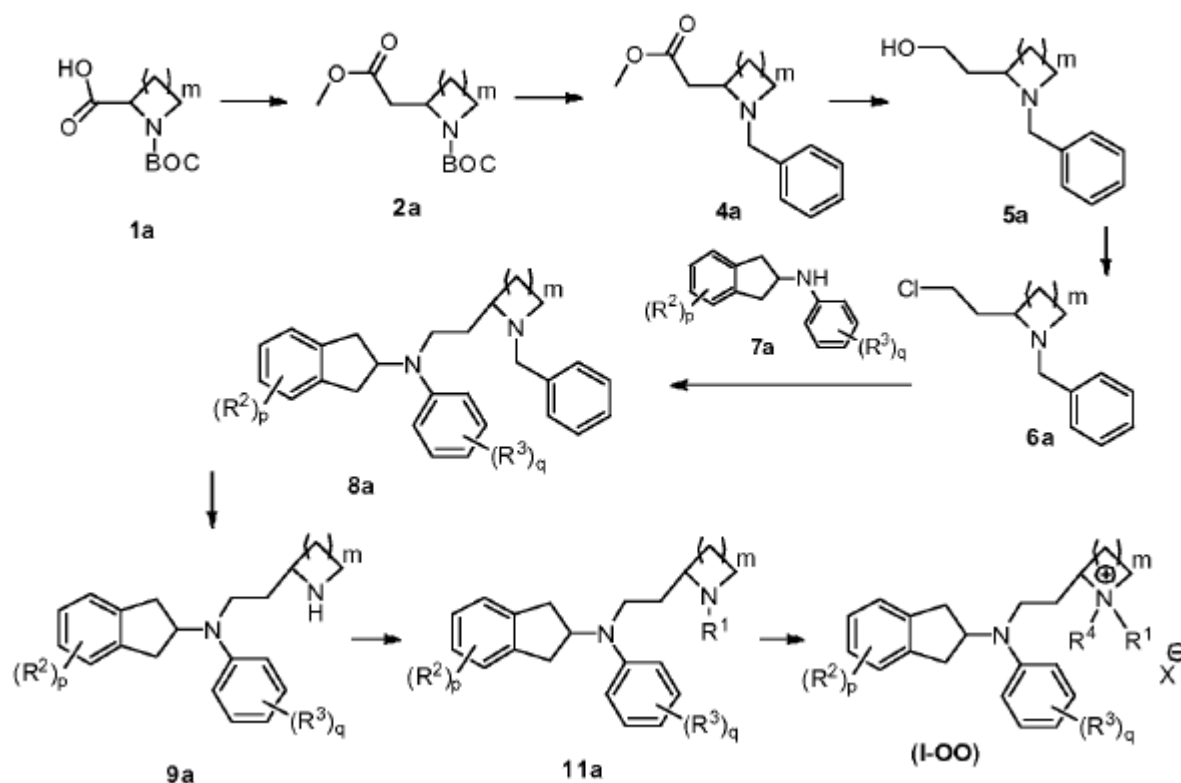
Los términos "comprender", "comprende" y "que comprende" se deben interpretar de forma inclusiva en lugar de exclusivamente. Los términos "consisten", "que consiste" y sus variantes se deben interpretar exclusivamente, en lugar de inclusivamente.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" significa una variabilidad del 10% de la referencia dada, a menos que se especifique lo contrario.

Los métodos útiles para preparar los compuestos de fórmulas (I) y (II) se exponen en los ejemplos a continuación y se generalizan en los esquemas 1-27. Un experto en el arte reconocerá que los esquemas 1-27 se pueden adaptar para producir los otros compuestos de fórmulas (I) y (II) según la presente invención.

Los siguientes métodos describen la síntesis de los compuestos de fórmulas (I) y (II). Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar ciertas realizaciones de la presente invención, pero no se deben interpretar como limitativos del alcance de esta invención.

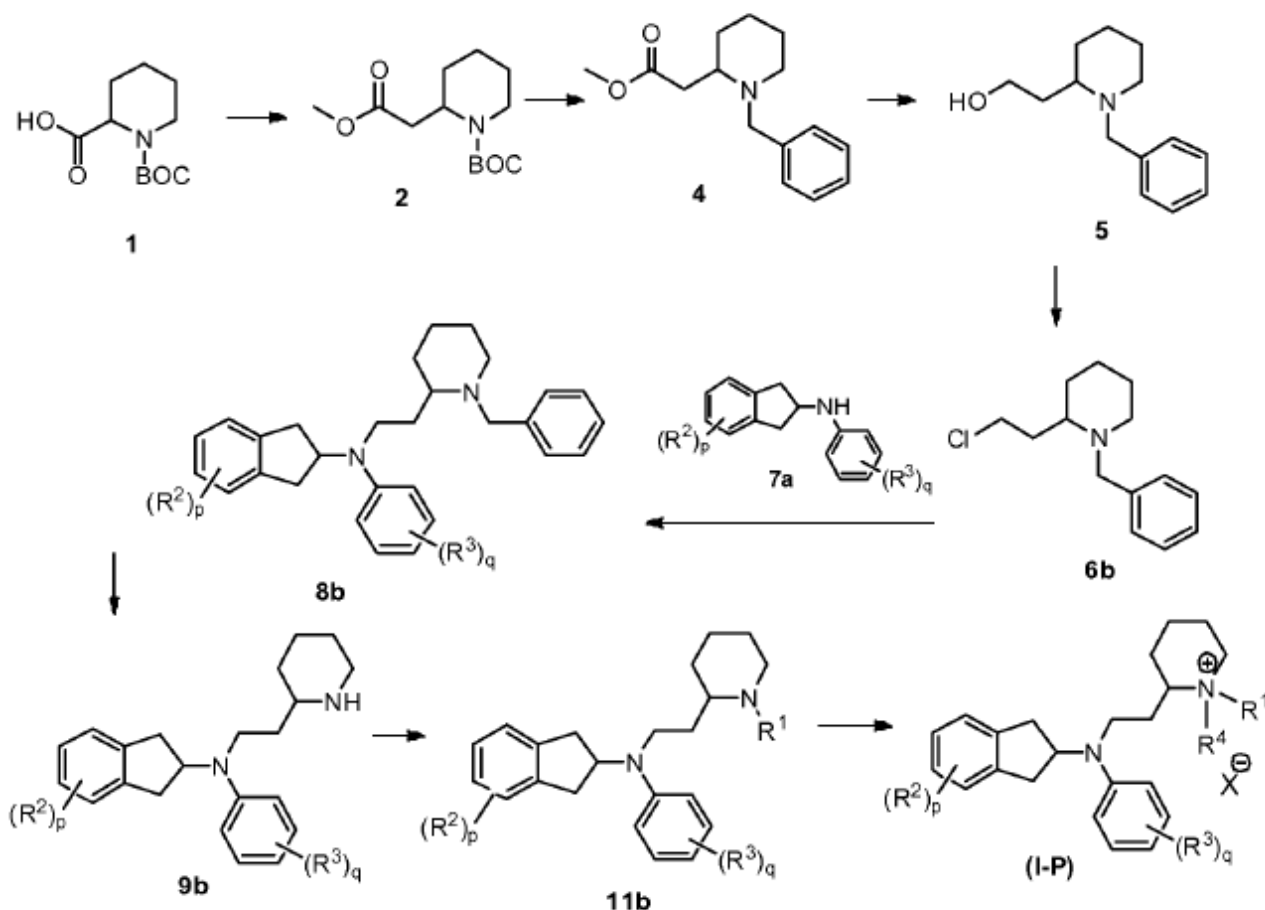
**Esquema 1**



En un aspecto, los compuestos de fórmula (I-OO) se preparan usando las etapas de síntesis proporcionadas en el esquema 1, en el que  $R^1$ - $R^4$ , X, m, q, y p se definen en este documento. En este esquema, un ácido 1a que lleva un grupo protector tal como un grupo butoxicarbonilo (BOC), se convierte en el éster 2a correspondiente. En una realización, el éster 2a se forma usando cloroformiato de isobutilo, diazometano y benzoato de plata u óxido de plata. En otra realización, el ácido 1a protegido es ácido N-Boc-azetidina-2-carboxílico (BOC Sciences, Shirley, NY), ácido Boc-

5 pirrolidina-2-carboxílico, ácido Boc-L-pipecólico o ácido N-Boc-azepano-2-carboxílico (AstaTech, Inc., Bristol, PA). El éster 2a se convierte luego en bencilamina 4a. En una realización, la conversión se realiza usando ácido trifluoroacético, seguido de bromuro de bencilo. El compuesto 4a se reduce luego al alcohol correspondiente 5a. En una realización, la
 10 reducción se realiza usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o hidruro de litio y aluminio (LAH). El alcohol 5a se convierte entonces en el cloruro correspondiente 6a usando un agente de cloración apropiado. En una realización, el agente de cloración es cloruro de tionilo, oxicloriguro de fósforo, pentacloruro de fósforo, o una combinación de
 15 tetracloruro de carbono y trifenilfosfina. El cloruro 6a se acopla luego con aminoindano sustituido 7a para proporcionar el compuesto 8a. En una realización, el cloruro 6a se acopla con aminoindano 7a en presencia de NaNH<sub>2</sub>, t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio o butil litio, entre otros. El grupo bencilo del compuesto 8a se elimina luego mediante
 20 hidrogenación para proporcionar el compuesto 9a. En una realización, la hidrogenación se realiza usando formiato de amonio, gas de hidrógeno y Pd/C, o Pd(OH)<sub>2</sub>. El átomo de N del anillo heterocíclico del compuesto 9a se sustituye para proporcionar el compuesto 11a. En una realización, el átomo de N del anillo heterocíclico del compuesto 9a está
 25 sustituido con un grupo R<sup>1</sup>. En otra realización, la sustitución es una alquilación. En una realización adicional, la alquilación se realiza usando un aldehído tal como propanal, acetaldehído o formaldehído y NaCNBH<sub>3</sub>. El mismo átomo de N está adicionalmente sustituido con un grupo R<sup>4</sup> para proporcionar un compuesto de fórmula (I-OO). En una realización, la sustitución adicional es una alquilación. En otra realización, la sustitución adicional se realiza usando un
 30 haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En una realización adicional, la sustitución adicional se realiza usando 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

Esquema 2



20

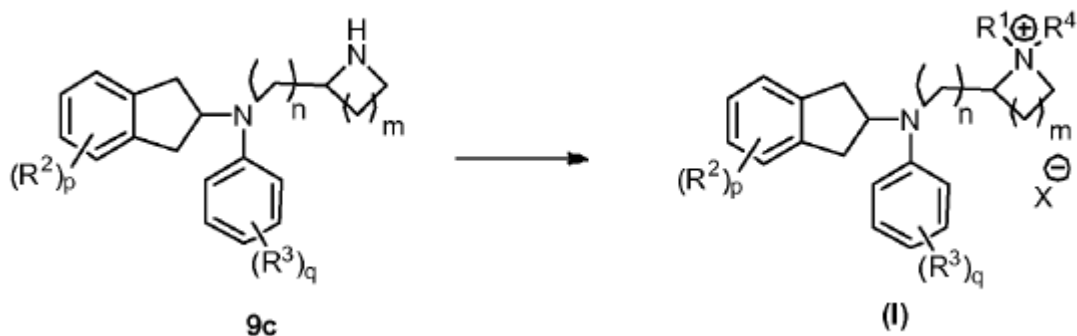
25

El esquema 2, en el que R<sup>1</sup>-R<sub>4</sub>, X, q, y p se definen en este documento, representa la síntesis de compuestos de fórmula (IP). En este esquema, el ácido Boc-L-pipecólico 1 se convierte en el compuesto éster 2 correspondiente, esto es, éster tert-butílico del ácido (S)-2-(metoxicarbonilmetil)piperidina-1-carboxílico. En una realización, se forma éster tert-butílico del ácido (S)-2-(metoxicarbonilmetil)piperidina-1-carboxílico usando cloroformiato de isobutilo, diazometano y benzoato de plata. El éster tert-butílico del ácido (S)-2-(metoxicarbonilmetil)piperidina-1-carboxílico se convierte luego



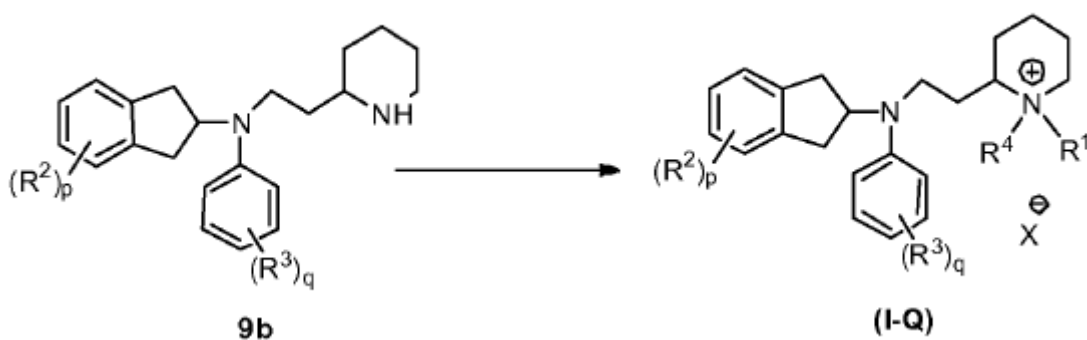
reduce al alcohol correspondiente 5, esto es, (S)-2-(1-bencilpiperidin-2-il)-etanol. En una realización, la reducción se realiza usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). El alcohol 5 se convierte luego en el cloruro correspondiente 6, esto es, (S)-1-bencil-2-(2-cloroetil)-piperidina, usando cloruro de tionilo. El cloruro 6 se acopla luego con aminoindano 7a para proporcionar el compuesto 8b. En una realización, el cloruro 6a se acopla con aminoindano 7a en presencia de NaNH<sub>2</sub>. El grupo bencilo del compuesto 8b se elimina luego mediante hidrogenación para proporcionar el compuesto 9b. En una realización, la hidrogenación se realiza usando formiato de amonio y Pd/C. El átomo de N del anillo heterocíclico del compuesto 9b se sustituye luego para proporcionar el compuesto 11b. En una realización, el átomo de N del anillo heterocíclico del compuesto 9b está sustituido con un grupo R<sup>1</sup>. En otra realización, la sustitución es una alquilación. En una realización adicional, la alquilación se realiza usando propanaldehído y NaCNBH<sub>3</sub>. El mismo átomo de N del compuesto 11b está adicionalmente sustituido con un grupo R<sup>4</sup> para proporcionar un compuesto de fórmula (I-P). En una realización, la sustitución adicional es una alquilación. En otra realización, la sustitución adicional se realiza usando un haluro de alquilo. En una realización adicional, la sustitución adicional se realiza usando 1-yodopropano.

## Esquema 3



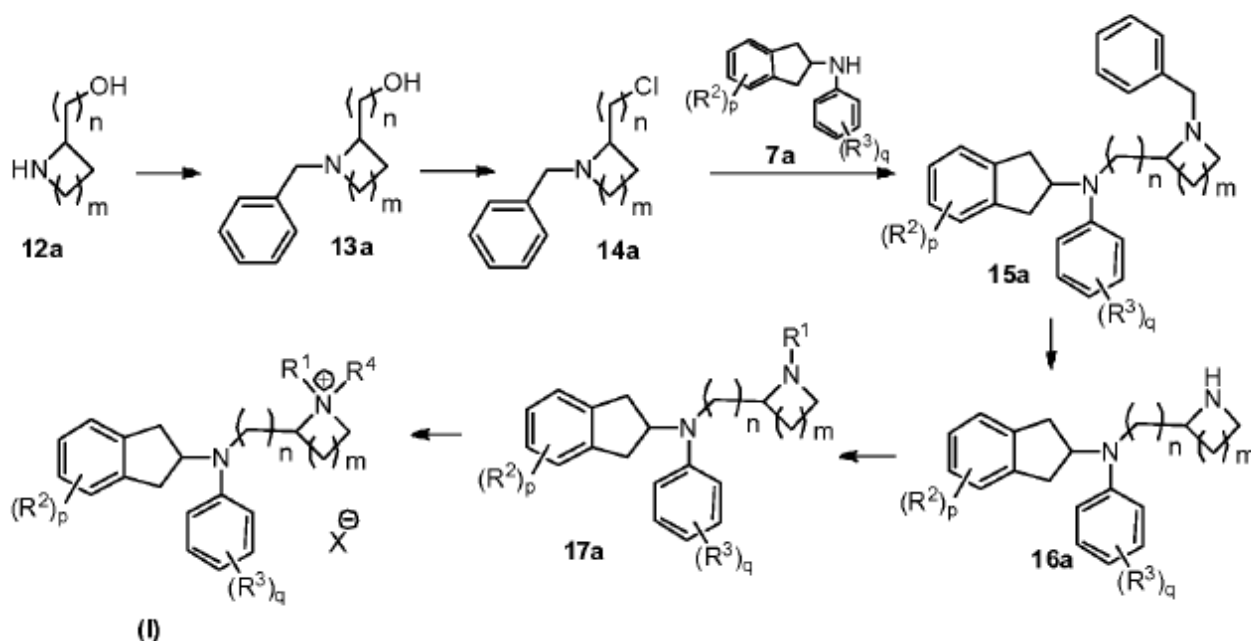
El esquema 3 representa una conversión directa del compuesto 9c a un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales y R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, m, n, p, q, y X se definen en este documento. Hacerlo así, se puede evitar la generación del compuesto intermedio 11a o 11b. Esta conversión se realiza usando al menos 2 equivalentes de R<sup>1</sup>X o R<sup>4</sup>X, donde X es yodo, bromo o cloro. En una realización, se utilizan al menos 5 equivalentes, al menos 10 equivalentes, al menos 20 equivalentes, al menos 30 equivalentes, al menos 40 equivalentes, al menos 50 equivalentes, al menos 60 equivalentes, al menos 70 equivalentes, al menos 80 equivalentes, al menos 90 equivalentes, y al menos 100 equivalentes de R<sup>1</sup>X o R<sup>4</sup>X. En otra realización, la conversión se realiza usando un agente de alquilación. En una realización adicional, la conversión se realiza usando yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de bencilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo.

## Esquema 4



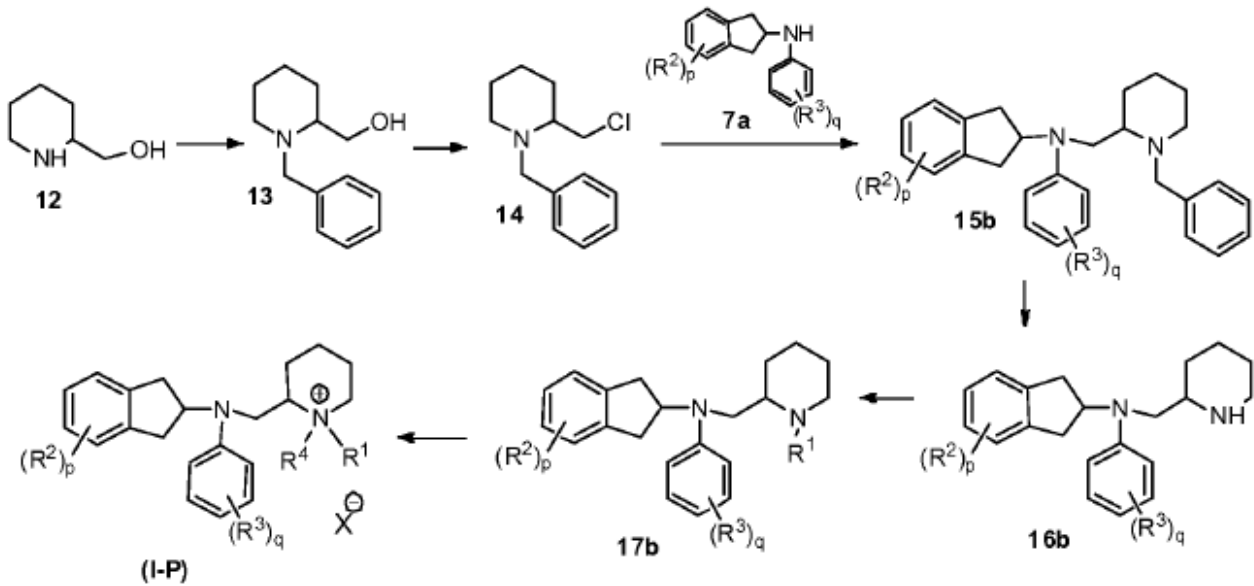
De manera similar, el esquema 4 representa una conversión directa del compuesto 9b a un compuesto de fórmula (I-Q), donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales y R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, p, q y X se definen en este documento. Esta conversión se realiza usando al menos 2 equivalentes de R<sup>1</sup>X o R<sup>4</sup>X, donde X es yodo, bromo o cloro. En una realización, la conversión se realiza usando un agente de alquilación. En una realización adicional, la conversión se realiza usando yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de propilo.

## Esquema 5



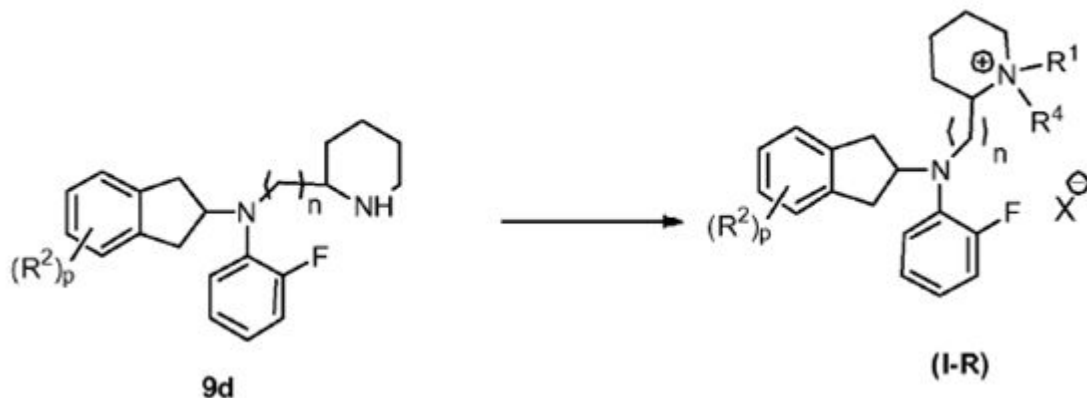
Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$ - $R^4$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ , y  $X$  se definen en este documento, también se pueden preparar según las transformaciones indicadas en el esquema 5. La etapa inicial de este esquema implica la protección del átomo de N de un compuesto 12a para formar el compuesto 13a protegido. En una realización, el átomo de N del compuesto 12a está protegido usando un grupo bencilo o carbamato opcionalmente sustituido. En otra realización, el átomo de N del compuesto 12a está protegido con un bencilo, p-metoxibencilo o BOC. En una realización adicional, el átomo de N del compuesto 12a se protege usando un haluro de bencilo tal como bromuro de bencilo, bromuro de p-metoxibencilo o anhídrido de boc. El compuesto 13a se convierte luego en cloruro 14a usando reactivos y técnicas conocidas en la técnica. En una realización, el compuesto 13a se clora usando cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo o una combinación de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina. El compuesto 14a se acopla luego con un aminoindano para formar el compuesto 15a. En una realización, el compuesto 14a se acopla con el compuesto de aminoindano 7a para proporcionar el compuesto 15a. El átomo de N del compuesto 15a se desprotege luego usando reactivos y técnicas estándar en la técnica. En una realización, el átomo de N se desprotege usando formiato de amonio, gas de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd-C, Pd(OH)<sub>2</sub>, ácido trifluoroacético o dioxano-HCl. A ser posible, la desprotección se realiza a temperaturas elevadas para proporcionar el compuesto 16a. El átomo de N del compuesto 16a puede entonces estar sustituido con  $R^1$  usando reactivos y técnicas conocidas por los expertos en el arte para proporcionar el compuesto 17a. En una realización, el átomo de N del compuesto 16a está sustituido con  $R^1$  usando un aldehído o haluro de alquilo apropiadamente sustituido para proporcionar el compuesto 17a. En una realización, el átomo de N del compuesto 16a puede estar sustituido con  $R^1$  usando formaldehído y NaCNBH<sub>3</sub>. El compuesto 17a puede luego estar sustituido adicionalmente en el átomo de N con  $R^4$  para proporcionar un compuesto de fórmula (I). En una realización, la sustitución adicional es una alquilación. En otra realización, la sustitución adicional se realiza usando un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo, tal como  $R^4X$ , donde  $X$  es halógeno, tal como yodo, cloro o bromo, triflato o besilato. En una realización adicional, la sustitución adicional se realiza usando 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo.

**Esquema 6**



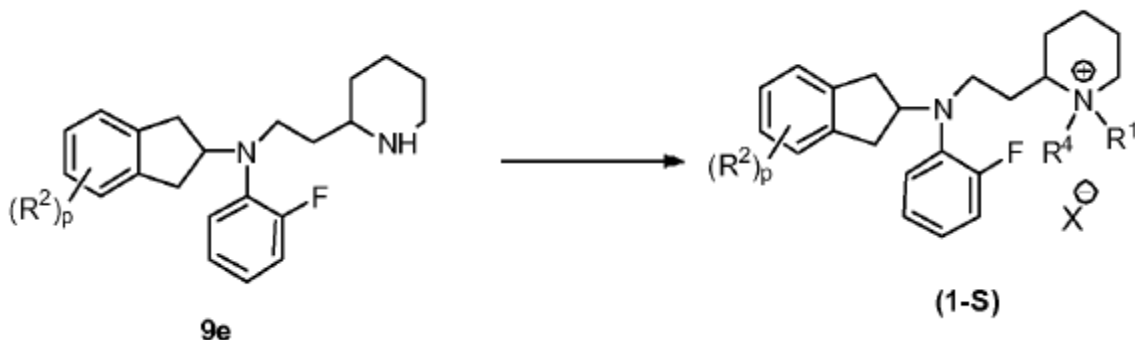
De manera similar, los compuestos de fórmula (IP), en la que R<sup>1-R4</sup>, p, q y X se definen en este documento, se pueden preparar según las transformaciones indicadas en el esquema 6. La etapa inicial incluye protección del átomo de N de piperidina-2-metanol (12) para formar (1-bencilpiperidin-2-il) -metanol protegido (13). En una realización, el átomo de N de piperidina-2-metanol está protegido usando un grupo bencilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el átomo de N de piperidina-2-metanol está protegido usando un grupo bencilo. En una realización adicional, el átomo de N de piperidina-2-metanol está protegido usando un haluro de bencilo tal como bromuro de bencilo. El (1-bencilpiperidin-2-il) -metanol se convierte luego en 1-bencil-2- (clorometil) piperidina (14) usando reactivos y técnicas conocidas en la técnica. En una realización, el (1-bencilpiperidin-2-il) -metanol se clora usando cloruro de tionilo. El compuesto 14 se acopla luego con un aminoindano para formar el compuesto 15b. En una realización, el compuesto 14 se acopla con aminoindano 7a para proporcionar el compuesto 15b. El átomo de N del compuesto 15b se desprotege luego usando reactivos y técnicas estándar en la técnica. En una realización, el átomo de N se desprotege usando formiato de amonio en presencia de un catalizador tal como Pd-C. A ser posible, la desprotección se realiza a temperaturas elevadas para proporcionar el compuesto 16b. El átomo de N del compuesto 16b luego se puede sustituir R<sup>1</sup> usando reactivos y técnicas conocidas por los expertos en el arte para proporcionar el compuesto 17b. En una realización, el átomo de N del compuesto 16b está sustituido con R<sup>1</sup> usando un aldehído apropiadamente sustituido para proporcionar el compuesto 17b. En una realización, el átomo de N del compuesto 16b puede estar sustituido con R<sup>1</sup> usando formaldehído. El compuesto 17b luego se puede sustituir adicionalmente en el átomo de N con R<sup>4</sup> para proporcionar un compuesto de fórmula (I-P). En una realización, la sustitución adicional es una alquilación. En otra realización, la sustitución adicional se realiza usando un haluro de alquilo tal como R<sup>4</sup>X, donde X es yodo, cloro o bromo. En una realización adicional, la sustitución adicional se realiza usando 1-yodopropano.

**Esquema 7**



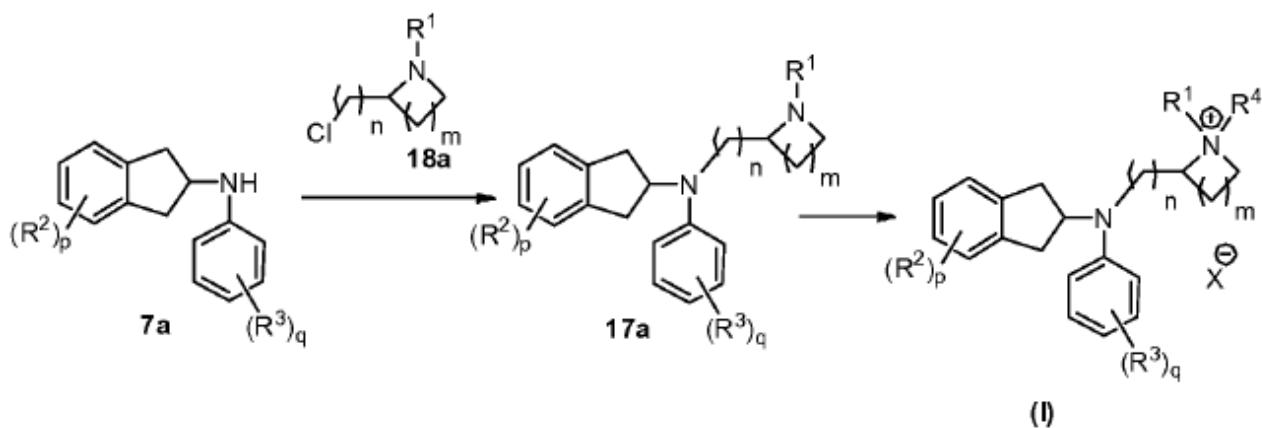
El esquema 7 ilustra la realización por la cual un compuesto de fórmula (I-R) se forma a partir del compuesto 9d, esto es, un compuesto de fórmula (I) cuando  $R^3$  es F,  $p$  es 1, y  $R^1$  y  $R^4$  son iguales y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $p$  y  $X$  se definen en este documento. En este esquema, el compuesto 9d es  $R^1$  o  $R^4$  sustituido en el átomo de N. En una realización, al menos 2 equivalentes de  $R^1X$  o  $R^4X$ , donde  $X$  es un grupo saliente tal como yodo, cloro, bromo, triflato o besilato, se hacen reaccionar con el compuesto 9d. En otra realización, al menos 2 equivalentes de un haluro de alquilo se hacen reaccionar con el compuesto 9d. En una realización adicional, al menos 2 equivalentes de yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, triflato de metilo, triflato de etilo o triflato de propilo se hacen reaccionar con el compuesto 9d.

## Esquema 8



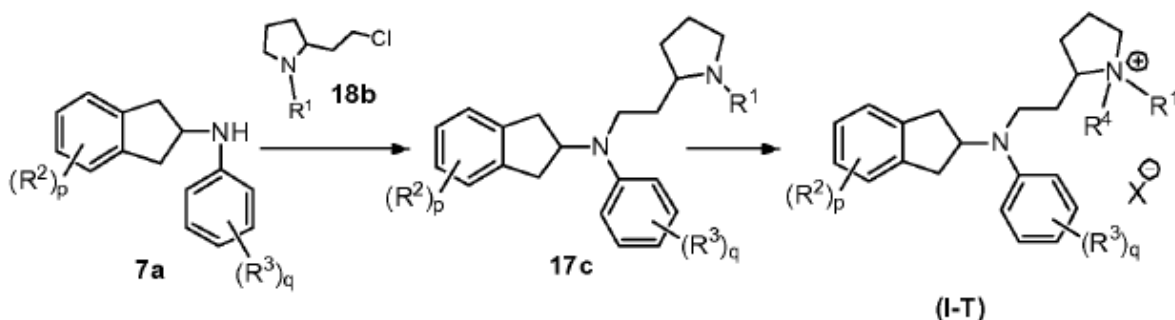
El esquema 8 proporciona un resumen de la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $p$  y  $X$  se definen en este documento a partir del compuesto 9e. En este esquema, el compuesto 9e es  $R^1$  o  $R^4$  sustituido en el átomo de N. En una realización, al menos 2 equivalentes de  $R^1X$  o  $R^4X$ , donde  $X$  es un grupo saliente tal como yodo, cloro o bromo, se hacen reaccionar con el compuesto 9e. En otra realización, al menos 2 equivalentes de un haluro de alquilo se hacen reaccionar con el compuesto 9e. En una realización adicional, al menos 2 equivalentes de yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de propilo se hacen reaccionar con el compuesto 9e.

## Esquema 9



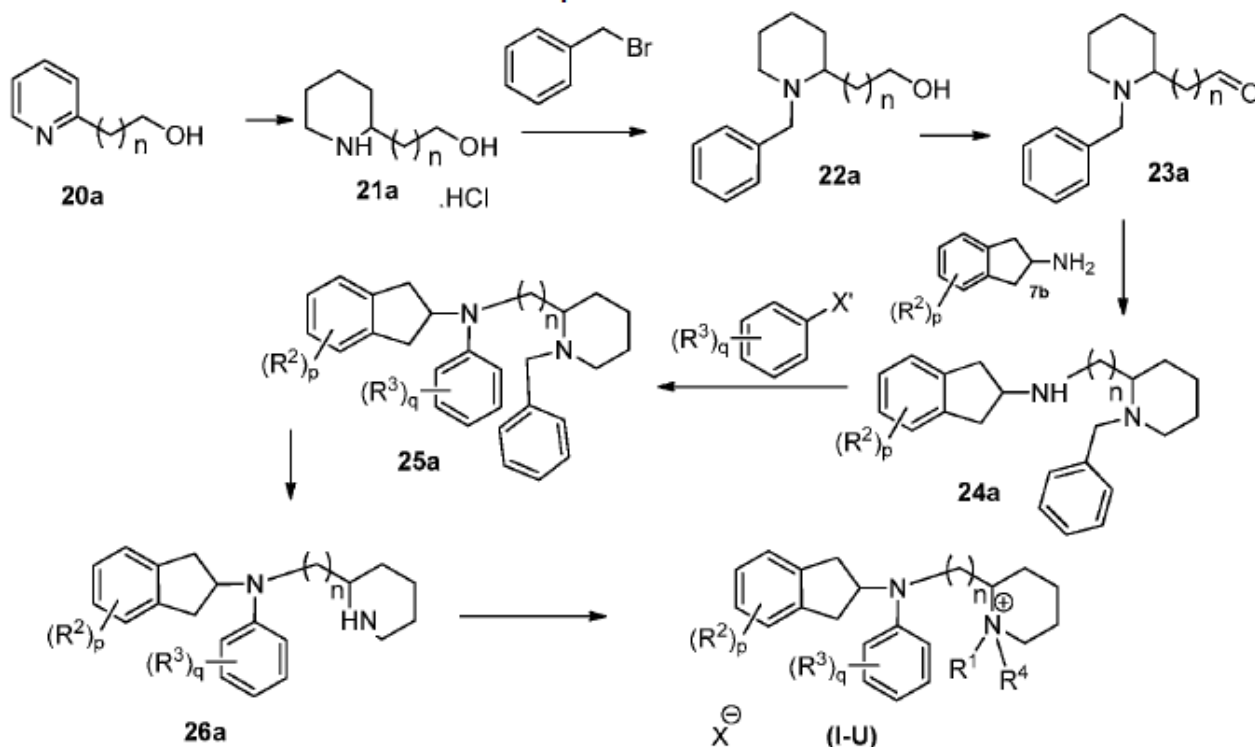
El esquema 9 proporciona una ruta alternativa a un compuesto de fórmula (I), donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y  $R^1$ - $R^4$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ , y  $X$  se definen en este documento, mediante el uso de reactivo 18a. Específicamente, el compuesto 7a se hace reaccionar con el compuesto 18a para proporcionar el compuesto 17a. En una realización, la reacción entre los compuestos 7a y 18a se realiza en presencia de sodamida, t-butoxido de potasio, t-butoxido de sodio o butil-litio. Luego se puede realizar la sustitución de  $R^4$  del átomo de N para proporcionar un compuesto de fórmula (I). En una realización, la sustitución de  $R^4$  es una alquilación en el átomo de N. En otra realización, la sustitución de  $R^4$  se realiza usando  $R^4X$ , en la que  $X$  es un grupo saliente tal como yodo, cloro o bromo. En una realización adicional, la sustitución de  $R^4$  se realiza usando un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de propilo. Hacerlo así proporciona el compuesto de fórmula (I).

Esquema 10



5 El esquema 10 proporciona una ruta alternativa a un compuesto de fórmula (I-T), donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, p, q, y X se definen en este documento, mediante el uso del reactivo 18b. Específicamente, el compuesto 7a se hace reaccionar con el compuesto 18b para proporcionar el compuesto 17c. En una realización, la reacción entre los compuestos 7a y 18b se realiza en presencia de sodamida. Luego se puede realizar la sustitución de R<sup>4</sup> del átomo de N para proporcionar un compuesto de fórmula (I-T). En una realización, la sustitución de R<sup>4</sup> es una alquilación en el átomo de N. En otra realización, la sustitución de R<sup>4</sup> se realiza usando R<sup>4</sup>X, en la que X es un grupo saliente tal como yodo, bromo o cloro. En una realización adicional, la sustitución de R<sup>4</sup> se realiza usando un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de propilo. Hacerlo así, proporciona el compuesto de fórmula (I-T).

Esquema 11



10

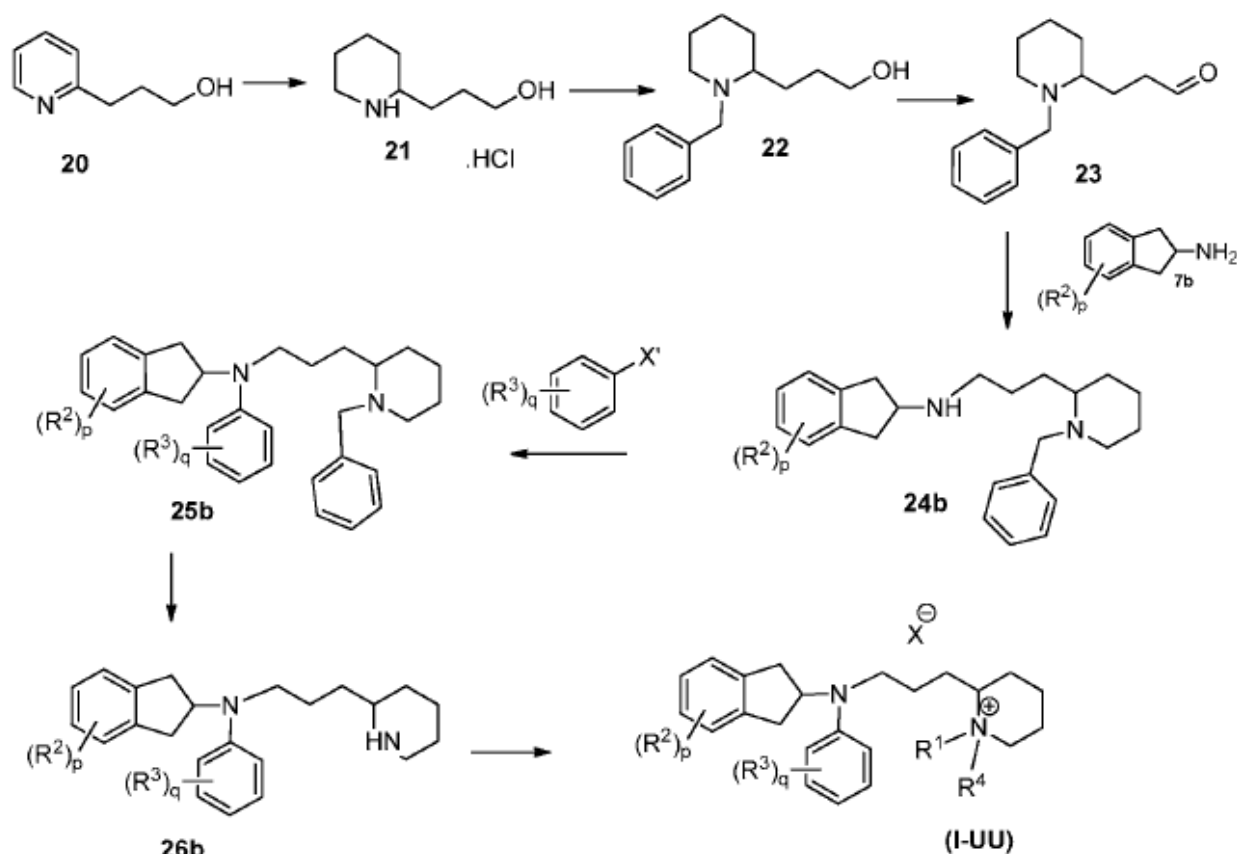
15

20

El esquema 11 proporciona la preparación de un compuesto de fórmula (I-U), donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, n, p, y q se definen en este documento, mediante el uso del reactivo 20a. Específicamente, el compuesto 20a se reduce en presencia de un ácido para formar el compuesto 21a. En una realización, la reducción se realiza usando reactivos y condiciones estándar tales como gas de hidrógeno en presencia de un catalizador. En una realización, el catalizador es PtO<sub>2</sub>. El compuesto 20a se protege a continuación usando un grupo protector apropiado para proporcionar el compuesto 22a. En una realización, el grupo protector es un grupo bencilo. En otra realización, el compuesto 22a se prepara usando un haluro de bencilo tal como bromuro de bencilo o bromuro de p-metoxi bencilo. El compuesto 22a luego se oxida para formar el aldehído 23a correspondiente. Esta oxidación se realiza usando reactivos y condiciones conocidas para los expertos en el arte. En una realización, la oxidación se realiza usando cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido (DMSO) y trietilamina. El compuesto 23a se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 24a.

Esta reacción se realiza por lo general en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del aminoindano luego se sustituye con un grupo fenilo sustituido con  $R^3$ . En una realización, la sustitución se realiza usando bromobenceno. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, un agente de fosfato tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(N, N-dimetilamino) bifenilo (Dave Phos) y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ . El grupo bencilo del compuesto 25a se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar. En una realización, el compuesto 25a se convierte en el compuesto 26a usando formiato de amonio y un catalizador de paladio tal como Pd/C o  $Pd(OH)_2$ . El compuesto 26a luego se sustituye con  $R^1/R^4$  usando un agente de alquilación para proporcionar el compuesto (I-U). En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En una realización adicional, el agente de alquilación es 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

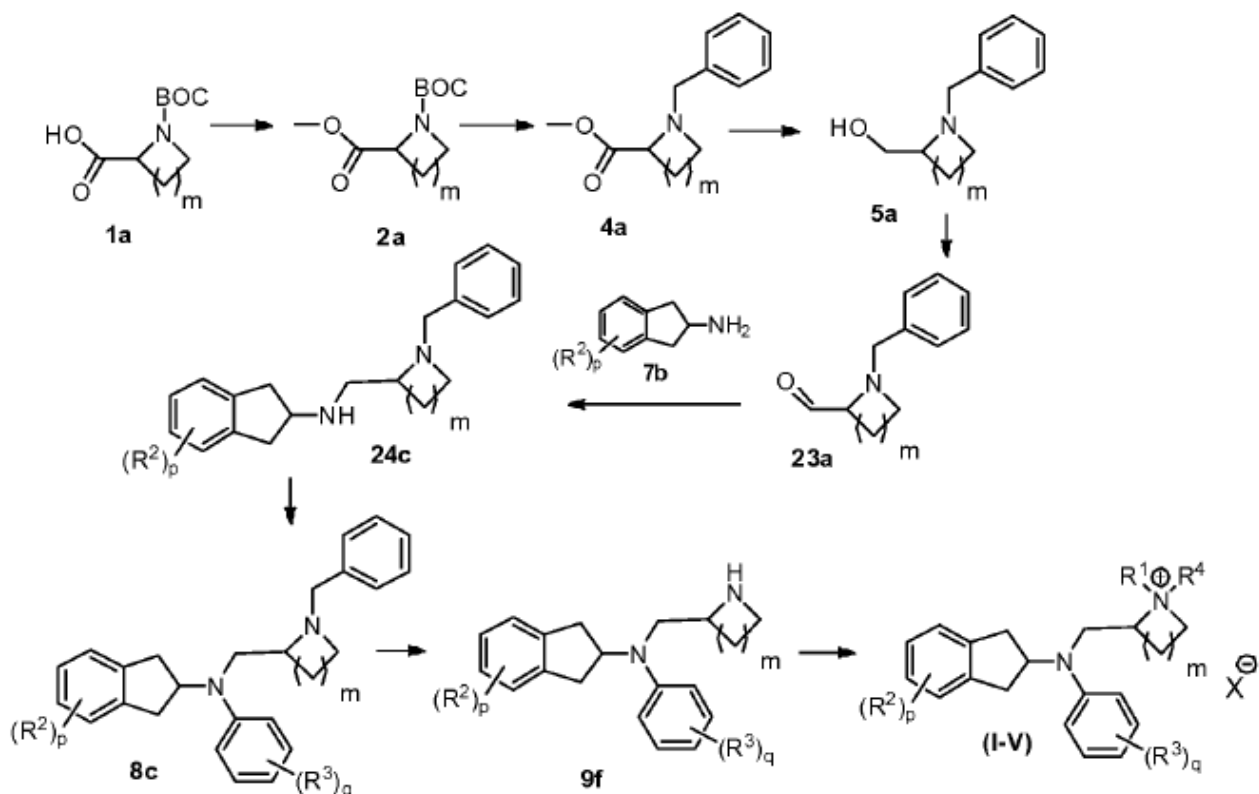
Esquema 12



El esquema 12 proporciona la síntesis del compuesto (I-UU), en el que  $R^1$ - $R^4$ , X, p, y q se definen en este documento, comenzando con piridina-2-propanol (20). Específicamente, el compuesto 20 se reduce usando gas de hidrógeno en presencia de  $PtO_2$  y ácido clorhídrico para proporcionar clorhidrato de 3-ciclohexil-propan-1-ol (21). El compuesto 21 se protege entonces con un grupo bencilo usando bromuro de bencilo para proporcionar 3-(1-bencil-piperidin-2-il)-propan-1-ol (22). El compuesto 22 se oxida de este modo para formar el 3-(1-bencil-piperidin-2-il)-propionaldehído (23) correspondiente usando cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto 23 se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 24b, cuya reacción se realiza en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio.

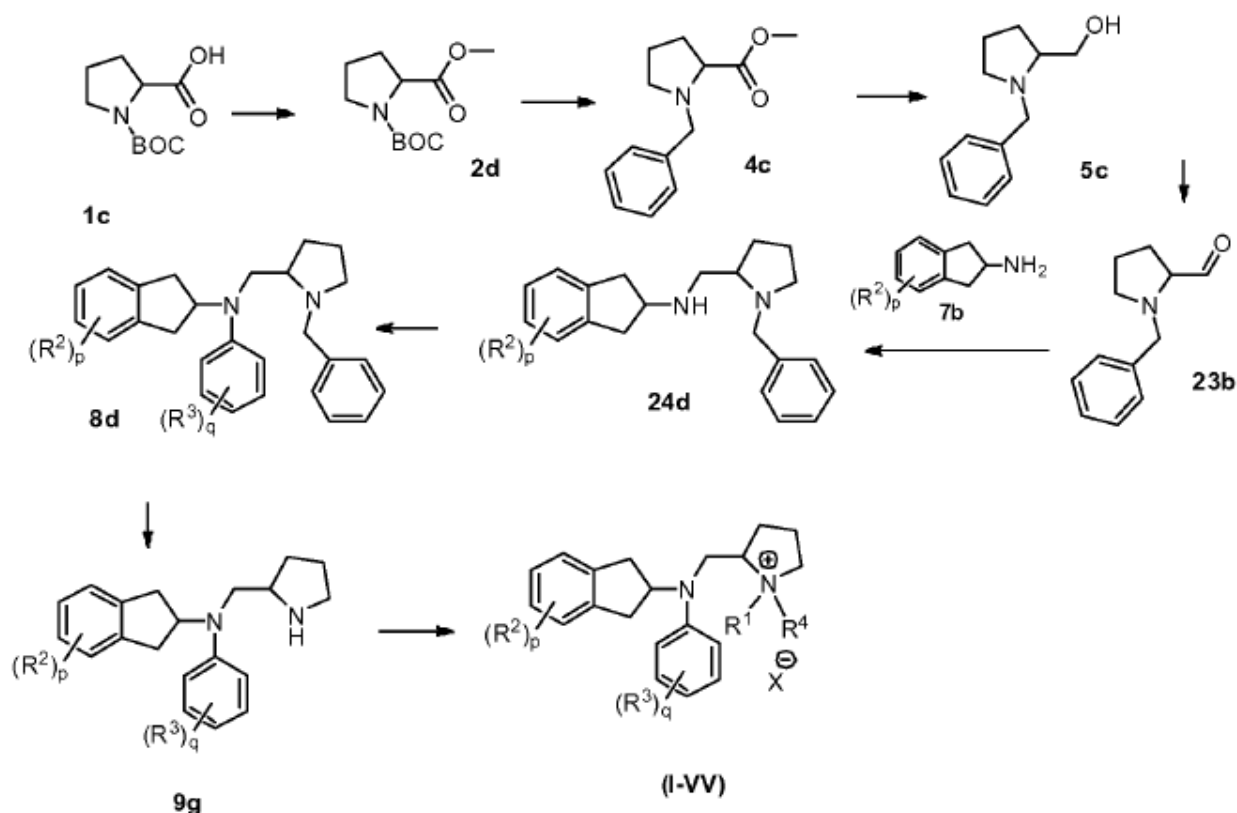
El átomo de nitrógeno de la unidad estructural aminoindano luego se sustituye con un grupo fenilo usando bromobenceno, t-butóxido de potasio, Dave Phos y  $Pd_2(dba)_3$  para proporcionar el compuesto 25b. El grupo bencilo del compuesto 25a se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar tales como formiato de amonio para proporcionar el compuesto 26a. El compuesto 26a se alquila para proporcionar el compuesto (I-UU). En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo tal como 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

Esquema 13



El esquema 13 representa la preparación del compuesto de fórmula (I-V), donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales y  $R^1$ - $R^4$ ,  $X$ ,  $p$ , y  $q$  se definen en este documento. En este esquema, un ácido **1a** protegido con Boc se convierte en el éster **2a** correspondiente mediante la metilación de la unidad estructural ácido. En una realización, el compuesto **1a** se hace reaccionar con un agente de metilación para proporcionar el compuesto **2a**. En otra realización, el compuesto **1a** se hace reaccionar con un yoduro de metilo, triflato de metilo, o besilato de metilo, entre otros. El éster **2a** se convierte luego en bencilamina **4a**. En una realización, la conversión se realiza usando ácido trifluoroacético, seguido de bromuro de bencilo. El compuesto **4a** se reduce luego al alcohol correspondiente **5a**. En una realización, la reducción se realiza usando DIBAL-H o LAH. El alcohol **5a** se convierte luego en el aldehído correspondiente **23a** usando un agente de oxidación. En una realización, el agente de oxidación es cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto **23a** se acopla luego con aminoindano sustituido **7b** para proporcionar el compuesto **24c**. En una realización, el compuesto **23a** se acopla con aminoindano **7b** en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de N del compuesto **24c** se sustituye luego con un grupo fenilo opcionalmente sustituido para proporcionar el compuesto **8c**. En una realización, el átomo de N del compuesto **8c** está sustituido con bromobenceno. El grupo bencilo del compuesto **8c** se elimina luego mediante hidrogenación para proporcionar el compuesto **9f**. En una realización, la hidrogenación se realiza usando formiato de amonio, gas de hidrógeno y Pd/C, o Pd(OH)<sub>2</sub>. El átomo de N del anillo heterocíclico del compuesto **9f** se sustituye luego para proporcionar el compuesto (I-V). En una realización, la sustitución se realiza usando un agente de alquilación. En una realización adicional, la sustitución se realiza usando un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En aun una realización adicional, la sustitución se realiza usando 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros. En aun otra realización, la sustitución se realiza usando al menos 2 equivalentes del agente de alquilación.

## Esquema 14

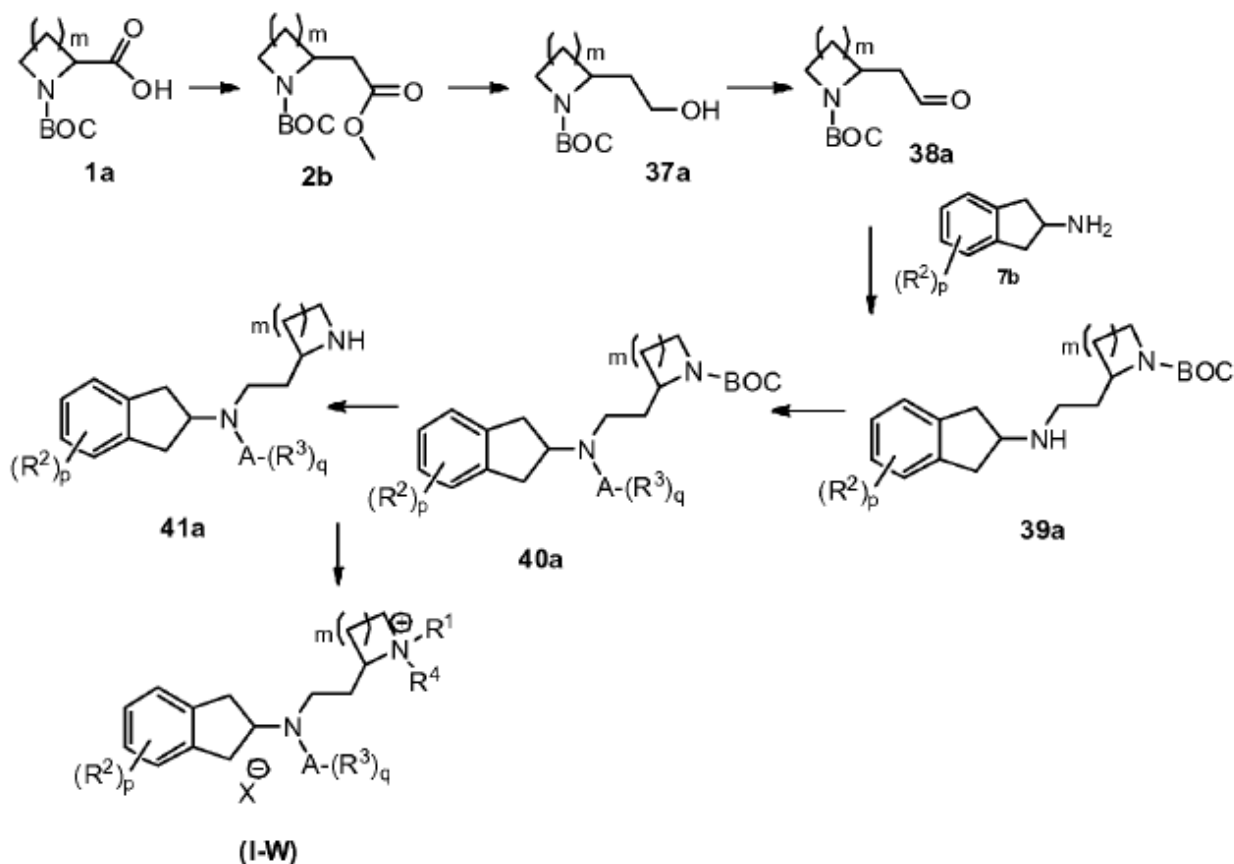


El esquema 14 proporciona la síntesis de un compuesto de fórmula (I-VV), en el que  $R^1$ - $R^4$ , X, p, y q se definen en este documento. En este esquema, el ácido Boc-pirrolidin-2-carboxílico (1c) se convierte en éster 2-metílico del éster 1-tert-butílico del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (2d) mediante la metilación de la unidad estructural ácido usando yoduro de metilo, metilo triflato o besilato de metilo, entre otros. El éster 2d se convierte luego en éster metílico del ácido 1-bencilpirrolidina-2-carboxílico (4c) usando ácido trifluoroacético, seguido de bromuro de bencilo. El compuesto 4c luego se reduce al correspondiente (1-bencilpirrolidin-2-il)-metanol (5c) usando DIBAL-H o LAH. El alcohol 5c se convierte luego en el 1-bencilpirrolidin-2-carbaldehído correspondiente (23b) usando un agente de oxidación. En una realización, el agente de oxidación es cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto 23b se acopla luego con aminoindano sustituido 7b para proporcionar el compuesto 24d. En una realización, el compuesto 23b se acopla con aminoindano 7b en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de N del compuesto 24d luego se sustituye con un grupo fenilo para proporcionar el compuesto 8d.

En una realización, la sustitución del átomo de N del compuesto 24d se logra usando bromobenceno. El grupo bencilo del compuesto 8d se elimina luego mediante hidrogenación para proporcionar el compuesto 9g. En una realización, la hidrogenación se realiza usando formiato de amonio, gas de hidrógeno y Pd/C, o Pd(OH)<sub>2</sub>. El átomo de N del anillo heterocíclico del compuesto 9g se alquila luego usando un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo para proporcionar el compuesto de fórmula (I-VV). En una realización, la sustitución se realiza usando 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros. En aun otra realización, la sustitución se realiza usando al menos 2 equivalentes del agente de alquilación.

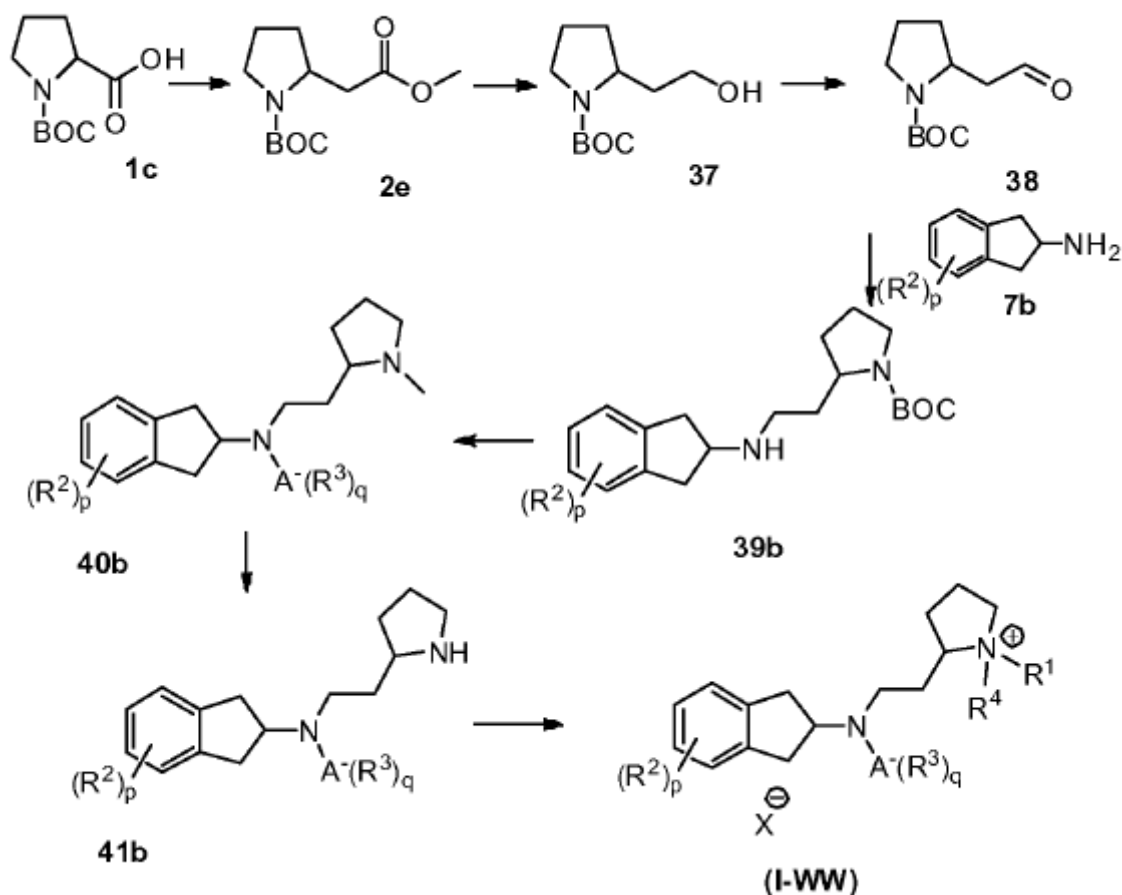


## Esquema 15



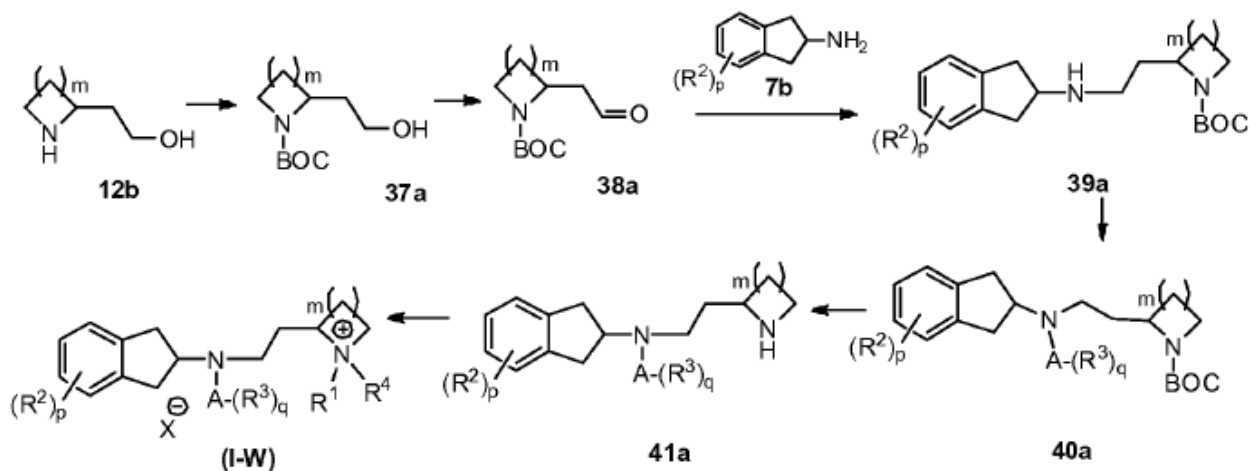
En otro aspecto, se preparan compuestos de fórmula (I-W), en la que  $R^1$ - $R^4$ , A, X, m, q y p se definen en este documento. En este esquema, el ácido 1a se convierte en el éster 2b correspondiente como se describe en el esquema 1. El éster 2b se reduce luego al alcohol correspondiente 37a usando un agente reductor apropiado. En una realización, el agente reductor es un agente hidruro tal como hidruro de litio y aluminio o DIBAL-H. El alcohol 37a luego se oxida para formar el aldehído 38a. Esta oxidación se puede realizar usando reactivos y condiciones conocidas para los expertos en el arte. En una realización, la oxidación se realiza usando cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto 38a se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 39a. Esta reacción se puede realizar en presencia de un agente reductor suave tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del compuesto 39a se sustituye luego con un grupo  $A-(R^3)_q$  para proporcionar el compuesto 40a. En una realización, el compuesto 39a está sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el compuesto 39a está sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, la sustitución se realiza usando bromobenceno. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, un agente de fosfato tal como Dave Phos, y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ . El grupo t-butoxicarbonilo del compuesto 40a se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar. En una realización, el compuesto 40a se convierte en el compuesto 41a usando un medio ácido tal como dioxano-HCl o ácido trifluoroacético. El compuesto 41a luego se sustituye con  $R^1/R^4$ , donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales, usando un agente de alquilación para proporcionar el compuesto (I-W) como se describe para el esquema 1.

## Esquema 16



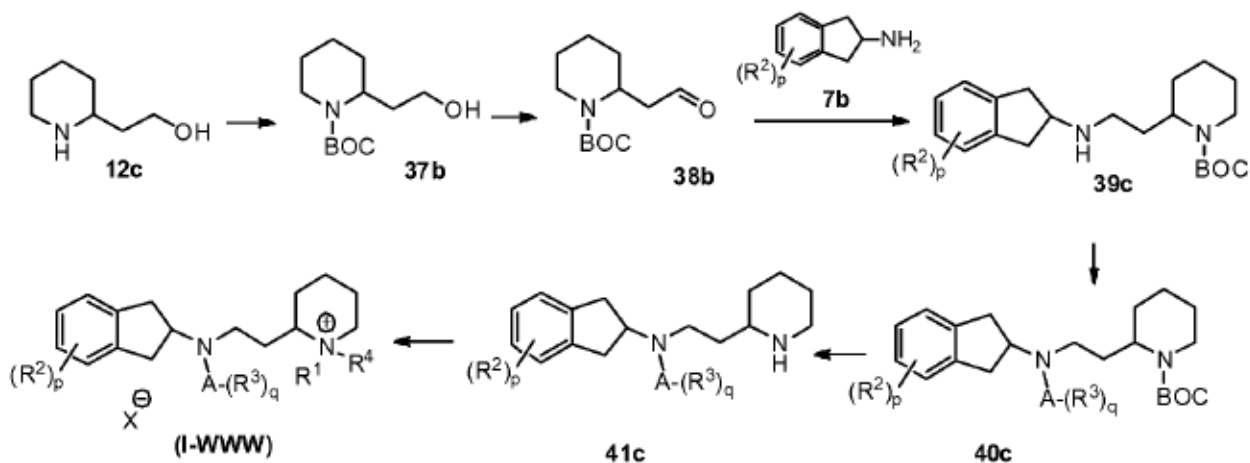
El esquema 16 proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (I-WW), en la que  $R^1$ - $R^4$ , A, p, q, y X se definen en este documento. En este esquema, el éster tert-butílico del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (1c) se convierte en el correspondiente éster tert-butílico del ácido 2-metoxicarbonilmetilpirrolidina-1-carboxílico (2e). En una realización, se forma éster tert-butílico del ácido 2-metoxicarbonilmetilpirrolidina-1-carboxílico usando cloroformiato de isobutilo, diazometano y benzoato de plata. El éster tert-butílico del ácido 2-(2-hidroxiethyl) pirrolidin-1-carboxílico (2e) luego se reduce a éster tert-butílico del ácido 2-(2-oxoethyl) pirrolidina-1-carboxílico (37) usando un agente reductor. En una realización, el agente reductor es un agente hidruro tal como hidruro de litio y aluminio. El compuesto 37 luego se oxida para formar el éster tert-butílico del ácido 2-(2-oxoethyl) pirrolidina-1-carboxílico (38). Esta oxidación se realiza usando cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto 38 se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 39b. Esta reacción se puede realizar en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del compuesto 39b luego se sustituye con un grupo  $A-(R^3)_q$  para proporcionar el compuesto 40b. En una realización, la sustitución se realiza usando bromobenceno opcionalmente en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, un agente de fosfato tal como Dave Phos, y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ . El grupo t-butoxicarbonilo del compuesto 40b se elimina luego usando dioxano-HCl o ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto 41b. El compuesto 41b luego se sustituye con  $R^1/R^4$  usando un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo, para proporcionar el compuesto (I-WW).

## Esquema 17



El esquema 17 proporciona una segunda ruta para preparar un compuesto de fórmula (I-W), donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales y  $R^1-R^4$ , A, m, p, q, y X se definen en este documento. Específicamente, el átomo de nitrógeno del compuesto 12b está protegido para proporcionar el compuesto 37a. En una realización, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector tal como un grupo t-butoxicarbonilo. El compuesto 37a se oxida luego para formar el aldehído correspondiente 38a. Esta oxidación se realiza usando reactivos y condiciones conocidas para los expertos en el arte. En una realización, la oxidación se realiza usando cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto 38a se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 39a. Esta reacción se puede realizar por lo general en presencia de un agente reductor suave tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del compuesto 39a se sustituye luego con un grupo  $A-(R^3)_q$  para proporcionar el compuesto 40a. En una realización, el compuesto 39a está sustituido con un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el compuesto 39a está sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, la sustitución se realiza usando bromobenceno o bromopiridina tal como 2-bromo-piridina, 3-bromo-piridina o 4-bromo-piridina. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butoxido, tal como t-butoxido de potasio, sodio o litio, un catalizador de fosfina tal como  $P(i-BuNCH_2CH_2)_3N$  y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ . El grupo protector, esto es, el grupo t-butoxicarbonilo, del compuesto 40a se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar para proporcionar el compuesto 41a. En una realización, la desprotección se realiza usando un medio ácido tal como dioxano-HCl o ácido trifluoroacético. El compuesto 26a luego se sustituye con  $R^1/R^4$ , donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales, usando un agente de alquilación para proporcionar el compuesto (I-W). En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En una realización adicional, el agente de alquilación es 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

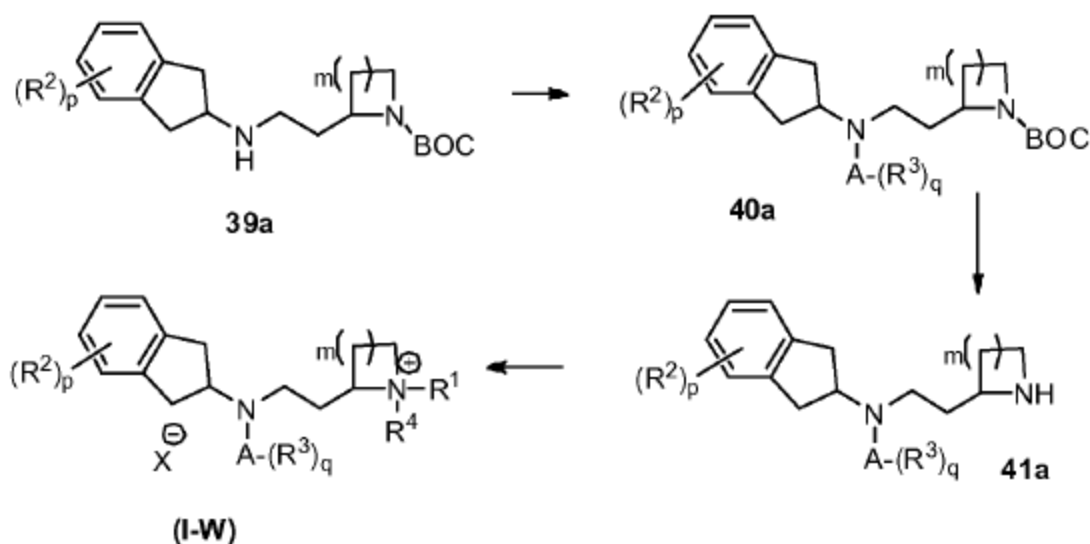
## Esquema 18



El esquema 18 proporciona la preparación de un compuesto de fórmula (I-WWW), donde  $R^1$  y  $R^4$  son iguales y  $R^1-R^4$ , A, p, q, y X se definen en este documento. Específicamente, el átomo de nitrógeno de piperidina-2-etanol (12c) está

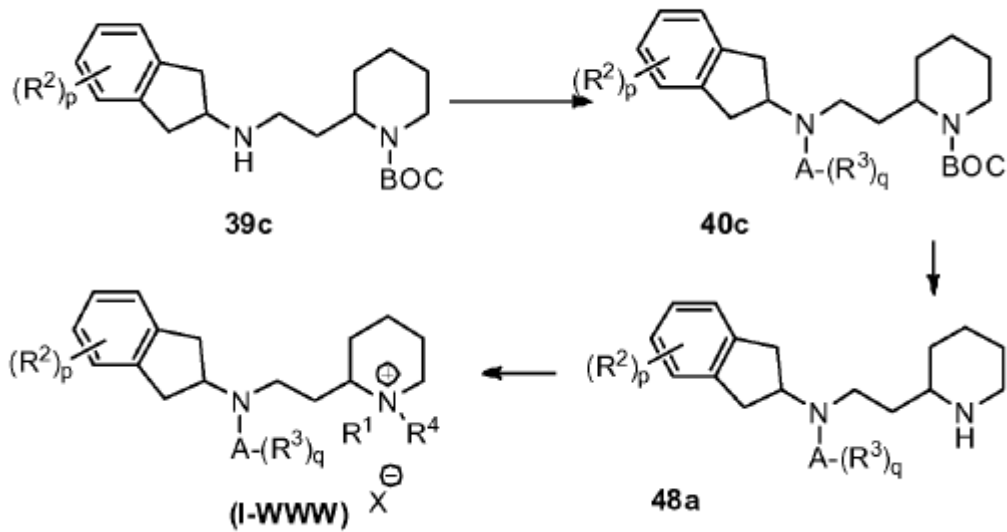
protegido con un grupo t-butoxicarbonilo para proporcionar el éster tert-butílico del ácido 2- (2-hidroxiethyl) piperidina-1-carboxílico (37b). El compuesto 37b luego se oxida para formar el éster tert-butílico del ácido 2- (2-oxoethyl) piperidina-1-carboxílico (38b). En una realización, la oxidación se realiza usando cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El compuesto 38b se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 39c. Esta reacción se realiza por lo general en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del compuesto 39c se sustituye luego con un grupo A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para proporcionar el compuesto 40c. En una realización, la sustitución se realiza usando un fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, la sustitución se realiza usando un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, la sustitución se realiza usando bromobenceno o bromopiridina tal como 2-bromo-piridina, 3-bromo-piridina o 4-bromo-piridina. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, un catalizador de fosfina tal como P(i-BuNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N, y un reactivo de paladio tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. El grupo protector, esto es, el grupo t-butoxicarbonilo, del compuesto 40c se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar para proporcionar el compuesto 41c. En una realización, la desprotección se realiza usando un medio ácido tal como dioxano-HCl o ácido trifluoroacético. El compuesto 41c luego se sustituye con R<sup>1</sup>/R<sup>4</sup>, donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales, usando un agente de alquilación para proporcionar el compuesto (I-WWW). En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En una realización adicional, el agente de alquilación es 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

Esquema 19



El esquema 19 proporciona una tercera ruta en la preparación del compuesto (I-W), en el que R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, A, m, p, q, y X se definen en este documento, a través del compuesto 39a, que se puede preparar como se describe en este documento. El átomo de nitrógeno del compuesto 39a está sustituido con A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para proporcionar el compuesto 40a. En una realización, el compuesto 39a está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el compuesto 39a está sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, la sustitución se realiza usando bromobenceno, bromopiridina o bromopirimidina. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, un catalizador de fosfina tal como P(i-BuNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N, o una base fuerte tal como la superbases de Verkade, y un reactivo de paladio como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. El grupo protector, esto es, el grupo t-butoxicarbonilo, del compuesto 40a se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar para proporcionar el compuesto 41a. En una realización, la desprotección se realiza usando un medio ácido tal como dioxano-HCl o ácido trifluoroacético. El compuesto 41a luego se sustituye con R<sup>1</sup>/R<sup>4</sup>, donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales, usando un agente de alquilación para proporcionar el compuesto (I-W). En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En una realización adicional, el agente de alquilación es 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

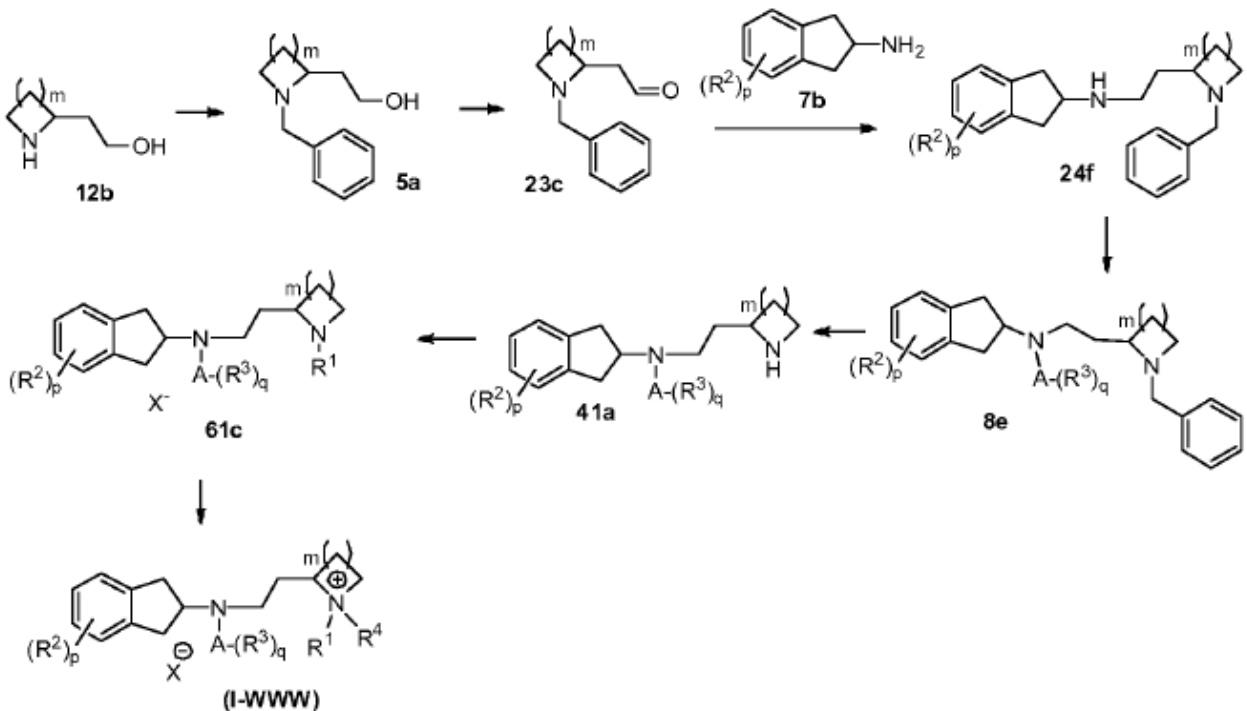
**Esquema 20**



5  
10

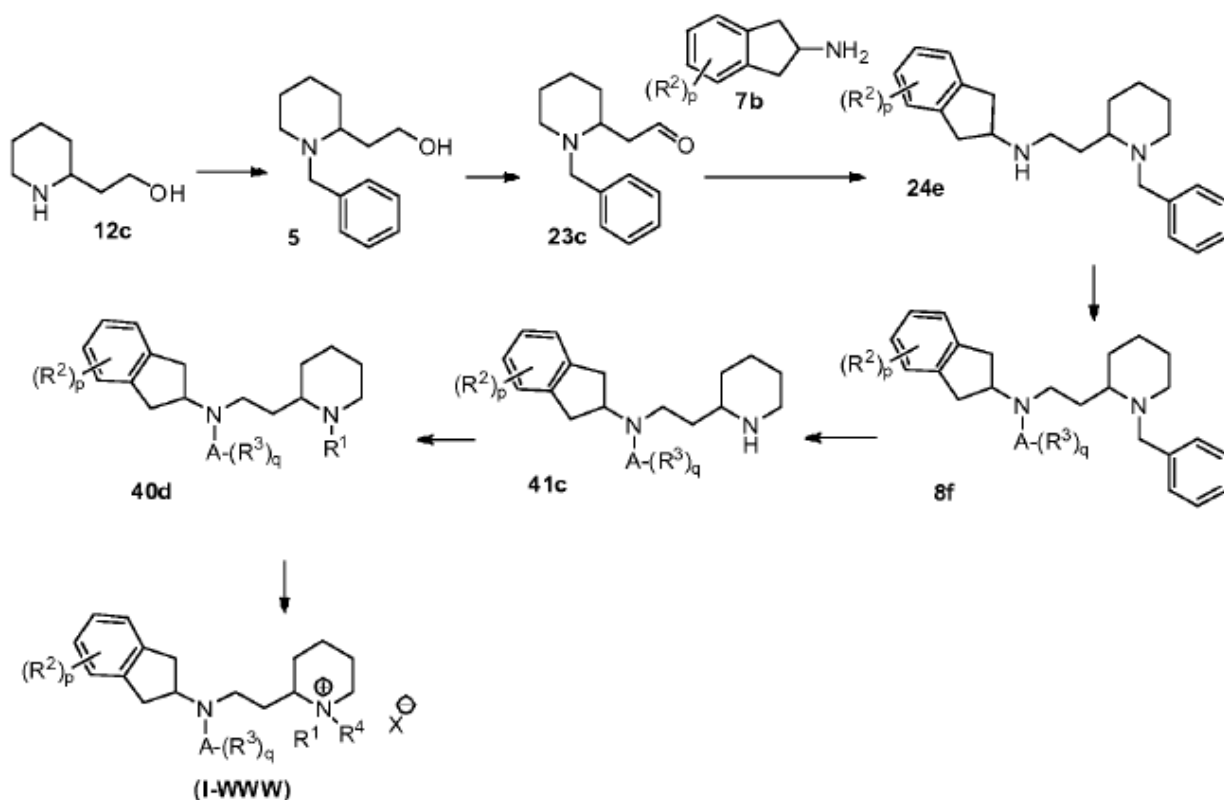
El esquema 20 proporciona otra preparación de compuesto (I-WWW), en la que R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, A, p, q, y X se definen en este documento, a través del compuesto 39c donde el átomo de nitrógeno del compuesto 39c es A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> sustituido para proporcionar el compuesto 40c. En una realización, la sustitución se realiza usando bromobenceno, bromopiridina o bromopirimidina. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de t-butoxido de sodio, P(i-BuNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. El grupo protector, esto es, el grupo t-butoxicarbonilo, del compuesto 40c se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar para proporcionar el compuesto 48a. En una realización, la desprotección se realiza usando dioxano-HCl o ácido trifluorético. El compuesto 48a luego se sustituye con R<sup>1</sup>/R<sup>4</sup>, donde R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales, usando un agente de alquilación para proporcionar el compuesto (I-WWW). En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo tal como 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

**Esquema 21**



El esquema 21 proporciona una preparación adicional del compuesto (I-WWW), en la que  $R^1$ - $R^4$ , A, m, p, q, y X se definen en este documento. Específicamente, el átomo de nitrógeno del compuesto 12b está protegido para proporcionar el compuesto 5a. En una realización, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo protector tal como un grupo bencilo usando un reactivo tal como bromuro de bencilo. El compuesto 5a luego se oxida para formar el aldehído 23c correspondiente. Esta oxidación se realiza usando reactivos y condiciones conocidas para los expertos en el arte. En una realización, la oxidación se realiza usando un agente de oxidación tal como cloruro de oxalilo/DMSO, y una base fuerte tal como trietilamina. El compuesto 23c se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 24f. Esta reacción se realiza por lo general en presencia de un agente reductor suave tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del compuesto 24f luego se sustituye con un grupo  $A-(R^3)_q$  para proporcionar el compuesto 8e. En una realización, el compuesto 24f está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, el compuesto 24f está sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, la sustitución se realiza usando un grupo bromo-arilo o bromo-heterocíclico. En otra realización, la sustitución se realiza usando bromobenceno, bromopiridina o bromotioazol. En otra realización, la sustitución se realiza en presencia de reactivos catalíticos tales como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, una base tal como la superbases de Verkade, y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ . El grupo protector, esto es, el grupo bencilo, del compuesto 8e se elimina luego usando reactivos de desprotección estándar para proporcionar el compuesto 41a. En una realización, la desprotección se realiza usando cloroformiato de isobutilo. El compuesto 41a luego se sustituye con  $R^1$  para proporcionar el compuesto 61c. En una realización, la sustitución de  $R^1$  es una alquilación. En otra realización, la alquilación se realiza usando un aldehído tal como propanal, acetaldehído o formaldehído. El compuesto 61c luego se sustituye con  $R^4$  usando un agente de alquilación. En una realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo. En una realización adicional, el agente de alquilación es 1-yodopropano, yoduro de etilo, yoduro de metilo, triflato de metilo, triflato de etilo, triflato de propilo o besilato de metilo, entre otros.

Esquema 22



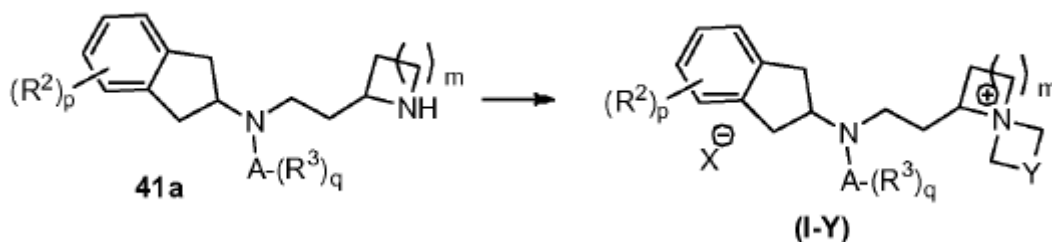
25

El esquema 22 proporciona aún otra preparación de compuesto (I-WWW), en la que  $R^1$ - $R^4$ , A, X, p, y q se definen en este documento. Específicamente, el átomo de nitrógeno de piperidina-2-etanol (12c) está protegido para proporcionar 2-(1-bencilpiperidin-2-il) etanol (5). En una realización, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo bencilo usando bromuro de bencilo. El 2-(1-bencilpiperidin-2-il) etanol luego se oxida para formar (1-bencilpiperidin-2-il) acetaldehído (23c). En una realización, la oxidación se realiza usando cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina. El (1-bencilpiperidin-2-il) acetaldehído se acopla luego con aminoindano 7b para proporcionar el compuesto 24e. En una

30

realización, la reacción se realiza en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio. El átomo de nitrógeno del compuesto 24e luego se sustituye con un grupo A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para proporcionar el compuesto 8f. En una realización, la sustitución se realiza usando bromobenceno, bromopiridina o bromotioazol, un reactivo catalítico tal como un t-butóxido, tal como t-butóxido de potasio, sodio o litio, una base tal como la superbase de Verkade y un reactivo de paladio tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. El grupo protector, esto es, el grupo bencilo, del compuesto 8f se elimina luego usando cloroformiato de isobutilo. El compuesto 41c luego se sustituye con R<sup>1</sup> para proporcionar el compuesto 61d. En una realización, la sustitución de R<sup>1</sup> se realiza usando un aldehído tal como propionaldehído, acetaldehído o formaldehído. El compuesto 61d luego se sustituye con R<sup>4</sup> usando un agente de alquilación tal como un haluro de alquilo, triflato de alquilo o besilato de alquilo para proporcionar el compuesto (I-WWW).

Esquema 23

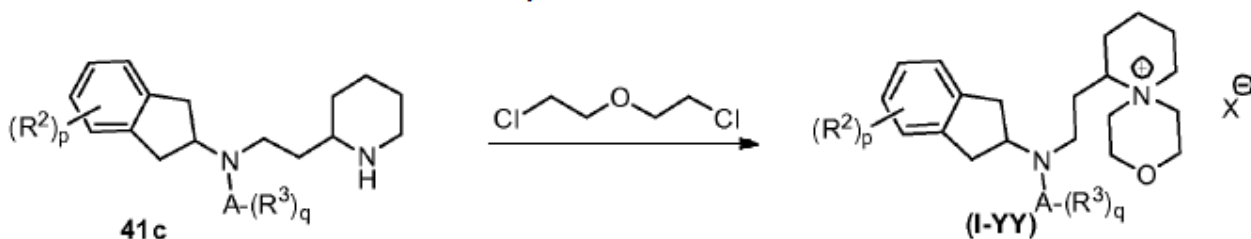


10

El esquema 23 proporciona una síntesis de un compuesto por la cual R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, m, p, q, Y y X se definen en este documento, esto es, compuesto (I-Y). Específicamente, el átomo de nitrógeno del compuesto 41a puede estar sustituido con un grupo -CH<sub>2</sub>YCH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido para formar un compuesto de fórmula (I-Y). En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un carbocíclico, esto es, donde Y es un átomo de carbono. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un anillo heterocíclico. En una realización adicional, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un éter cíclico. En otra realización más, la sustitución del átomo de nitrógeno se realiza usando un 1-halo-2-(2-cloro-alcoxi)-alcano, tal como 1-cloro-2-(2-cloro-etoxi)-etano.

15

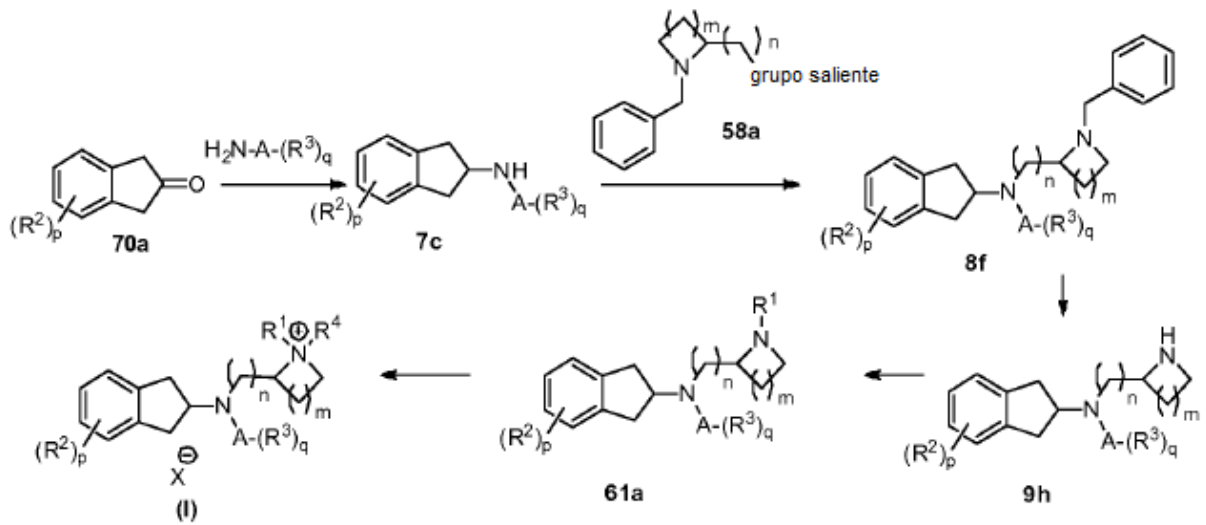
Esquema 24



El esquema 24 proporciona una síntesis de un compuesto, esto es, compuesto (I-YY), por la cual R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un anillo heterocíclico y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, p, q, y X se definen en este documento. En una realización, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un éter cíclico. En una realización adicional, la alquilación del átomo de nitrógeno se realiza usando un 1-halo-2-(2-cloro-alcoxi)-alcano tal como 1-cloro-2-(2-cloro-etoxi)-etano.

20

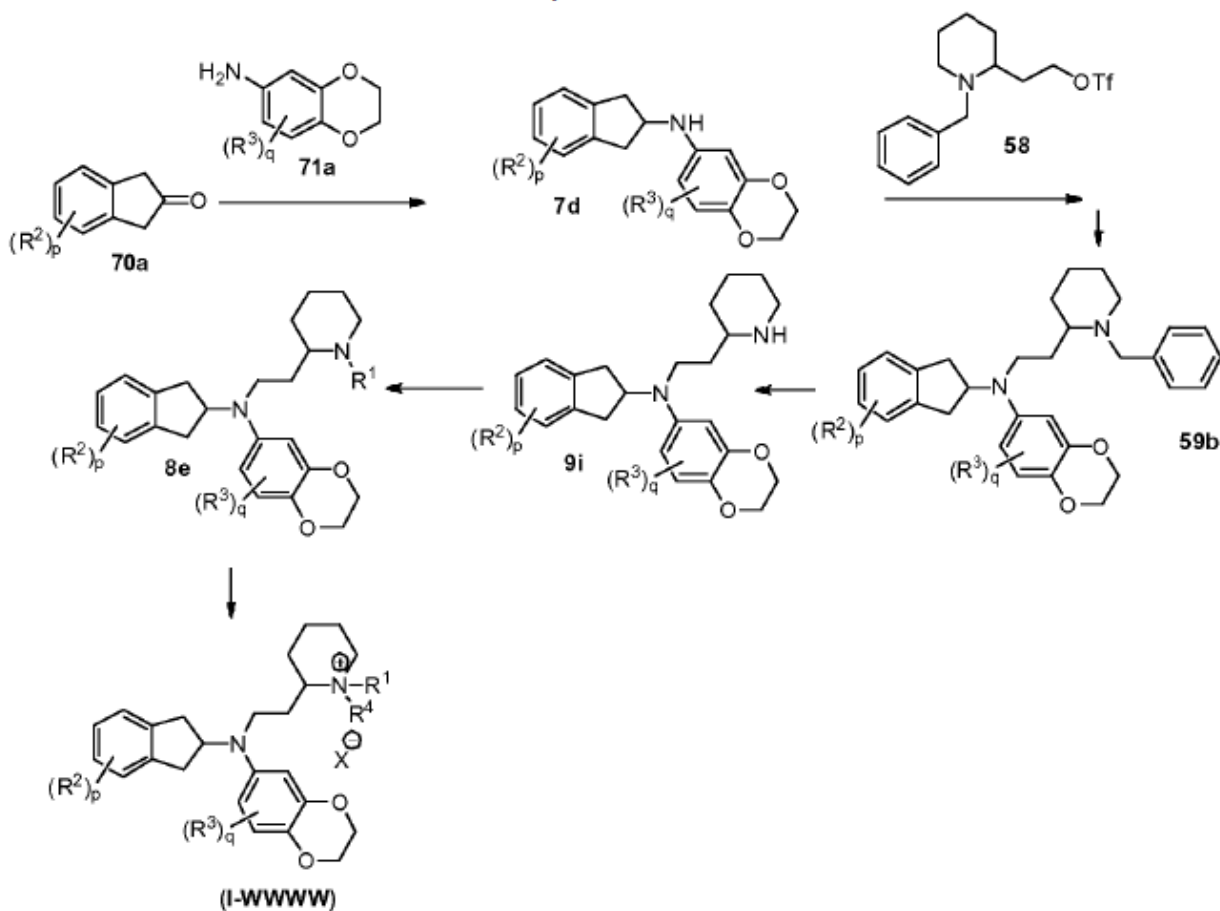
Esquema 25



- 5 El esquema 25 proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, A, m, n, p, q, y X se definen en este documento. Estos compuestos se preparan primero la aminación de la cetona 70a para proporcionar el compuesto 7c. En una realización, la cetona 70a se amina usando una amina primaria. En otra realización, la cetona 70a se amina usando H<sub>2</sub>NA-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub>. Esta transformación se realiza en presencia de un agente reductor suave tal como Na(OAc)<sub>3</sub>BH. El compuesto 7c se acopla luego con la amina 58a para proporcionar el compuesto 8f. El grupo saliente de amina 58a puede ser seleccionado por un experto en el arte. En una realización, el grupo saliente es un halógeno, mesilato, tosilato o triflato. En otra realización, el acoplamiento de los compuestos 7c y 58a se realiza usando un alcóxido, tal como los descritos anteriormente. El compuesto 8f se desprotege luego mediante la eliminación del grupo bencilo usando técnicas y reactivos conocidos en la técnica para proporcionar el compuesto 9h. En una realización, la desprotección se realiza a través de una hidrogenación. En otra realización, la hidrogenación se realiza usando formiato de amonio, gas de hidrógeno y Pd/C, o Pd(OH)<sub>2</sub>. El átomo de anillo de nitrógeno es sucesivamente R<sup>1</sup> y luego R<sup>4</sup> se sustituye usando los reactivos y las condiciones descritas anteriormente, por ejemplo, las descripciones para los esquemas 1-24, para proporcionar los compuestos 61a y (I), respectivamente.
- 10
- 15

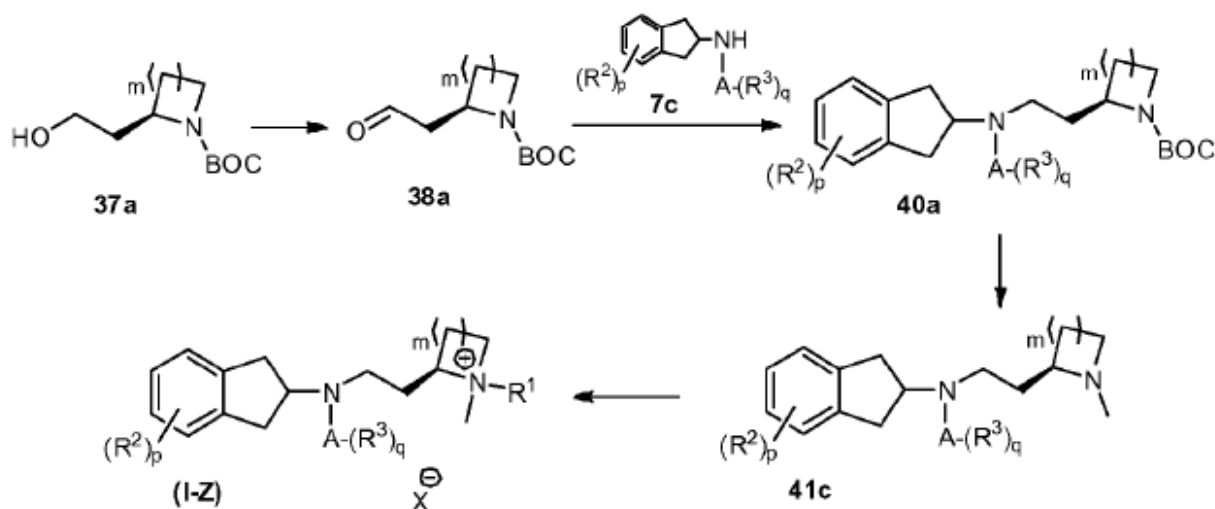


## Esquema 26

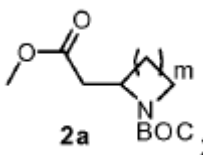
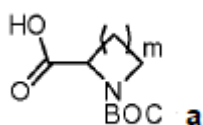


El esquema 26 proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (I-WWWW), en la que  $R^1$ - $R^4$ ,  $p$ ,  $q$ , y  $X$  se definen en este documento. Estos compuestos se preparan al aminar la cetona 70a para proporcionar el compuesto 7d. En una realización, la cetona 70a se amina usando amina primaria 71a en presencia de un agente reductor suave tal como  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ . El compuesto 7d se acopla luego con la amina 58 en presencia de un alcóxido para proporcionar el compuesto 8e. El compuesto 8e se desprotege luego mediante hidrogenación para proporcionar el compuesto 9i. El átomo de anillo de nitrógeno del compuesto 9i es entonces sucesivamente  $R^1$  y luego  $R^4$  se sustituye usando los reactivos y las condiciones descritas anteriormente, para proporcionar los compuestos 61b y (I-WWWW), respectivamente.

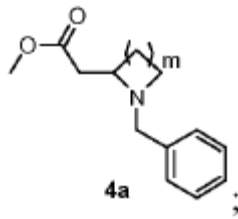
## Esquema 27



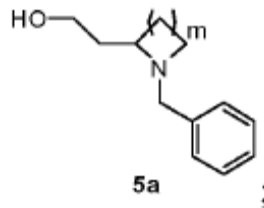
- El esquema 27 proporciona una ruta alternativa al compuesto (I-Z), en la que R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, A, m, p, q, y X se definen en este documento, a través del compuesto 40a. El compuesto 37a se puede preparar como se describe en Tetrahedron, 2007, 63: 3000-3005 y luego se oxida para formar el compuesto 38a. La oxidación se puede realizar usando un agente de oxidación tal como hipoclorito de sodio y catalizador de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il) oxadinilo (TEMPO). El compuesto 40a se prepara luego mediante la adición del compuesto 38a a una solución del compuesto 7c y Na(OAc)<sub>3</sub>BH. Los inventores encontraron que este orden de adición permitió la producción del compuesto 40a en un exceso enantiomérico elevado (ee). El compuesto 40a se desprotege luego por reducción del grupo BOC usando agentes reductores estándar para formar la diamina 41c. En una realización, el grupo BOC se reduce a un grupo metilo usando hidruro de litio y aluminio. El átomo de nitrógeno del compuesto 41c está entonces R<sup>1</sup>-sustituido como se discutió anteriormente para otras sustituciones R<sup>1</sup>/R<sup>4</sup> para proporcionar un compuesto de fórmula (I-Z). En una realización, la alquilación se realiza usando un haluro de alquilo tal como bromuro de metilo o yoduro de metilo en un solvente tal como dicloroetano o metil t-butil éter. Esta ruta también se puede usar para preparar el enantiómero (S) del compuesto (I-Z).
- En una realización, se proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula (I), en el que A es fenilo, e incluye (i) conversión de



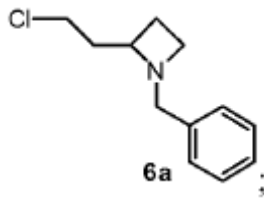
(ii) conversión del compuesto 2a en



(iii) reducción del compuesto 4a a

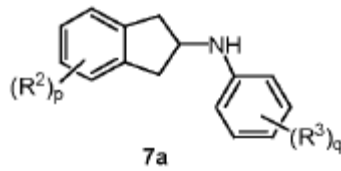


(iv) cloración del compuesto 5a para formar

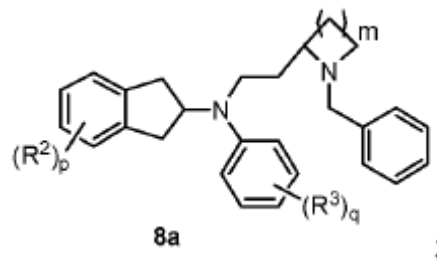


5

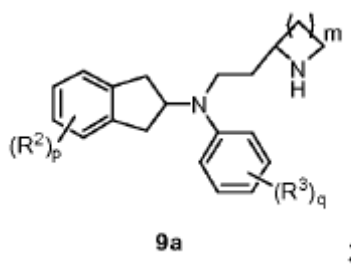
(v) acoplamiento del compuesto 6a con



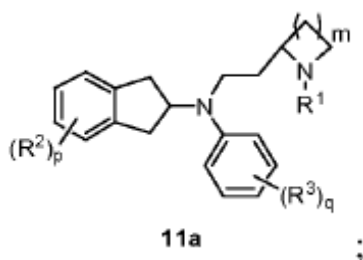
para formar



10 (vi) eliminación del grupo bencilo del compuesto 8a mediante hidrogenación para formar

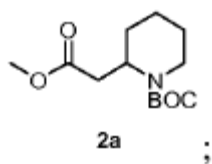
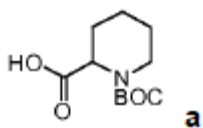


(vii) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 9a para formar

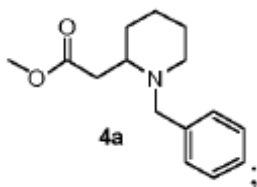


y (viii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 11a.

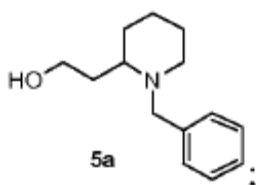
- 5 En otra realización, se proporciona un método de preparación del compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) conversión de



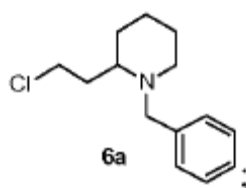
(ii) conversión del compuesto 2a en



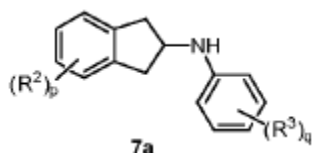
- 10 (iii) reducción del compuesto 4a a



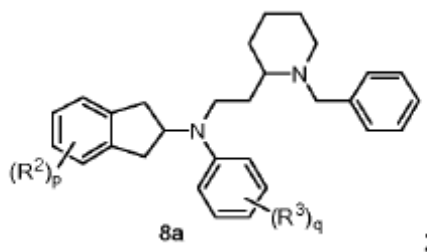
(iv) cloración del compuesto 5a para formar



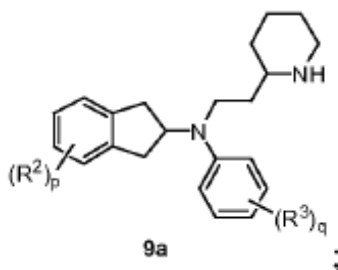
(v) acoplamiento del compuesto 6a con



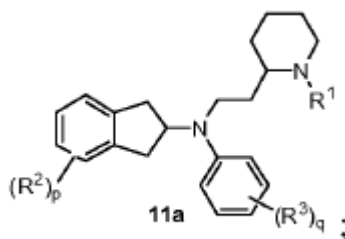
5 para formar



(vi) eliminación del grupo bencilo del compuesto 8a mediante hidrogenación para formar



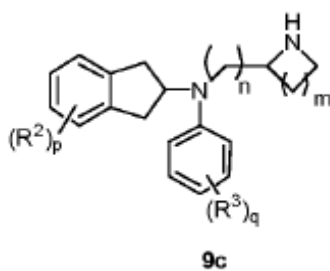
(vii) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 9a para formar



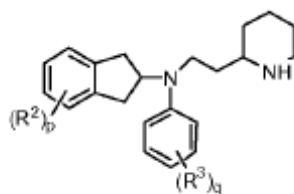
10

y (viii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 11a.

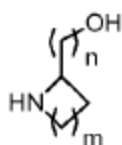
En una realización adicional, un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo y el método incluye R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituye.



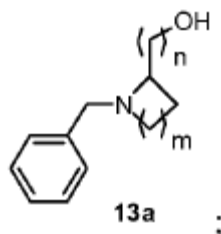
En un aspecto, el compuesto 9c es



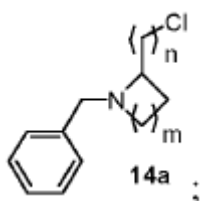
5 En una otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) protección del átomo de nitrógeno de



para formar

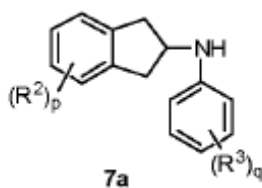


(ii) cloración del compuesto 13a para formar

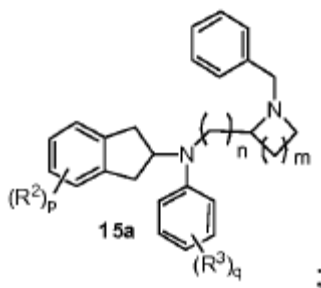


10

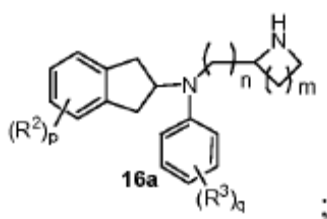
(iii) acoplamiento del compuesto 14a con



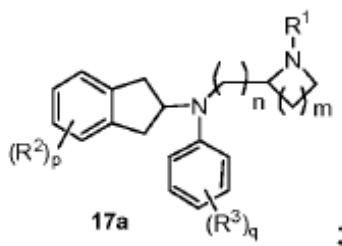
para formar



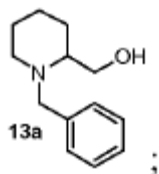
(iv) desprotección del compuesto 15a para formar



5 (v) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 16a para formar

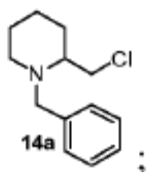


y (vi) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 17a. En otra realización más, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) protección del átomo de nitrógeno de piperidina-2-metanol para formar

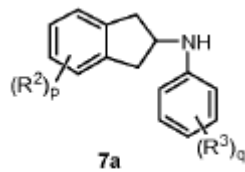


10

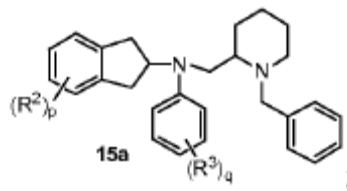
(ii) cloración del compuesto 13a para formar



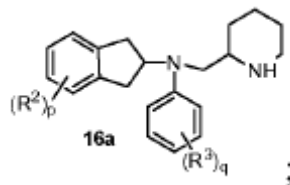
(iii) acoplamiento del compuesto 14a con



para formar

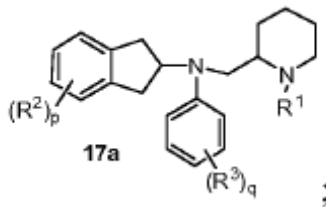


(iv) desprotección del compuesto 15a para formar



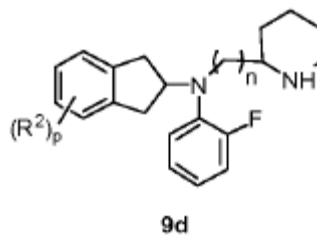
5

(v) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 16a para formar

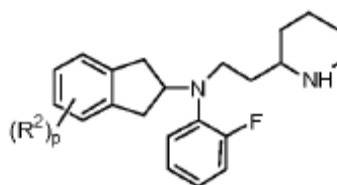


y (vi) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 17a.

10 En aún otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, R<sup>3</sup> es 2- F, m es 2, y q es 1, e incluye R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituye.

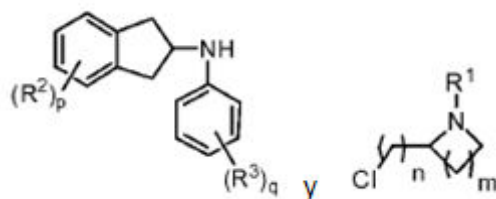


En un aspecto, el compuesto 9d es

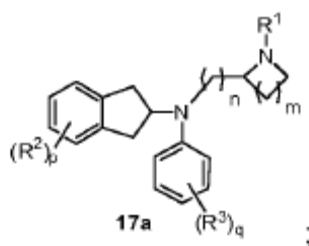




En aún otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) acoplamiento

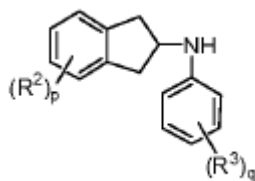


5 para formar



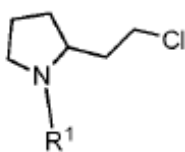
y (ii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 17a.

En aun otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) acoplamiento

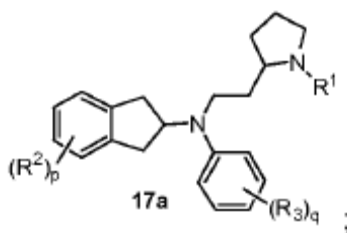


10

y

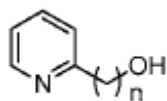


para formar

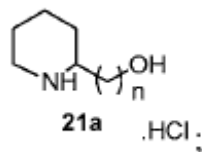


15 y (ii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 17a.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que m es 3 e incluye (i) reducción

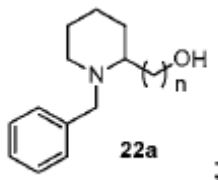


usando un ácido para formar

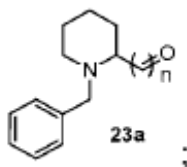


5

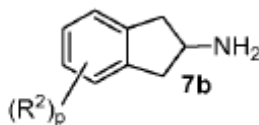
ii) protección del compuesto 21a con un grupo bencilo para proporcionar



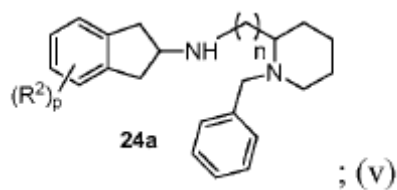
(iii) oxidación del compuesto 22a para proporcionar



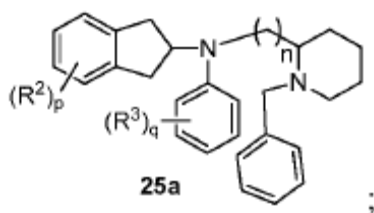
10 (iv) acoplamiento del compuesto 23a con



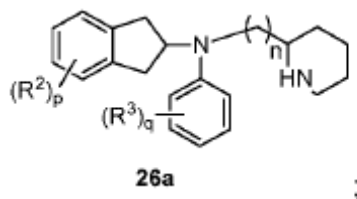
para proporcionar



sustituyendo el átomo de nitrógeno del compuesto 24a con un grupo fenilo sustituido con R<sup>3</sup> para formar

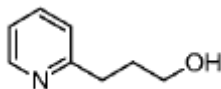


(vi) desprotección del compuesto 25a para proporcionar

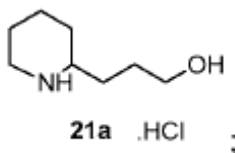


y (v) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 26a.

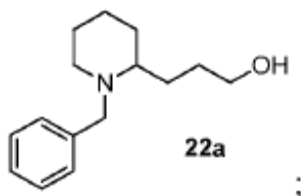
- 5 En aún otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que m es 3 e incluye (i) reducir



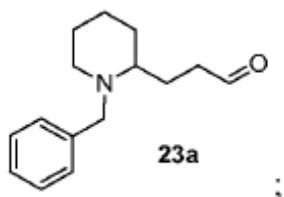
usando un ácido para formar



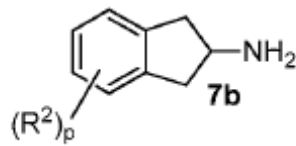
- 10 (ii) protección del compuesto 21a con un grupo bencilo para proporcionar



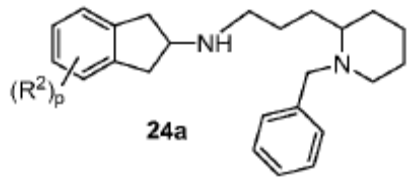
(iii) oxidación del compuesto 22a para proporcionar



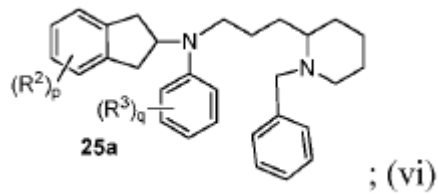
(iv) acoplamiento del compuesto 23a con



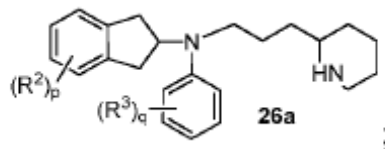
para proporcionar



- 5 (v) que sustituye el átomo de nitrógeno del compuesto 24a con un grupo fenilo sustituido por R<sup>3</sup> para formar

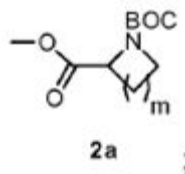
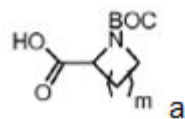


desprotección del compuesto 25a para proporcionar

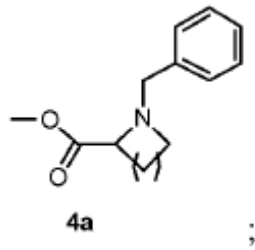


y (v) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 26a.

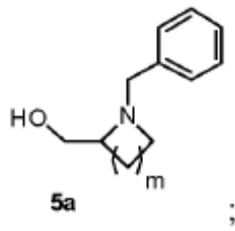
- 10 En otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) conversión de



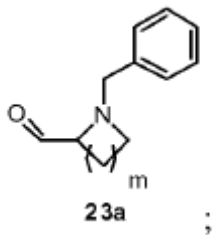
(ii) conversión del compuesto 2a en



(iii) reducción del compuesto 4a a

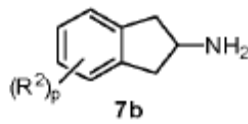


(iv) oxidación del compuesto 5a para proporcionar

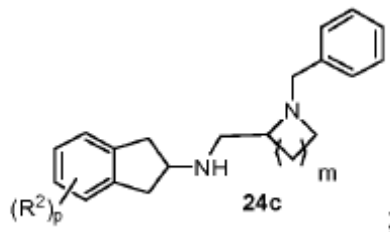


5

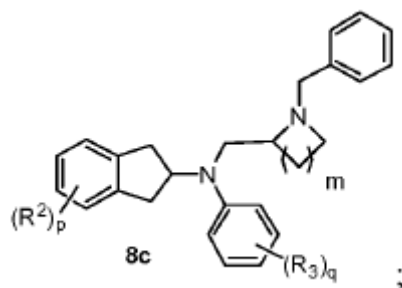
(v) acoplamiento del compuesto 23a con



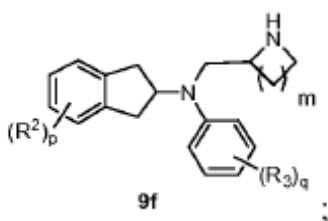
para proporcionar



10 (v) sustituir el átomo de nitrógeno del compuesto 24c por un grupo fenilo sustituido por R<sup>3</sup> para proporcionar

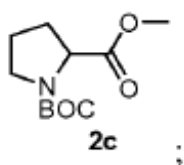
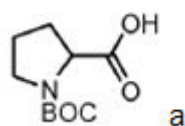


(vi) desprotección del compuesto 8c para formar

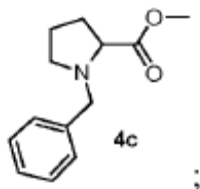


y (vii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el anillo de nitrógeno.

- 5 En aun otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que A es fenilo, e incluye (i) conversión de

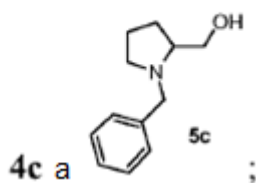


(ii) conversión del compuesto 2c en

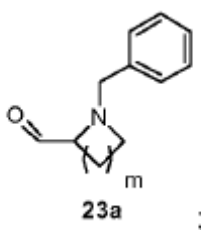


10

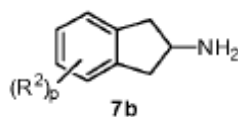
(iii) reducción del compuesto



(iv) oxidación del compuesto 5c para proporcionar

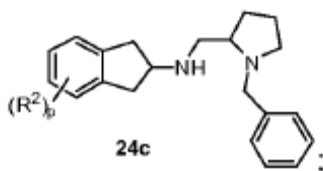


(v) acoplamiento del compuesto 23a con

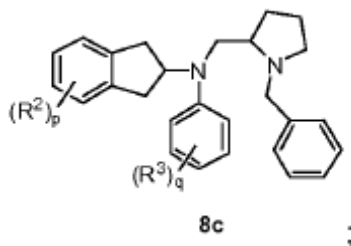


5

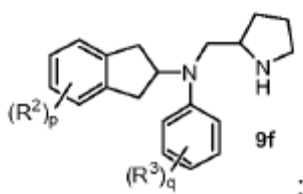
para proporcionar



(v) que sustituye el átomo de nitrógeno del compuesto 24c con un grupo fenilo sustituido por R3 para proporcionar

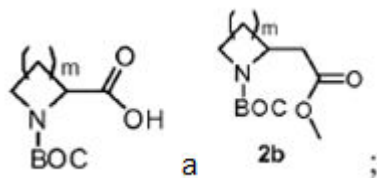


10 (vi) desprotección del compuesto 8c para formar

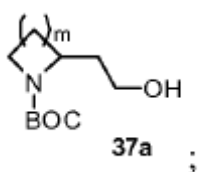


y (vii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituye el anillo del nitrógeno.

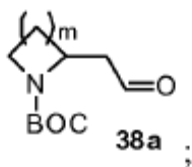
En aun otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, e incluye (i) conversión de



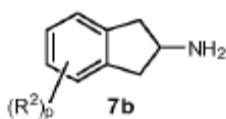
5 (ii) reducción del compuesto 2b a



(iii) oxidación del compuesto 37a a

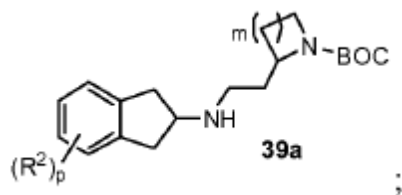


(iv) acoplamiento del acoplamiento del compuesto 38a con

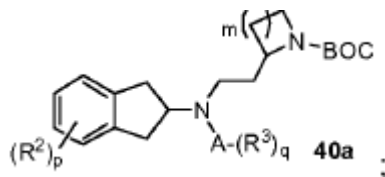


10

a



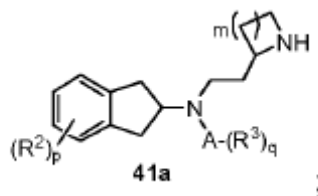
(v) acoplamiento del compuesto 39a con un grupo A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar



15

(vi) desprotección del compuesto 40a para formar

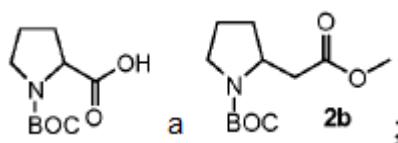




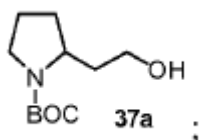
y (vii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a.

En aun una realización adicional, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye (i) conversión de

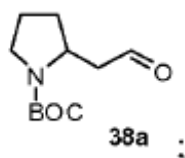
5



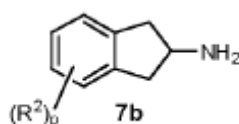
(ii) reducción del compuesto 2b a



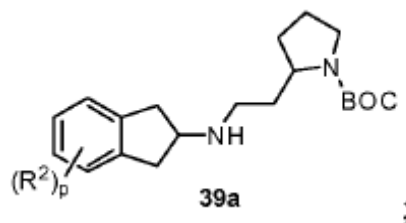
(iii) oxidación del compuesto 37a a



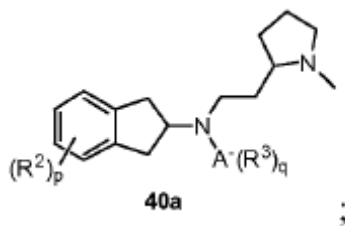
10 (iv) acoplamiento del compuesto de acoplamiento 38a con



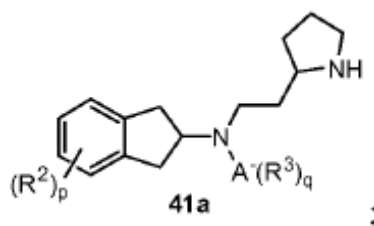
a



(v) acoplamiento del compuesto 39a con un grupo A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar

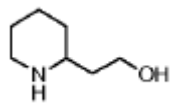


(vi) desprotección del compuesto 40a para formar

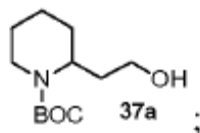


y (vii) R¹ y R⁴ que sustituyen el compuesto 41a.

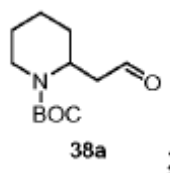
- 5 En otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye (i) protección con BOC



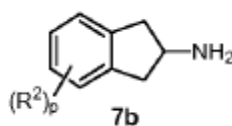
para formar



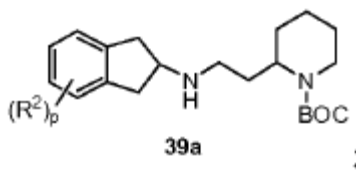
- 10 (ii) oxidación del compuesto 37a para formar



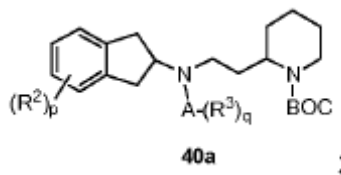
(iii) acoplamiento del compuesto 38a con



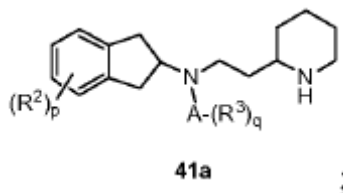
para formar



(iv) sustituyendo el compuesto 39a con A-(R³)<sub>q</sub> para formar



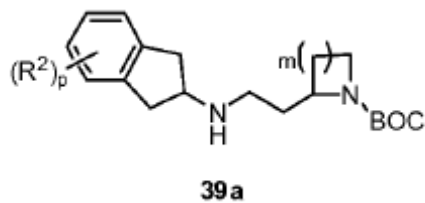
(v) desprotección del compuesto 40a para formar



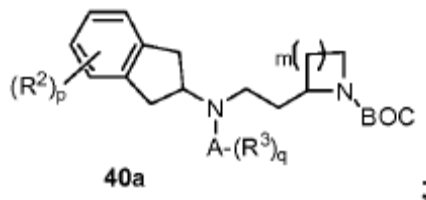
5

y (vi) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a.

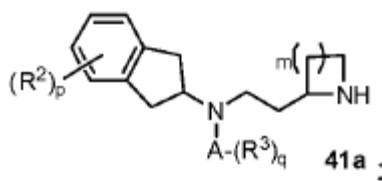
En una otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que n es 2, e incluye (i) sustituir



10 con A-(R³)<sub>q</sub> para formar

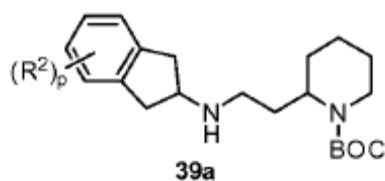


(ii) desprotección del compuesto 40a para formar

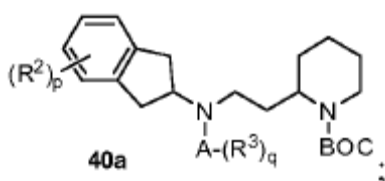


y (iii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a.

En aun otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que n es 2, e incluye (i) sustituir

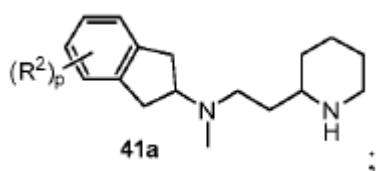


con A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar



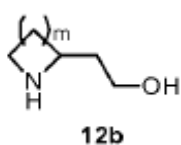
5

(ii) desprotección del compuesto 40a para formar

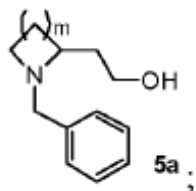


y (iii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a.

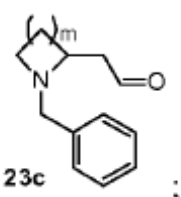
10 En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye (i) la protección de



para formar

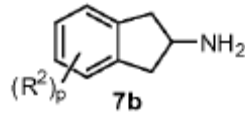


(ii) oxidación del compuesto 5a para formar

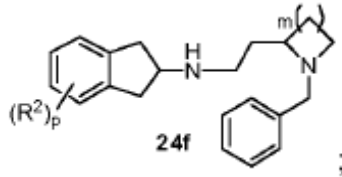


15

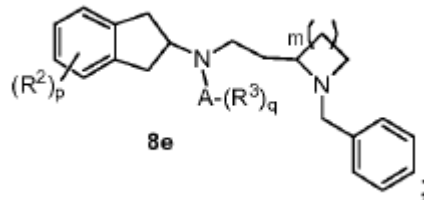
(iii) acoplamiento del compuesto 23a con



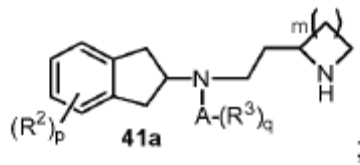
para formar



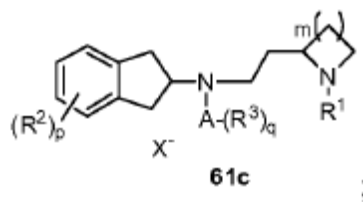
5 (iv) que sustituye el compuesto 24f con A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar



(v) desprotección del compuesto 8e para formar



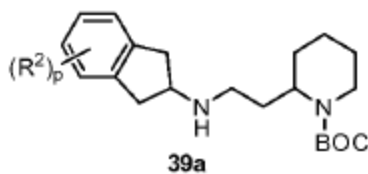
(vi) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 41a para formar



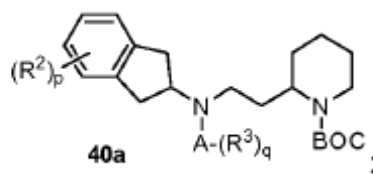
10

y (vii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 61c.

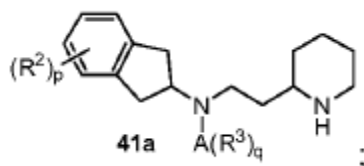
En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en la que n es 2, e incluye (i) que sustituye



con A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar

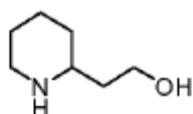


(ii) desprotección del compuesto 40a para formar

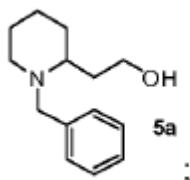


5 y (iii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 41a.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye (i) la protección

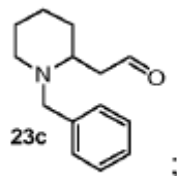


para formar

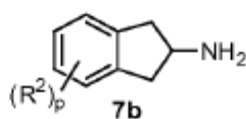


10

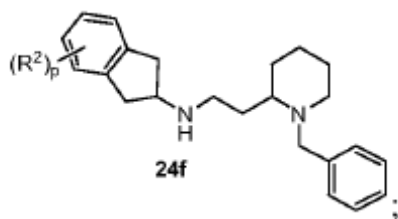
(ii) oxidación del compuesto 5a para formar



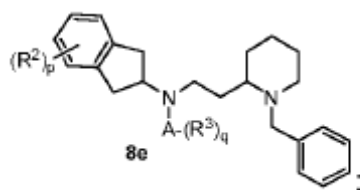
(iii) acoplamiento del compuesto 23a con



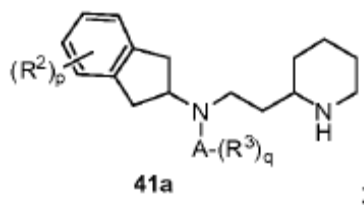
15 para formar



(iv) que sustituye el compuesto 24f con A-(R³)<sub>q</sub> para formar

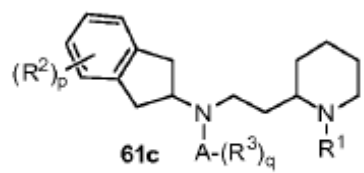


(v) desprotección del compuesto 8e para formar



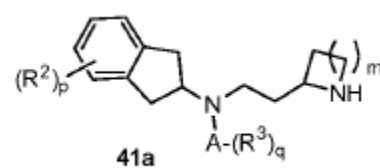
5

(vi) R¹ que sustituye el compuesto 41a para formar



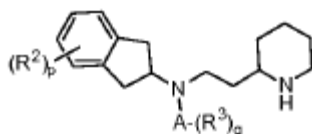
y (vii) R⁴ que sustituye el compuesto 61c.

10 En otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye hacer reaccionar



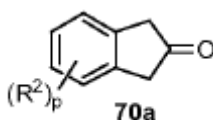
con X''-(CH₂)<sub>r</sub>-Y-(CH₂)<sub>s</sub>-X'', en la que r es 1 a 4; s es 1 a 4; Y as CH₂, O, o S; y X'' es un grupo saliente.

15 En aun otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye hacer reaccionar

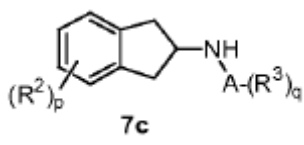


con ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

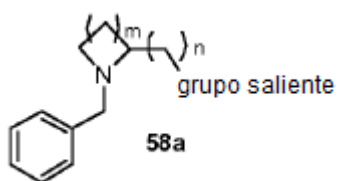
5 En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye (i) hacer reaccionar



con H<sub>2</sub>N-A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar

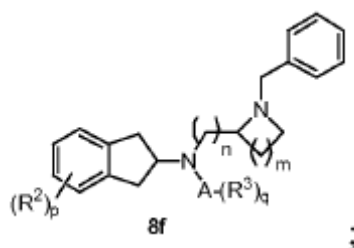


(ii) acoplamiento del compuesto 7c con

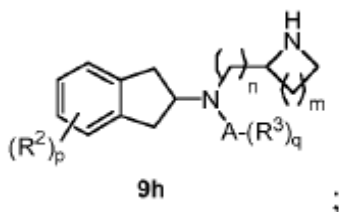


10

para formar

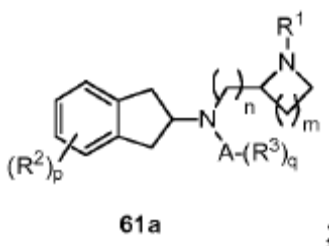


(iii) desprotección del compuesto 8f para formar



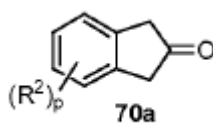
15 (iv) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 9h para formar





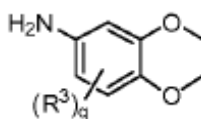
y (v) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 61a.

En otra realización más, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención e incluye (i) hacer reaccionar

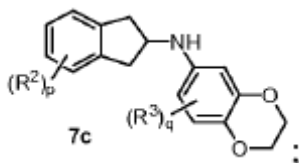


5

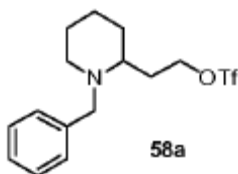
con



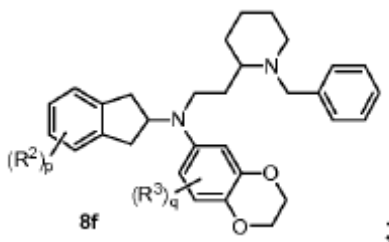
para formar



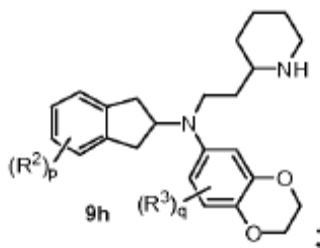
10 (ii) acoplamiento del compuesto 7c con



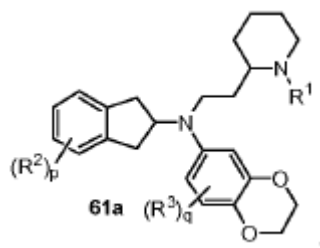
para formar



(iii) desprotección del compuesto 8f para formar

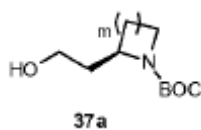


(iv) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 9h para formar

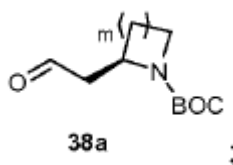


y (v) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 61a.

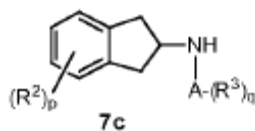
- 5 En una otra realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de la invención, en el que R<sup>4</sup> es CH<sub>3</sub>, e incluye (i) oxidación



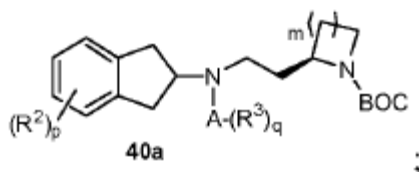
a



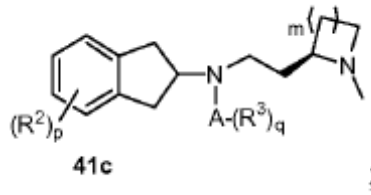
- 10 (ii) acoplamiento del compuesto 38a con



a



(iii) reducción del compuesto 40a a



y (iv) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 41c. En un aspecto, el compuesto 40a se prepara añadiendo el compuesto 38a a una solución que contiene del compuesto 7c y un agente reductor suave. En otro aspecto, el agente reductor suave es Na(OAc)<sub>3</sub>BH. En un aspecto adicional, el % ee del compuesto 40a es al menos aproximadamente 97% ee.

5 Las composiciones/regímenes farmacéuticos de la invención contienen un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) opcionalmente con otros ingredientes farmacéuticamente inertes o inactivos. En una realización, el ingrediente farmacéuticamente inerte o inactivo es uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención también contempla combinar el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) con uno o más agentes terapéuticos, esto es, ingredientes activos, como se describe a continuación. En una realización adicional, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se combina con uno o más ingredientes inertes/inactivos y uno o más agentes terapéuticos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) que es eficaz para tratar el dolor o la picazón en un sujeto. Específicamente, la dosificación del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) para lograr un efecto terapéutico dependerá de factores tales como la formulación, potencia farmacológica del fármaco, edad, peso y sexo del paciente, condición que se trata, gravedad de los síntomas del paciente, compuesto específico de fórmulas (I) y/o (II), vía de administración y patrón de respuesta del paciente. También se contempla que el tratamiento y la dosificación del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se pueden administrar en forma de dosificación unitaria y que un experto en el arte ajustaría la forma de dosificación unitaria según corresponda para reflejar el nivel relativo de actividad. La decisión sobre la dosificación particular que se empleará (y el número de veces que se administrará por día) queda a discreción del médico con experiencia ordinaria, y puede variarse mediante la valoración de la dosis a las circunstancias particulares para producir el deseado efecto terapéutico.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es aproximadamente de 0.0001% a aproximadamente 25% p/p. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es menos que aproximadamente 20% p/p, aproximadamente 15% p/p, aproximadamente 10% p/p, aproximadamente 5% p/p, o aproximadamente 1% p/p. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es aproximadamente 0.0001% a aproximadamente 10% p/p. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz es aproximadamente 0.005 a aproximadamente 5% p/p. En aun otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5% p/p. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es aproximadamente 0.01% p/p, aproximadamente 0.05% p/p, aproximadamente 0.1 % p/p, aproximadamente 0.2 % p/p, aproximadamente 0.3% p/p, aproximadamente 0.4% p/p, aproximadamente 0.5% p/p, aproximadamente 0.6% p/p, aproximadamente 0.7% p/p, aproximadamente 0.8 % p/p, aproximadamente 0.8% p/p, aproximadamente 0.9% p/p, aproximadamente 1% p/p, aproximadamente 2% p/p, aproximadamente 3% p/p, aproximadamente 4% p/p, o aproximadamente 5% p/p.

Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden proporcionarse en un horario regular, esto es, diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente o en un programa irregular con diferentes días, semanas, meses, de administración, etc. Alternativamente, la cantidad terapéuticamente eficaz para ser administrado puede variar. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz para la primera dosis es mayor que la cantidad terapéuticamente eficaz para una o más de las dosis posteriores. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz para la primera dosis es menos que la cantidad terapéuticamente eficaz para una o más de las dosis posteriores. Las dosis equivalentes se pueden administrar durante diferentes períodos de tiempo, incluyendo, pero no limitando a, aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada 2 semanas, aproximadamente cada 3 semanas, aproximadamente cada mes, aproximadamente cada 2 meses, aproximadamente cada 3 meses y aproximadamente cada 6 meses. El número y la frecuencia de las dosis correspondientes a un curso completo de terapia se determinarán según el criterio de un profesional de la salud. Las cantidades terapéuticamente eficaces descritas en este documento se refieren a las cantidades totales administradas durante un período de tiempo dado; esto es, si se administra más de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), las cantidades terapéuticamente eficaces corresponden a la cantidad total administrada.

El compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar por cualquier ruta, teniendo en cuenta la afección específica para la que se ha seleccionado. Los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) se pueden administrar por vía oral, mediante inyección, inhalación (incluyendo por vía oral, intranasal e intratraqueal), ocular, transdérmica (mediante formulaciones de difusión pasiva simples o mediante administración facilitada usando, por ejemplo, iontoforesis, microporación con microagujas, ablación por radiofrecuencia o similares), por vía intravascular, subcutánea, intramuscular, sublingual, intracaneal, epidural, intratecal, rectal, intravesical y vaginal, entre otros. A ser posible, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar por inyección, por vía transdérmica o tópica. En una realización, la cantidad del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) es de aproximadamente 0.05% p/p a aproximadamente 10% p/p de la preparación dependiendo de la ruta de administración. Cuando es para uso ocular, la cantidad del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) puede ser de aproximadamente 0.05% p/p a aproximadamente 2.5% p/p.

Cuando se usa para anestesia dérmica, la cantidad del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) es de aproximadamente 0.1 % p/p a aproximadamente 10% p/p. Cuando se usa para administración no ocular (por ejemplo, oral, nasal, rectal, uretral, vaginal) la cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o (II) es de aproximadamente 0.5 % p/p a aproximadamente 5% p/p. Cuando se usa como en una inyección, la cantidad del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) es aproximadamente 0.25 % p/p a aproximadamente 3% p/p para inyecciones. Cuando se usa para infusiones (por ejemplo, para anestesia epidural, espinal o regional), la cantidad del compuesto de fórmulas (I) y/o (II) es de aproximadamente 0.1% p/p a aproximadamente 3% p/p.

En una realización, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar por vía tópica al ojo, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o ungüentos. Los ejemplos de portadores oftálmicamente compatibles que se pueden usar incluyen, sin limitación, una solución acuosa, tal como una solución salina, una solución oleosa o ungüentos que contienen conservantes, surfactantes, soluciones reguladoras y reguladores de viscosidad compatibles oftálmicamente. Estas composiciones también pueden contener agentes estabilizantes, agentes antibacterianos, y se pueden fabricar en diferentes unidades de dosificación, apropiadas para administración ocular. También se pueden usar insertos de fármacos, ya sean solubles o insolubles.

En otra realización, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar por inyección. Las soluciones para inyección o infusión se pueden preparar como soluciones acuosas. A ser posible, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) está presente en una concentración de aproximadamente 0.1% p/p a aproximadamente 3% p/p. Estas soluciones también pueden contener agentes estabilizantes, agentes antibacterianos, soluciones reguladoras y se pueden fabricar en diferentes ampollas o botellas unitarios de dosificación.

En una realización adicional, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar por vía rectal. Las unidades de dosificación para administración rectal se pueden preparar en forma de ungüentos o supositorios, que contienen el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) en una mezcla con una base de grasa neutra, o se pueden preparar en forma de cápsulas rectales de gelatina que contienen el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) en una mezcla con, por ejemplo, un

aceite vegetal o aceite de parafina. Ungüentos, supositorios o cremas que contienen al menos un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) son útiles para el tratamiento de hemorroides.

5 En aun otra realización, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar por vía transdérmica. Se conocen una variedad de sistemas de administración transdérmica. Para uso en estos sistemas, un compuesto de fórmula (I) y/o (II) se puede mezclar con una variedad de excipientes que pueden incluir, por ejemplo, ajustadores de pH, conservantes y/o potenciadores de la penetración para formar una solución, ungüento, crema, loción o gel. Dicha composición puede formar un constituyente de un sistema de administración transdérmica ("parche", etc.).

10 Se puede seleccionar un sistema de administración transdérmica que permita o asista a un compuesto de la invención al pasar a través de la capa dérmica y al área objetivo, tal como tejidos musculares o un espacio perineural. Dichos sistemas pueden incluir formulaciones con potenciadores de penetración en la piel. Los ejemplos de potenciadores de penetración en la piel incluyen potenciadores físicos (ultrasonidos, iontoforesis, electroporación, magnetocresis, microagujas), vesículas, sistemas particulados (liposomas, niosomas, transferomas, microemulsiones, nanopartículas de lípidos sólidos) y potenciadores químicos (sulfóxidos, azonas, glicoles, alcanoles, terpenos, etc.). Ejemplos adicionales de potenciadores químicos incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, isopropanol, etanol, ácido oleico, N-metilpirrolidona, que aumentan la permeabilidad de la piel a los compuestos, y permiten que los compuestos penetren a través de la piel a tejidos más profundos. Para ejemplos adicionales de potenciadores químicos véase, Sagie & Kohane, "Prolonged Sensory-Selective Nerve Blockade", PNAS, 2010(8): 3740-3745, 2010.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) pueden formularse limpias o con uno o más portadores farmacéuticos para administración. La cantidad del (los) portador (s) farmacéutico (s) está (n) determinada (s) por la solubilidad y naturaleza química del compuesto de fórmulas (I) y/o (II), la ruta de administración elegida y la práctica farmacológica estándar. El (los) portador (s) farmacéutico (s) puede (n) ser sólido (s) o líquido (s) y puede (n) incorporar portadores tanto sólidos como líquidos. Se conoce una variedad de portadores líquidos apropiados y los puede seleccionar fácilmente un experto en el arte. Tales portadores pueden incluir, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), solución salina, solución salina regulada, ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina (HP $\beta$ DC), n-dodecil- $\beta$ D-maltosida (DDM) y mezclas de los mismos. De forma similar, los expertos en el arte conocen una variedad de portadores y excipientes sólidos.

Los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) también se pueden administrar junto con otros estabilizadores de membrana (anestésicos locales), por ejemplo para formar mezclas eutécticas.

30 Aunque el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar solo, también se puede administrar en presencia de uno o más portadores farmacéuticos que son fisiológicamente compatibles. Los portadores pueden estar en forma seca o líquida y deben ser farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas líquidas son por lo general soluciones o suspensiones estériles. Cuando se utilizan portadores líquidos para administración parenteral, son a ser posible líquidos estériles. Los portadores líquidos se utilizan por lo general en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. En una realización, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se disuelve en un portador líquido. En otra realización, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se suspende en un portador líquido. Un experto en el arte de las formulaciones podría seleccionar un portador líquido apropiado, dependiendo de la ruta de administración. El compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede formular alternativamente en un portador sólido. En una realización, la composición puede compactarse en una forma de dosis unitaria, esto es, comprimido o comprimido oblongo. En otra realización, la composición se puede añadir a una forma de dosis unitaria, esto es, una cápsula. En una realización adicional, la composición se puede formular para administración en forma de polvo. El portador sólido puede realizar una variedad de funciones, esto es, puede realizar las funciones de dos o más de los excipientes descritos a continuación. Por ejemplo, un portador sólido también puede actuar como un agente aromatizante, lubricante, solubilizante, agente de suspensión, carga, deslizante, auxiliar de compresión, aglutinante, disgregante o material de encapsulación.

45 La composición también se puede subdividir para contener cantidades apropiadas del compuesto de fórmulas (I) y/o (II). Por ejemplo, la dosificación unitaria puede ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas o bolsitas que contienen líquidos.

50 Los ejemplos de excipientes que se pueden combinar con uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II) incluyen, sin limitación, adyuvantes, antioxidantes, aglutinantes, soluciones reguladoras, recubrimientos, agentes colorantes, adyuvantes de compresión, diluyentes, disgregantes, emulsionantes (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno), emolientes, materiales de encapsulación, rellenos, agentes aromatizantes, deslizantes, agentes de granulación, lubricantes, quelantes de metales, reguladores osmóticos, reguladores de pH (por ejemplo, hidróxido de sodio), conservantes, solubilizantes, sorbentes, agentes estabilizantes, edulcorantes (tales como sacarina), surfactantes, agentes de suspensión, jarabes, agentes espesantes (por ejemplo, carboxipolimetileno o hidroxipropilmetilcelulosa), potenciadores de la penetración (por ejemplo, hidroxipolietoxidodecano, DMSO, DMAC, DDM, etc.) o reguladores de la viscosidad (tales como polímeros para aumentar la viscosidad). Véase, por ejemplo, los excipientes descritos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 5th Edition, Eds.: Rowe, Sheskey, and Owen, APhA Publications (Washington, DC), December 14, 2005.

En una realización, las composiciones se pueden utilizar como inhalantes. Para esta vía de administración, las composiciones se pueden preparar como dosis unitarias fluidas usando un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) y un portador para administración mediante una bomba atomizadora o mediante polvo seco para insuflación.

5 En otra realización, las composiciones se pueden utilizar como aerosoles, esto es, por vía oral o intranasal. Para esta vía de administración, las composiciones se formulan para uso en un recipiente de aerosol presurizado junto con un propelente gaseoso o licuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, dióxido de carbono, nitrógeno, propano y similares. También se proporciona la entrega de una dosis medida en una o más actuaciones.

10 En otra realización, las composiciones se pueden administrar mediante un dispositivo de administración de liberación modificada. La "liberación modificada" como se usa en este documento se refiere a la administración de un compuesto de fórmula (I) y/o (II) que se controla, por ejemplo durante un período de al menos aproximadamente 8 horas (por ejemplo, administración prolongada) a al menos aproximadamente 12 horas (por ejemplo, administración sostenida). Tales dispositivos también pueden permitir la liberación inmediata (por ejemplo, niveles terapéuticos logrados en menos de aproximadamente 1 hora, o en menos de aproximadamente 2 horas). Los expertos en el arte conocen dispositivos de administración de liberación modificada apropiados. Para uso en tales dispositivos de administración de liberación modificada, el compuesto de fórmula (I) y/o (II) se formula como se describe en este documento.

20 En otra realización más, las composiciones se pueden administrar transdérmicamente, esto es, mediante el uso de un parche de elución de fármacos. En una realización, el parche es un parche transdérmico "iontoforético" en el que uno o más medicamentos se administran usando una corriente eléctrica simple o más sofisticada (por ejemplo, controlada por microprocesador) usando, por ejemplo, una batería de a bordo. En otra realización más, el parche es un parche transdérmico "microaguja" que contiene de microagujas recubiertas o que contienen (en forma soluble o no soluble) una composición farmacéutica de la invención. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos números 7,798,987 y 7,537,795. Las microagujas pueden ser ellas mismas disolubles o no disolubles; véase, por ejemplo, la tecnología de "microagujas" descrita en Sullivan et al., "Dissolving Polymer Microneedle Patches for Influenza Vaccination", Nature Medicine, 16:915-920 (July 18, 2010 online publication) y Lee et al., "Dissolving Microneedle Patch for Transdermal Delivery of Human Growth Hormone", Small, January 4, 2011 publicación en línea. Otros sistemas de administración transdérmica apropiados incluyen los sistemas de ablación por radiofrecuencia descritos en Sintov et al., "Radiofrequency-Driven Skin Microchanneling as a New Way for Electrically Assisted Transdermal Delivery of Hydrophilic Drugs", Controlled Release 89: 311-320 (2003), y la Patente de Estados Unidos No. 7,558,625.

30 Ejemplos adicionales de parches transdérmicos útiles para la administración de los compuestos de fórmula (I) y/o (II) incluyen los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,411,738 y 5,827,528 y Prausnitz and Langer, "Transdermal drug delivery", Nature Biotechnology, 26(11):1261-1268, November 2006. A ser posible, se aplica un parche a través de un adhesivo apropiado sobre la piel, donde permanece en su lugar durante al menos una hora. En una realización, el parche permanece en su lugar durante aproximadamente 1 hora y se reemplaza semanalmente, para un total de aproximadamente 2 o aproximadamente 3 horas de tiempo de uso. En otra realización, el parche permanece en su lugar durante aproximadamente 2 horas. En una realización adicional, el parche permanece en su lugar durante aproximadamente 3 horas. En otra realización más, el parche permanece en su lugar durante aproximadamente 4 horas. En aun otra realización, el parche permanece en su lugar durante periodos de tiempo más largos o más cortos.

40 También se contempla la administración de los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) con otros medicamentos o agentes terapéuticos. En una realización, los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) se combinan con otros medicamentos o agentes terapéuticos en una única composición. Sin embargo, la presente invención no está tan limitada. En otras realizaciones, los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) se pueden administrar en una o más formulaciones separadas de otros compuestos de fórmulas (I) y/o (II) u otros medicamentos o agentes terapéuticos como se describe a continuación.

45 En una realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar el dolor o la picazón cuando se combina un activador del receptor TRPV1. El término "activador del receptor TRPV1" como se usa en este documento se refiere a cualquier agente o estímulo que activa los receptores TRPV1 en nociceptores y permite la entrada de al menos un inhibidor de los canales de iones controlados por voltaje (por ejemplo, sodio o calcio). En una realización, el activador del receptor TRPV1 incluye, pero no se limita a, capsaicina, dihidrocapsaicina y nordihidrocapsaicina, lidocaína, articaína, procaína, tetracaína, mepivicaína, bupivacaína, eugenol, alcanfor, clotrimazol, arvanil (N-araquidonoilvanillamina), anandamida, 2-aminoethoxidifenilborato (2APB), AM404, resiniferatoxina, forbol 12-fenilacetato 13-acetato 20-homovanillato (PPAHV), olvanil (NE 19550), OLDA (N-oleoildopamina), N-araquidonoildopamina (NADA), 6'-yodoresiniferatoxina (6'-IRTX), CI 8 N-aciletanolaminas, derivados de lipoxigenasa (tal como ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico), péptidos inhibidores de nudo de cisteína (ICK) (vanillotoxinas), piperina, MSK1 95 ((N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propilo]-2-[4-(2-aminoetoxi)-3-metoxifenil]acetamida), JYL79 (N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propilo]-N'-(4-hidroxi-3-metoxibencil)tiourea), hidroxi- $\alpha$ -sanshool, 2-aminoetoxidifenil borato, 55 10-shogaol, oleilgingerol, oleilshogaol, SU200 (N-(4-tert-butilbencil)-N'-(4-hidroxi-3-metoxibencil)tiourea) nonivamida, y acil amidas grasas de tetrahidroisoquinolinas. En otra realización, el activador del receptor TRPV1 es lidocaína, aprindina, benzocaína, butacaína, cocaína, dibucaína, encainida, mexiletina, oxetacaína (oxetazaína), prilocaína, proparacaína, procainamida, n-acetilprocainamida, cloroprocaína (nesacaína, nescacaína), diclonina, etidocaína, levobupivacaína, ropivacaína, ciclometiacaína, dimetocaína (larocaína), propoxicaína, trimecaína y simpocaína. En una 60 realización adicional, el activador del receptor TRPV1 es lidocaína. En otra realización, el activador de TRPV1 puede ser

un detergente o un surfactante, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en productos de higiene usados comúnmente tales como jabones y champús (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Véase, Lilja et al. "Surfactant-Induced TRPV1 activity-A Novel Mechanism for Eye Irritation?" *Technological Sciences*, 99(1):174-180, 2007. En otra realización, el activador del receptor TRPV1 es calor o inflamación.

5 Cuando se utiliza como se describe en este documento, el activador del receptor TRPV1 puede utilizarse en cantidades mayores o menores que el compuesto de fórmula (I) o (II), o una combinación de los mismos. En una realización, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es al menos aproximadamente 0.5: 1. En una realización adicional, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es al menos aproximadamente 1: 1. En otra  
10 realización más, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es 25: 1 o inferior. En otra realización, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es de aproximadamente 0.5: 1 a aproximadamente 25: 1. En aún otra realización, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es menos que aproximadamente 1: 1. En una realización  
15 adicional, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es al menos aproximadamente 2: 1. En otra realización más, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es al menos aproximadamente 3: 1. En aun otra realización, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es al menos aproximadamente 4: 1. En otra realización más, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es aproximadamente 10: 1. En aun otra realización, la proporción del activador del receptor TRPV1 al compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1 a aproximadamente 25 a aproximadamente 1.

25 También se contempla su uso en las combinaciones farmacéuticas y los métodos descritos a continuación son inhibidores de canales iónicos regulados por voltaje. En una realización, los canales iónicos regulados por voltaje son canales iónicos de sodio o calcio. En una realización adicional, el inhibidor del canal de sodio regulado por voltaje incluye, sin limitación, QX-314, N-metil-procaína (QX-222), N-octil-guanidina, 9-aminoacridina y pancuronio. En otra realización, el inhibidor de los canales de calcio regulados por voltaje incluye, pero no se limita a, D-890 (metoxivopamil cuaternario) y CERM 1 1888 (bepiridil cuaternario). En una realización adicional, inhibidores del canal iónico regulados por voltaje tales como riluzol, mexilitina, fenitoína, carbamazepina, procaína, tocainida, prilocaína, diisopiramide,  
30 bencilina, quinidina, bretilio, lifarizina, lamotrigina, flunarizina, articaína, bupivacaína, mepivacaína, fluspirileno, orfenadrina, fenbenzamina, bepridil, pimozida, penfluridol, fluspirileno, propiverina, disopiramide, metadona, tolterodina, sales de tridihexetilo, tripelenamina, mepiramina, bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, carbinoxamina, acetato de levometadilo, gallopamilo, verapamilo, devapamilo, tiapamil, emopamil, diclonina, pramoxina, lamotrigina,  
35 mibefradil, gabapentina, amilorida, diltiazem, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, cocaína, mexiletina, propafenona, quinidina, oxethazaína, articaína, riluzol, bencilina, lifarizina y estircina se pueden combinar con el compuesto de fórmulas (I) y/o (II).

Los inhibidores permeables a la membrana de los canales iónicos regulados por voltaje también se pueden utilizar en combinación con el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) en las composiciones, combinaciones o métodos descritos en este  
40 documento. En una realización, el inhibidor permeable a la membrana de los canales iónicos regulados por voltaje incluye, pero no se limita a, cocaína, carbamazepina, disopiramide, lamotrigina, procainamida, fenitoína, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, tetracaína, aminobenzoato de etilo, prilocaína, fosfato de disopiramide, acetato de flecainida, mexiletina, propafenona, quinidina gluconato, quinidina poligalacturonato, cloroprocaína, dibucaína, diclonina, mepivacaína, pramoxina, procaína, tetracaína, oxethazaína, propitocaína, levobupivacaína, bupivacaína, lidocaína,  
45 moricizina, tocainida, proparacaína, ropivacaína, sulfato de quinidina, encainida, ropivacaína, etidocaína, moricizina, quinidina, encainida, flecainida, tocainida, fosfenitoína, cloroprocaína, diclonina, L-(-)-1-butil-2',6'-pipecoloxilidida y pramoxina.

Además, uno o más agentes usados por lo general para tratar el dolor, esto es, analgésicos, pueden usarse junto con una combinación de la invención en los métodos, composiciones y kits descritos en este documento. Tales agentes  
50 incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), opioides, antidepresivos tricíclicos, inhibidores del transportador de aminas y anticonvulsivos (tales como gabapentinoides).

El compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede administrar junto con un vasoconstrictor (por ejemplo, epinefrina o vasopresina) cuando se utiliza en soluciones inyectables.

55 El compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede combinar con glucosa o dextrosa cuando se utiliza para infusión o como analgésico regional o antipruriginoso.

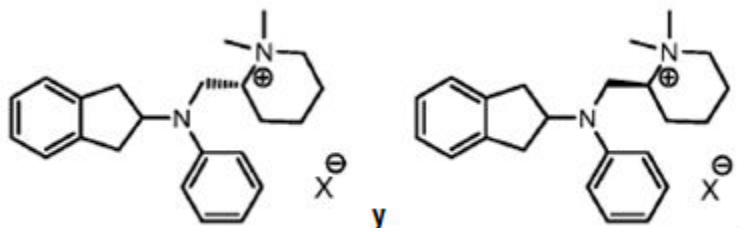
Además, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede combinar con agentes espesantes para formar una gelatina, o también puede contener potenciadores de la penetración, para uso en aplicaciones tópicas o dérmicas tales como procedimientos tópicos urogenitales.

Las pulverizaciones para anestesia tópica de la boca y la orofaringe pueden contener el compuesto de fórmulas (I) y/o (II), sacarina y/o alcohol.

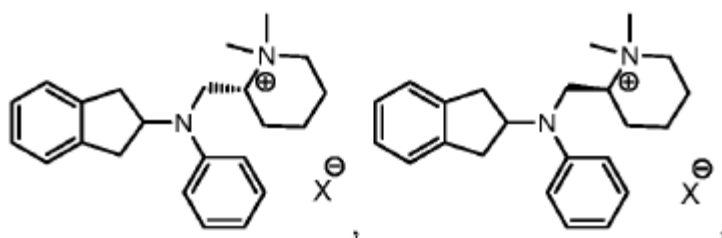
Finalmente, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se puede formular como una pomada para la administración a membranas mucosas accesibles.

- 5 Se pueden usar uno o más agentes adicionales por lo general usados para tratar la picazón junto con una combinación de la invención en los métodos, composiciones y kits descritos en este documento. Tales agentes incluyen esteroides tópicos u orales y antihistamínicos.

En una realización, la combinación comprende los siguientes compuestos:

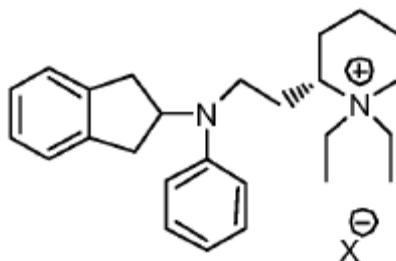


- 10 En otra realización, la combinación comprende los siguientes compuestos:



y lidocaína.

En una realización adicional, la combinación comprende lidocaína y el siguiente compuesto.



- 15 También se proporcionan en este documento regímenes, kits o paquetes de formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) o composiciones descritas en este documento. Los kits se pueden organizar para indicar una única formulación o combinación de formulaciones que deben tomarse en cada momento deseado.

- Adecuadamente, el kit contiene un envase o un recipiente con el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) formulado para la ruta de administración deseada. Adecuadamente, el kit contiene de instrucciones sobre la dosificación y un inserto con respecto al compuesto de fórmulas (I) y/o (II). Opcionalmente, el kit puede contener además instrucciones para controlar niveles locales o circulantes de producto y materiales para realizar tales ensayos que incluyen, por ejemplo, reactivos, placas de pocillos, recipientes, marcadores o etiquetas, y similares. Tales kits se empaquetan fácilmente de una manera apropiada para el tratamiento de una indicación deseada. Por ejemplo, el kit también puede contener instrucciones para el uso de un parche, una bomba de pulverización u otro dispositivo de administración. Otros componentes apropiados para incluir en tales kits serán fácilmente evidentes para un experto en el arte, teniendo en cuenta la indicación deseada y la ruta de administración.

Los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) o composiciones descritas en este documento pueden ser una dosis única o para administración discontinua continua o periódica. Para la administración continua, un paquete o kit puede incluir el



- compuesto de fórmulas (I) y/o (II) en cada unidad de dosificación (por ejemplo, solución, loción, comprimido, píldora, parche de elución de fármacos u otra unidad descrita anteriormente o utilizada en administración de fármacos) y, opcionalmente, instrucciones para administrar las dosis a intervalos inferiores a los días, diarios, semanales o mensuales, durante un período de tiempo predeterminado o según lo prescrito. Cuando el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se debe administrar periódicamente de manera discontinua, un paquete o kit puede incluir placebos durante los periodos en que el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) no se administran. Cuando se desean variar las concentraciones de una composición, de los componentes de la composición, o las relaciones relativas de los compuestos de fórmulas (I) y/o (II) o agentes dentro de una composición a lo largo del tiempo, un paquete o kit puede contener una secuencia de unidades de dosificación que proporcionan la variabilidad deseada.
- 5
- 10 Se conocen varios paquetes o kits en la técnica para dispensar agentes farmacéuticos para uso oral periódico. En una realización, el paquete tiene indicadores para cada período. En otra realización, el paquete es un paquete de papel de aluminio o blíster, ampolla etiquetada, vial o botella.
- 15 El medio de envasado de un kit puede orientarse por sí mismo para administración, tal como un inhalante, jeringa, pipeta, cuentagotas u otro aparato similar, a partir del cual la formulación se puede aplicar a un área afectada del cuerpo, tal como los pulmones, inyectados en un sujeto, o incluso aplicados y mezclados con los otros componentes del kit.
- También se pueden proporcionar uno o más componentes de estos kits en formas secas o liofilizadas. Cuando los reactivos o componentes se proporcionan como una forma seca, la reconstitución generalmente es mediante la adición de un solvente apropiado. Se prevé que el solvente también se pueda proporcionar en otro paquete.
- 20 Los kits de la presente invención también incluirán por lo general un medio para contener los viales u otros medios de envasado apropiados en un confinamiento cerrado para venta comercial tal como, por ejemplo, envases de plástico inyectados o moldeados por soplado en los que se retengan los viales deseados. Independientemente del número o tipo de paquetes y como se discutió anteriormente, los kits también pueden incluir, o pueden empaquetarse con un instrumento separado para ayudar con la inyección/administración o la colocación de la composición dentro del cuerpo de un animal. Dicho instrumento puede ser un inhalante, jeringa, pipeta, fórceps, cuchara dosificadora, cuentagotas o cualquier medio de administración médicamente aprobado.
- 25
- 30 En una realización, se proporciona un kit y contiene un compuesto de fórmulas (I) y/o (II). El compuesto de fórmulas (I) y/o (II) puede estar en presencia o ausencia de uno o más de los portadores o excipientes descritos anteriormente. El kit puede contener opcionalmente instrucciones para administrar el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) a un sujeto que tiene dolor o prurito.
- En una realización adicional, se proporciona un kit y contiene un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) en una segunda unidad de dosificación, y uno o más de los portadores o excipientes descritos anteriormente en una tercera unidad de dosificación. El kit puede contener opcionalmente instrucciones para administrar el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) a un sujeto que tiene dolor o prurito.
- 35
- 40 Como se discutió anteriormente, los métodos, composiciones y kits de la invención se pueden usar para tratar el dolor o la picazón que resultan de un número de afecciones. El término "dolor" como se usa en este documento incluye todos los tipos de dolor. En una realización, el dolor puede ser agudo o crónico. En otra realización, el dolor puede ser nociceptivo, disfuncional, idiopático, neuropático, somático, visceral, inflamatorio y/o de procedimiento. Por ejemplo, el dolor puede ser de una migraña, dolor de espalda, dolor de cuello, ginecológico, prelaboral o laboral, dolor ortopédico, dolor posaccidente cerebrovascular, dolor posquirúrgico o de procedimiento, neuralgia posherpética, crisis de células falciformes, cistitis intersticial, dolor urológico (tal como uretritis), dolor dental, dolor de cabeza, dolor de una herida o de un procedimiento médico tal como cirugía (tal como bunionectomía o reemplazo de cadera, rodilla u otra articulación), sutura, tratamiento de una fractura, biopsia, y similares. El dolor también puede ocurrir en pacientes con cáncer, que puede deberse a múltiples causas, tales como inflamación, compresión nerviosa y fuerzas mecánicas resultantes de la distensión tisular como consecuencia de la invasión de un tumor y la metástasis tumoral al hueso u otros tejidos.
- 45
- En una realización, el dolor es dolor neuropático, tal como neuralgia postherpética. En otra realización, el dolor es dolor inflamatorio. En una realización adicional, el dolor es dolor nociceptivo. En aun otra realización, el dolor es dolor por procedimiento. En otra realización más, el dolor es causado por cáncer de esófago, colitis, cistitis, síndrome de intestino irritable, colitis o neuropatía idiopática.
- 50 "Dolor somático" incluye dolor de huesos, articulaciones, músculos, piel o tejido conectivo.
- El "dolor central" incluye el dolor que surge como consecuencia de un traumatismo cerebral, accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal.
- El "dolor visceral" incluye el dolor de los órganos viscerales, tales como el tracto respiratorio o gastrointestinal y el páncreas, el tracto urinario y los órganos reproductores. En una realización, el dolor visceral es el resultado de la implicación tumoral de la cápsula del órgano. En otra realización, el dolor visceral resulta de la obstrucción de la víscera
- 55

hueca. En una realización adicional, el dolor visceral resulta de la inflamación como en la cistitis o la esofagitis por reflujo.

"Dolor idiopático" se refiere a un dolor que no tiene una causa subyacente o se refiere al dolor causado por un estado que permanece sin diagnosticar.

5 El "dolor disfuncional" se refiere al dolor que ocurre en ausencia de un estímulo nocivo, daño tisular o una lesión del sistema nervioso. En una realización, el dolor disfuncional resulta de afecciones reumatológicas tales como artritis y fibromialgia, cefalea tensional, trastornos del intestino irritable y eritmalgia.

10 "Dolor nociceptivo" incluye el dolor causado por estímulos nocivos que amenazan o dañan realmente los tejidos del cuerpo. En una realización, el dolor nociceptivo es el resultado de un corte, hematoma, fractura ósea, lesión por aplastamiento, quemaduras, traumatismo, cirugía, trabajo de parto, esguince, golpe, inyección, procedimiento dental, biopsia de piel u obstrucción. En otra realización, el dolor nociceptivo se localiza en la piel, el sistema musculoesquelético u órganos internos.

15 "Dolor neuropático" es el dolor debido al procesamiento anormal de la entrada sensorial por parte del sistema nervioso periférico o central como consecuencia de una lesión en estos sistemas. En una realización, el dolor neuropático es crónico y no maligno. En una realización, el dolor neuropático se debe a un trauma, cirugía, hernia de un disco intervertebral, lesión de la médula espinal, diabetes, infección por herpes zoster (culebrilla), HIV/SIDA, el cáncer de la última etapa, la amputación (tales como mastectomía), síndrome del túnel carpiano, uso crónico de alcohol, exposición a la radiación y como efecto secundario involuntario de los agentes de tratamiento neurotóxico, tales como ciertos fármacos anti-HIV y quimioterapéuticos. En otra realización, el dolor neuropático se puede describir como "ardor",  
20 "eléctrico", "hormigueo" o "punzante".

La frase "dolor inflamatorio" incluye el dolor que resulta de la inflamación causada por cualquier número de factores. En una realización, el dolor inflamatorio se produce debido al daño o inflamación del tejido. En otra realización, el dolor inflamatorio se debe a una lesión (que incluye lesiones de articulaciones, músculos y tendones), procedimientos quirúrgicos, infección y/o artritis.

25 "Dolor por procedimiento" incluye el dolor que surge de un procedimiento médico. El procedimiento médico puede incluir cualquier tipo de procedimiento médico, dental o quirúrgico. En una realización, el dolor por procedimiento es postoperatorio. En otra realización, el dolor se asocia con una inyección, drenaje de un absceso, cirugía, dermatología, procedimiento dental, procedimiento oftálmico, artroscopia y uso de otros instrumentos médicos, y/o cirugía estética.

Una "migraña" es un dolor de cabeza debido a la activación de fibras sensoriales que inervan las meninges del cerebro.

30 El término "prurito" se refiere a todos los tipos de sensaciones de picazón y comezón que pueden ser localizados o generalizados, y pueden ser agudos, intermitentes o persistentes. El prurito puede ser idiopático, alérgico, metabólico, infeccioso, inducido por fármacos o debido a estados de enfermedad específicos debido a enfermedad hepática o renal, o cáncer. El "Prurito" es picazón severa, pero como se usa en este documento puede incluir "prurito" como se define anteriormente. En una realización, la picazón puede resultar del estrés, la ansiedad, la radiación UV del sol, trastornos  
35 metabólicos y endocrinos (por ejemplo, enfermedad hepática o renal, hipertiroidismo), cáncer, reacciones a fármacos, reacciones a los alimentos, infecciones parasitarias, infecciones fúngicas, reacciones alérgicas, enfermedades de la sangre (por ejemplo, policitemia vera), picaduras de insectos, embarazo, trastornos metabólicos, insuficiencia hepática o renal, eczema, y condiciones dermatológicas tales como dermatitis, eczema, o psoriasis.

40 El término "tratar", "tratamiento", o cualquier variación de los mismos, pretende incluir la terapia utilizada para remediar un problema o afección de salud en un paciente o sujeto. En una realización, el problema o condición de salud puede eliminarse permanentemente o durante un corto período de tiempo. En otra realización, la gravedad del problema o condición de salud, o de uno o más síntomas característicos del problema o condición de salud, puede disminuirse de forma permanente o durante un corto período de tiempo. La eficacia de un tratamiento de dolor o prurito se puede determinar usando cualquier índice de dolor o prurito estándar, como los descritos en este documento, o se puede  
45 determinar en base a la evaluación subjetiva del dolor o prurito del paciente. Un paciente se considera "tratado" si se informa una reducción en el dolor o el prurito, o una reacción reducida a los estímulos que deben causar dolor o prurito.

Para medir la eficacia de cualquiera de los métodos, composiciones o kits descritos en este documento, se puede usar un índice de medición. Los índices que son útiles para la medición del dolor asociado con trastornos musculoesqueléticos, inmunoinflamatorios y neuropáticos incluyen una escala analógica visual (VAS), una escala de Likert, escalas de dolor categóricas, descriptores, el índice de Lequesne, el índice WOMAC y el índice AUSCAN, cada uno de los cuales es bien conocido en la técnica. Tales índices se pueden usar para medir el dolor, el prurito, la función,  
50 la rigidez u otras variables.

Una escala analógica visual (VAS) proporciona una medida de una cantidad unidimensional. Una VAS generalmente utiliza una representación de la distancia, tal como una imagen de una línea con marcas de almohadilla dibujadas a intervalos regulares de distancia, por ejemplo, diez intervalos de 1 cm. Por ejemplo, se le puede pedir a un paciente que  
55

- 5 califique una sensación de dolor o prurito eligiendo la mancha en la línea que mejor se corresponde con la sensación de dolor o prurito, donde un extremo de la línea corresponde a "sin dolor" (puntaje de 0 cm) o "sin prurito" y el otro extremo de la línea corresponde a "dolor insoportable" o "prurito insoportable" (puntuación de 10 cm). Este procedimiento proporciona un enfoque simple y rápido para obtener información cuantitativa sobre cómo el paciente experimenta dolor o prurito. Las escalas de VAS y su uso se describen, por ejemplo, en las y Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,709,406 y 6,432,937.
- 10 Una escala Likert proporciona de manera similar una medida de una cantidad unidimensional. Generalmente, una escala de Likert tiene valores enteros discretos que varían desde un valor bajo (por ejemplo, 0, lo que significa que no hay dolor) hasta un valor alto (por ejemplo, 7, que significa dolor extremo). A un paciente que experimenta dolor se le pide que elija un número entre el valor bajo y el valor alto para representar el grado de dolor experimentado. Las escalas de Likert y su uso se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,623,040 y 6,766,319.
- 15 El índice de Lequesne y el índice de osteoartritis (OA) Western Ontario y McMaster Universities (WOMAC) evalúan el dolor, la función y la rigidez en la rodilla y la cadera de pacientes con OA usando cuestionarios autoadministrados. Tanto el arco de la rodilla como el de la cadera están englobados por el WOMAC, mientras que hay un cuestionario de Lequesne para la rodilla y otro para la cadera. Estos cuestionarios son útiles porque contienen más contenido de información en comparación con la escala VAS o Likert. Tanto el índice WOMAC como los cuestionarios del índice Lequesne se han validado ampliamente en OA, incluso en entornos quirúrgicos (por ejemplo, artroplastia de rodilla y cadera). Sus características métricas no difieren significativamente.
- 20 El índice AUSCAN (artritis de la mano australiano-canadiense) emplea un cuestionario autoreportado del paciente válido, confiable y receptivo. En un caso, este cuestionario contiene de 15 preguntas en tres dimensiones (dolor, 5 preguntas, rigidez, 1 pregunta y función física, 9 preguntas). Un índice AUSCAN puede utilizar, por ejemplo, una escala Likert o VAS.
- 25 Otros índices apropiados que son útiles para la medición del dolor incluyen the Pain Descriptor Scale (PDS), the Verbal Descriptor Scales (VDS), the Numeric Pain Intensity Scale (NPIS), the Neuropathic Pain Scale (NPS), the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), the Present Pain Inventory (PPI), the Geriatric Pain Measure (GPM), the McGill Pain Questionnaire (MPQ), mean pain intensity (Descriptor Differential Scale), numeric pain scale (NPS) global evaluation score (GES) the Short-Form McGill Pain Questionnaire, the Minnesota Multiphasic Personality Inventory, the Pain Profile y Multidimensional Pain Inventory, the Child Health Questionnaire, y the Child Assessment Questionnaire.
- 30 El prurito también se puede medir mediante medidas subjetivas conocidas para los expertos en el arte (VAS, Likert, descriptores y similares). Otro enfoque es medir el rasguño, que es un correlato objetivo del prurito usando un transductor de vibración o medidores sensibles al movimiento.
- 35 En una realización, los métodos de tratamiento descritos en este documento incluyen administrar un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) a un paciente. Agentes adicionales, opcionales, tales como los descritos anteriormente para uso en la combinación, se pueden administrar al paciente antes, al mismo tiempo o después del compuesto de fórmulas (I) y/o (II).
- 40 En otra realización, los métodos descritos en este documento incluyen de este modo la administración de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) y un activador del receptor TRPV1 a un paciente. En una realización, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) se administra al paciente antes del activador del receptor TRPV1. En otra realización, el activador del receptor TRPV1 se administra al paciente antes del compuesto de fórmulas (I) y/o (II). En una realización adicional, el compuesto de fórmulas (I) y/o (II) y el activador del receptor TRPV1 se administran al paciente al mismo tiempo.
- 45 También se contempla por la presente invención la administración de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II) después de que se haya activado el receptor TRPV1. Específicamente, este método se realiza después de que se activa el receptor TRPV1. Tal activación puede resultar de la administración de un compuesto o estímulo activador exógeno, o puede surgir como resultado de la activación endógena inducida por un estado fisiopatológico, tal como inflamación, que activa los receptores TRPV1.
- 50 Una variedad de ensayos in vivo y modelos animales son útiles para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir el dolor a través de la inhibición interna del canal de sodio. Estos modelos pueden implicar o no la apertura (activación) de los canales de TRPV1 mediante la inducción de dolor a través de medios físicos, mecánicos o químicos (por ejemplo, capsaicina). Los ejemplos de modelos apropiados incluyen, por ejemplo, los descritos Khan et al., Anesthesiology, January 2002, 96(1): 109-116; AM Binshtok et al., Anesthesiology, July 2009, 111(1):127-137; CR Reis et al., Anesthesiology, July 2009, 111(1):122-126; P Gerner et al., Anesthesiology, November 2008, 109(5):872-878; y AM Binshtok et al., Nature, October 2007, 449:607-610. Sin embargo, por una variedad de razones que serán fácilmente evidentes para los expertos en el arte, es deseable proporcionar ensayos in vitro que permitan la identificación de compuestos con las propiedades deseadas. En este documento se describen dos de tales ensayos in vitro.
- 55 En una realización, se desarrolló un sistema de ensayo basado en FLIPR® (lector de placas de imágenes fluorométricas) modificado que es capaz de discriminar entre la entrada no específica frente a la entrada mediada por

hTRPV1 de los compuestos de ensayo. Ventajosamente, el sistema de ensayo utiliza la apertura activada por calor de los canales de hTRPV1 seguida de una evaluación del bloqueo del canal de sodio interno. El ensayo permite que un compuesto cargado permanentemente entre selectivamente a través de canales de hTRPV1 abiertos y que la potencia de este compuesto en la inhibición de los canales de sodio desde el lado del citoplasma de la misma célula pueda evaluarse y cuantificarse.

El ensayo FLIPR® modificado utiliza células que expresan hTRPV1 funcionalmente.

Como se usa en este documento, el término "expresar funcionalmente" incluye aquellas células que expresan la proteína TRPV1 humana y que responden a estímulos que abren naturalmente este canal, incluyendo, por ejemplo, medios térmicos (por ejemplo, calor) o químico (por ejemplo, Capsaicina, lidocaína) descritos en este documento. Los ensayos apropiados pueden incluir los ensayos de calcio o potencial de membrana descritos en este documento (véase, por ejemplo, el ejemplo 36). Sin embargo, otros ensayos funcionales son conocidos en la técnica (por ejemplo, electrofisiología de fijación de voltaje tal como la utilizada por Binshtok et al., Nature 449(4) 607-610, 2007)

Se puede seleccionar una célula apropiada para la expresión de TRPV1 en cis o en trans y se puede construir usando técnicas conocidas. En una realización, se selecciona una línea celular de neuroblastoma tal como N1E115 [CRL-2263] o ND7/23 [código de catálogo ECACC: 92090903] para la expresión de la hTRPV1. Sin embargo, se puede seleccionar otra línea celular de neuroblastoma, por ejemplo, tal IMR-32 [CRL-127]; Neuro-2a [CRL-131]; NB41A3 [CRL-147]; B104-1-1 [CRL-1887]; SK-N-AS [CRL-2137]; SKN-F1 [CRL-2142]; SK-N-DZ [CRL-2149]; SH-SY5Y [CRL-2266]; BE(2)-M17 [CRL-2267]; BE(2)-C [CRL-2268]; MC-IXC [CRL-2270]; SK-N-BE(2) (CRL-2271); CHP-212 (CRL-2273); B35 [CRL-2754], que están disponibles en American Type Culture Collection, Manassas, Virginia (EE. UU.). Además se pueden seleccionar otras líneas celulares.

Para una descripción de generación de cómo se producen las células, véase en general, por ejemplo, Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (US) 2001. En una realización, se puede preparar una línea celular estable usando las técnicas en Sambrook et al, usando secuencias codificantes de hTRPV1 de tipo salvaje (wt) o recombinante. Por ejemplo, la preparación de una de tales líneas celulares se describe en detalle en este documento (véase el ejemplo 32). La preparación de otra línea celular se describe en el documento WO 2007/0066068; el método LipofectAMINE® puede emplearse para la transfección de TRPV1 y hTRPV1 en células de riñón embrionario humano (HEK293) según el protocolo del fabricante (Gibco).

Para crear una línea celular que exprese permanentemente, las células HEK transfectadas con wt-TRPV1 se pueden subclonar en medio que contenga geneticina (0.6 mg/mL) (DMEM que contiene 10% de FCS, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina y 250 ng/mL de anfotericina B) y se propagó durante dos semanas para permitir la selección. Para obtener una línea celular única que exprese permanentemente TRPV1, las células transfectadas pueden colocarse en placas de 96 pocillos (1 célula por pocillo) y las colonias cultivadas a partir de células individuales se analizaron posteriormente para determinar la receptividad a capsaicina midiendo los aumentos en el calcio intracelular. Los clones finales seleccionados se toman a través de tres rondas adicionales de clonación de células individuales para asegurar que las líneas celulares se derivan de una sola célula. Las variaciones en esta metodología serán fácilmente evidentes para un experto en el arte. En otra realización, las células se pueden seleccionar a partir de una línea celular estable para expresar la hTRPV1, en trans, por ejemplo, a partir de un vector viral u otro elemento genético apropiado.

En una realización, se selecciona la proteína hTRPV1 que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 [NCBI Número de acceso NM\_080706.3].

```

1  MKKWSSTDLG AAADPLQKDT CPDPLDGDPN SRPPPAKPQL STAKSRTRLF GKGDSEEAFF
61  VDCPHEEGEL DSCPTITVSP VITIQRPGDG PTGARLLSQD SVAASTEKTL RLYDRRSIFE
121 AVAQNNCQDL ESLLLFLQKS KKHLTDNEFK DPETGKTCLL KAMLNLHDGQ NTTIPLLEI
181 ARQTDLSKEL VNASYTDSYY KGQ TALHIAI ERRNMALVTL LVENGADVQA AAHGDFFKKT
241 KGRPGFYFGE LPLSLA ACTN QLGIVKFL LQ NSWQTADISA RDSVGN TVLH ALVEVADNTA
301 DNTK FV TSMY NEILMLGAKL HPTL KLEELT NKKGMTPLAL AAGTGKIGVL AYILQREIQE
361 PECRHLSRKF TEWAYGPVHS SLYDLSCIDT CEKNSVLEVI AYSSSETPNR HDMLLVEPLN
421 RLLQDKWDRF VKRIFYFNFL VYCLYMIIFT MAAYYRPVDG LPPFKMEKTG DYFRVTGEIL
481 SVLGGVYFFF RGIQYFLQRR PSMKTLFVDS YSEMLFFLQS LFMLATVVLY FSHLKEYVAS
541 MVFSLALGWT NMLYYTRGFQ QMGIYAVMIE KMILRDLCRF MFVYIVFLFG FSTAVVTLIE
601 DGKNDSLPSE STSHRWRGPA CRPPDSSYNS LYSTCLELFE FTIGMGDLEF TENYDFKAVF

661 IILLLAYVIL TYILLNMLI ALMGETVNKI AQESKNIWKL QRAITILDTE KSFLKCMRKA
721 FRSGKLLQVG YTPDGKDDYR WCFRVDEVNW TTWNTNVGII NEDPGNCEGV KRTLSFSLRS
781 SRVSGRHWN FALVPLLREA SARDRQSAQP EEVYLRQFSG SLKPEDAEVF KSPAASGEK

```

5 Sin embargo, un experto en el arte puede hacer modificaciones menores a esta secuencia mientras retiene la funcionalidad deseada de la proteína. Alternativamente, se podría seleccionar otra proteína TRPV1 (por ejemplo, de un cobaya, ratón u otra especie) y modificar esa secuencia para usar en la presente invención. Tales modificaciones se pueden realizar por una variedad de razones, que incluyen, por ejemplo, mejorar el rendimiento o la purificación.

10 Para preparar una célula que expresa hTRPV1, se selecciona una construcción que contiene la secuencia de codificación para la secuencia de hTRPV1 identificada anteriormente. En una realización, la secuencia de codificación es cualquier secuencia que codifica la proteína identificada anteriormente. En otra realización, la secuencia de codificación se selecciona de una de las cuatro variantes de transcripción informadas en NCBI para TRPV1 humana (hTRPV1), (NM\_018727.5, NM\_080704.3, NM\_080705.3, y NM\_080706.3). La secuencia de codificación de proteína funcional (ORF-Marco abierto de lectura) para todas las cuatro transcripciones es la misma. En los ejemplos a continuación, la construcción contiene la secuencia de codificación de la proteína funcional solamente. Sin embargo, en otra realización, también se puede usar otra variante, que incluye la variante más larga (variante 3, No. de registro NCBI: NM\_080706.3). En aun otra realización, se selecciona otro ORF u otra secuencia que contenga el ORF. En una 15 realización, la secuencia se clona a partir de una construcción existente tal como se describe en los ejemplos a continuación. En otra realización, se usa una secuencia recombinante.

20 Mientras que es posible el uso de células que están infectadas o transfectadas de manera que expresan hTRPV1 en trans, es deseable el uso de una línea celular que exprese establemente el canal de hTRPV1. Tales líneas celulares pueden ser generadas por un experto en la materia usando la información disponible en este documento y conocida en la técnica.

25 En una realización, para preparar la línea celular, hTRPV1 se amplifica por PCR a partir de ADNc de IMR322 (una línea celular de neuroblastoma). El producto de PCR obtenido que contiene la secuencia de codificación de proteína de hTRPV1 se clona en un vector de producción bajo el control de un promotor fuerte. Como se ilustra a continuación, se usó el promotor de citomegalovirus humano. Sin embargo, también puede usarse otro promotor con fuerte expresión constitutiva en células huésped de mamífero. Opcionalmente, la secuencia se puede verificar por PCR. Las células que se van a transducir (por ejemplo, las células N1E115) se preparan usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen, No. de Catálogo 11668-019), como se describe en este documento. Las células transducidas se pasaron usando métodos convencionales y técnicas de transfección estándar cuando se usaron. Al final de la segunda semana, aparecen colonias estables transfectadas, que luego se expanden y se prueban funcionalmente. El candidato clonal final para el estudio se seleccionó en base a los datos del ensayo funcional. Estos ensayos evalúan la capacidad de la célula para 30 expresar hTRPV1 de una manera funcional, esto es, cuando se pone en contacto con al menos uno de los estímulos a los cuales responde el hTRPV1, se abre el canal de hTRPV1. Por ejemplo, una célula que expresa una hTRPV1 funcional puede responder a la capsaicina, al calor u otros estímulos químicos, mecánicos o físicos característicos de hTRPV1 en su entorno natural. Los ejemplos de ensayos apropiados se describen en el ejemplo 36 a continuación e incluyen los ensayos de calcio y potencial de membrana. Otros ensayos apropiados incluyen enfoques de electrofisiología de fijación de voltaje de una sola célula estándar tales como los utilizados por Binshtok et al., Nature 35 449(4) 607-610, 2007. El ensayo TRPV1 se realiza usando una plataforma de medición de fluorescencia FLIPR®-384

## ES 2 675 510 T3

5 (Molecular Devices, Inc.) que funciona en un modo de ensayo de potencial de membrana, u otro sistema apropiado, que usa células que expresan hTRPV1 como se describe en este documento. Los kits de ensayo de potencial de membrana FLIPR® (azul y rojo) están disponibles en Molecular Devices Corp (Sunnyvale, CA, EE. UU.), que proporciona muchos de los colorantes y materiales utilizados en el siguiente ensayo. Sin embargo, materiales similares pueden obtenerse de otras fuentes según sea necesario o deseado.

10 El ensayo descrito en este documento utilizó un método de activación para el canal TRPV1 que difiere por lo general de lo descrito en la literatura y la técnica (esto es, capsaicina). El uso de capsaicina para abrir el canal de hTRPV1 en las células demostró ser inadecuado ya que erosionaba la ventana de señal a ruido del componente de respuesta de canal de sodio posterior del ensayo en la línea celular hTRPV1-N1E115. Alternativamente, se anticipa que otra línea celular preparada como se describe en este documento podría sustituirse por esta línea celular. Por lo tanto, se debe desarrollar otro método para abrir el canal. Se ha encontrado que el método de activación por calor utilizado en este documento produce un rendimiento robusto y reproducible.

15 El ensayo se realiza fácilmente en placas de ensayo de múltiples pocillos en las que se añaden las células en medio de crecimiento y se incuban en condiciones que permiten la formación de una monocapa confluyente durante un período de horas antes del inicio del ensayo. Se pueden utilizar medios y condiciones de cultivo convencionales. Se preparan placas de ensayo de células duplicadas para cada experimento.

20 El medio agotado de las placas sembradas de células se elimina el día del ensayo y se reemplaza con Colorante Azul de potencial de membrana (Molecular Devices). El colorante se preparó en solución reguladora de ensayo siguiendo las instrucciones del fabricante. La placa cargada con colorante se incubaba a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante aproximadamente 30 minutos para precargar las células con colorante. Opcionalmente, las células pueden cargarse con el colorante simultáneamente con la adición de los compuestos de prueba.

25 Se prepara una solución reguladora de ensayo ilustrativa usando agua desionizada purificada según la tabla 1. Aunque los componentes precisos se pueden variar, la naturaleza iónica de la solución reguladora de ensayo es deseable para uso en el ensayo. El pH se ajusta a 7.4 usando hidróxido de potasio y el volumen se compone con agua Milli-Q (Millipore) hasta 500 mL. A menos que se mencione lo contrario, todas las diluciones se realizaron en solución reguladora de ensayo.

Tabla 1

Sal	Concentración (mM)
NaCl	150
KCl	3.25
CaCl <sub>2</sub> 2 H <sub>2</sub> O	2
MgCl <sub>2</sub> 6 H <sub>2</sub> O	3
HEPES	10
Glucosa	11 (198 mg/100 mL)

30 Los compuestos de ensayo se diluyen en la solución reguladora de ensayo y se añaden a cada pocillo de una "placa de compuesto" específica de 384 pocillos, que sirve como una placa fuente para la adición de compuesto usando la plataforma FLIPR®. La concentración de compuestos en la placa compuesta se ajustó para alcanzar la concentración final deseada cuando se añadió a las células en la "placa celular". Después de completar el período de incubación del colorante, las placas de células cargadas con colorante y las placas fuente del compuesto se insertan en el dispositivo FLIPR® Tetra™ con una caja de puntas FLIPR® 384 (Molecular Devices, Inc.) según las instrucciones del fabricante.

35 Los compuestos se agregan robóticamente a las placas de células cargadas con colorante usando un software integral para el instrumento FLIPR® Tetra™.

40 Inmediatamente después de la adición del compuesto, hTRPV1 se activa, en una de las placas de células duplicadas, por calentamiento. Específicamente, la placa de múltiples pocillos completa que contiene la mezcla de células compuestas se incubaba a 47 °C, durante 10 minutos, después de lo cual se devuelven a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante otros 30 minutos. La activación por calor de hTRPV1 se omitió de la placa de células replicadas que se mantuvo simplemente a temperatura ambiente durante los 40 minutos completos.

Se provoca una respuesta de potencial de membrana en las células cargadas con colorante y compuesto mediante la adición de veratridina que es un "agonista" de los canales de sodio conocido. Como se ilustra en un ejemplo en este

5 documento, una placa agonista que contiene de veratridina (Sigma) se prepara con anticipación y se inserta en dispositivos apropiados tales como, por ejemplo, el dispositivo FLIPR® TETRA® para una "2ª adición" según las instrucciones del fabricante. La concentración de veratridina en la "placa agonista" se ajustó para alcanzar una concentración final de 100 µM cuando se añadió a las células en la placa celular. También se pueden usar concentraciones finales de veratridina mayores o menores de 100 µM, pero la señal medida por el dispositivo FLIPR® Tetra™ u otro dispositivo apropiado puede variar de acuerdo con lo anterior.

10 La exposición de las células en la placa celular a la veratridina induce la apertura de canales de sodio en las células y el flujo de iones resultante produce una despolarización del potencial de membrana que se detecta como una señal de fluorescencia por el dispositivo FLIPR® Tetra™. La actividad de los compuestos de ensayo se determina por su capacidad de atenuar la señal de fluorescencia inducida por veratridina, los compuestos más prometedores son aquellos que muestran una actividad potenciada en la placa de células activadas por calor sobre la placa de células no activadas por calor. Esta actividad diferencial refleja la captación mejorada de compuestos a través de los canales hTRPV1 activados por calor y abiertos, y se basa en el hecho de que el bloqueo del canal de sodio requiere que los compuestos de prueba actúen desde el lado citoplásmico de la membrana celular.

15 Una vez evaluados usando estos ensayos de selección, los compuestos pueden seleccionarse para el estudio en modelos animales. La evaluación rutinaria del efecto analgésico de los compuestos se realizó usando un aparato de prueba de dolor de pellizco de roedor (Bioseb (Francia)). El pellizco de la piel proporciona un estímulo mecánico que puede graduarse y que es particularmente apropiado para evaluar la mecánica aguda (como se describe por AM Binshtok et al., *Anesthesiology*, July 2009, 111(1):127-137). Otro modelo de dolor de roedores por lo general utilizado es el aparato de ensayo plantar Hargreaves (IITC (EE. UU.)) que es particularmente apropiado para evaluar la nocicepción térmica. Otro modelo más utiliza una respuesta refleja del músculo cutáneo del tronco inducido por alfiler-pinchazo (el denominado modelo CTMR) para evaluar la analgesia cutánea después de inyecciones subcutáneas localizadas de un agente anestésico (Khan et al., *Anesthesiology*, Jan 2002, 96(1): 109-116).

20 Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar la presente invención.

#### 25 Ejemplos

A menos que se indique lo contrario, todas las materias primas se compran a proveedores comunes disponibles comercialmente. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se registraron usando trimetilsilano (TMS) como la referencia interna para compuestos disueltos en CDCl<sub>3</sub>. Para compuestos disueltos en DMSO-d<sub>6</sub>, MeOD y D<sub>2</sub>O, el instrumento se calibró a δ 2.5, 3.3 y 4.82 ppm respectivamente. Los valores de desplazamiento químico se citan en δ (partes por millón).

30 Para el análisis de LCMS, se utilizó el instrumento LCMS/MS API 2000 (Applied Biosystem). Las columnas incluidas:

Columna V:	columna Zorbax® C18, 4.6 x 50 mm, 5 µ
Columna W:	columna Zorbax® Extend C18, 4.6 x 50 mm, 5 µ
Columna X:	columna Gemini® NX C18, 4.6 x 50 mm, 5 µ
Columna Y:	columna Xbridge® C18, 4.6 x 50 mm, 5 µ
Columna Z:	columna Reprosil®, 4.6 x 50 mm, 5 µ

El eluyente (solvente) por lo general incluido (solución reguladora ácida o básica como fase acuosa):

Canal A:

- (i) 0.05% del ácido fórmico en agua;
- (ii) acetato de amonio 10 mM en agua; o
- 35 (iii) TFA al 0.05% en agua.

Canal B: acetonitrilo (fase orgánica).

El detector se midió con UV a dos longitudes de onda: 220 y 260 nm.

Los gradientes de LCMS fueron uno de los siguientes:

1. Monitoreo de reacción de LCMS y método de análisis de compuesto final (para compuestos de polaridad general)

## ES 2 675 510 T3

Condición de gradiente: 5 minutos de tiempo de análisis  
Programas de tiempo: P1: acetato de amonio 10 mM en agua/acetonitrilo  
Q1: TFA al 0.05% en agua/acetonitrilo,  
R1: ácido fórmico al 0.05% en agua/acetonitrilo.

El gradiente varió en acetonitrilo desde 10% a 90% a 10%.

Velocidad de flujo: 1.2 mL/minuto

2. Monitoreo de la reacción de LCMS y método de análisis del compuesto final en 12 minutos de análisis (para compuestos de elución cercana):

Condición de gradiente: 12 minutos de tiempo de análisis  
Programas de tiempo: P2: acetato de amonio 10 mM en agua/acetonitrilo  
Q2: TFA al 0.05% en agua/acetonitrilo  
R2: ácido fórmico al 0.05% en agua/acetonitrilo

5

El gradiente varió en acetonitrilo de 5% a 90% a 5%

Velocidad de flujo: 1.0 mL/minuto

3. LCMS después del desarrollo del método en las condiciones del gradiente de HPLC son según HPLC.

Se obtuvieron los datos del espectro de masas usando lo siguiente:

Técnica de ionización: ESI (ionización electrospray) con fuente API (ionización a presión atmosférica)  
Potencial de disgregación: 10-70 V dependiendo de la ionización del compuesto  
Rango de masas: 100-800 amu  
Tipo de escaneo: Q1  
Polaridad: +/- ve  
Fuente de iones: pulverizador turbo  
Tensión de pulverización de iones: +5500 para el modo + ve y -4500 para el modo -ve  
Temperatura de la fuente de masa: 200 °C

10

El análisis de HPLC se llevó a cabo usando los instrumentos Shimadzu® LC-2010, Agilent® serie 1200 y Waters® Alliance® HT. Las columnas incluidas:

(i) Columna Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ

(ii) Columna Atlantis® dC18 (150 x 4.6 mm) 5 μ

(iii) Columna Gemini® NX C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ

(iv) Columna XBridge® C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ

15

(v) Columna XBridge® C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ

(vi) Columna XTerra® C18 (250 x 4.6 mm) 5 μ



(vii) Columna Gemini® C18 (50 x 4.6 mm) 5 µ

(viii) Columna Zorbax® SB-C18 (4.6 x 50 mm) 5 µ

(ix) Columna Sunfire®-C18 (150 x 4.6 mm) 5 µ.

5 Las fases móviles incluyeron lo siguiente y los gradientes de fase móvil se cambiaron de A. 90% a 10% a 90%. La velocidad de flujo fue de 1 mL/minuto.

A. TFA al 0.05% en agua, HCOOH al 0.05% en agua, 0.05% del ácido acético en agua, acetato de amonio 10 mM en agua (solución reguladora ácido o básico); y

B. acetonitrilo o metanol (fase orgánica).

10 El análisis de cromatografía líquida de ultra-rendimiento (UPLC) se llevó a cabo usando los instrumentos Agilent® serie 1100 y serie 1200. Las columnas incluidas:

(i) Columna Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 µ

(ii) Columna Zorbax® XDB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 µ

(iii) Columna Gemini® NX C18 (50 x 4.6 mm) 3 µ

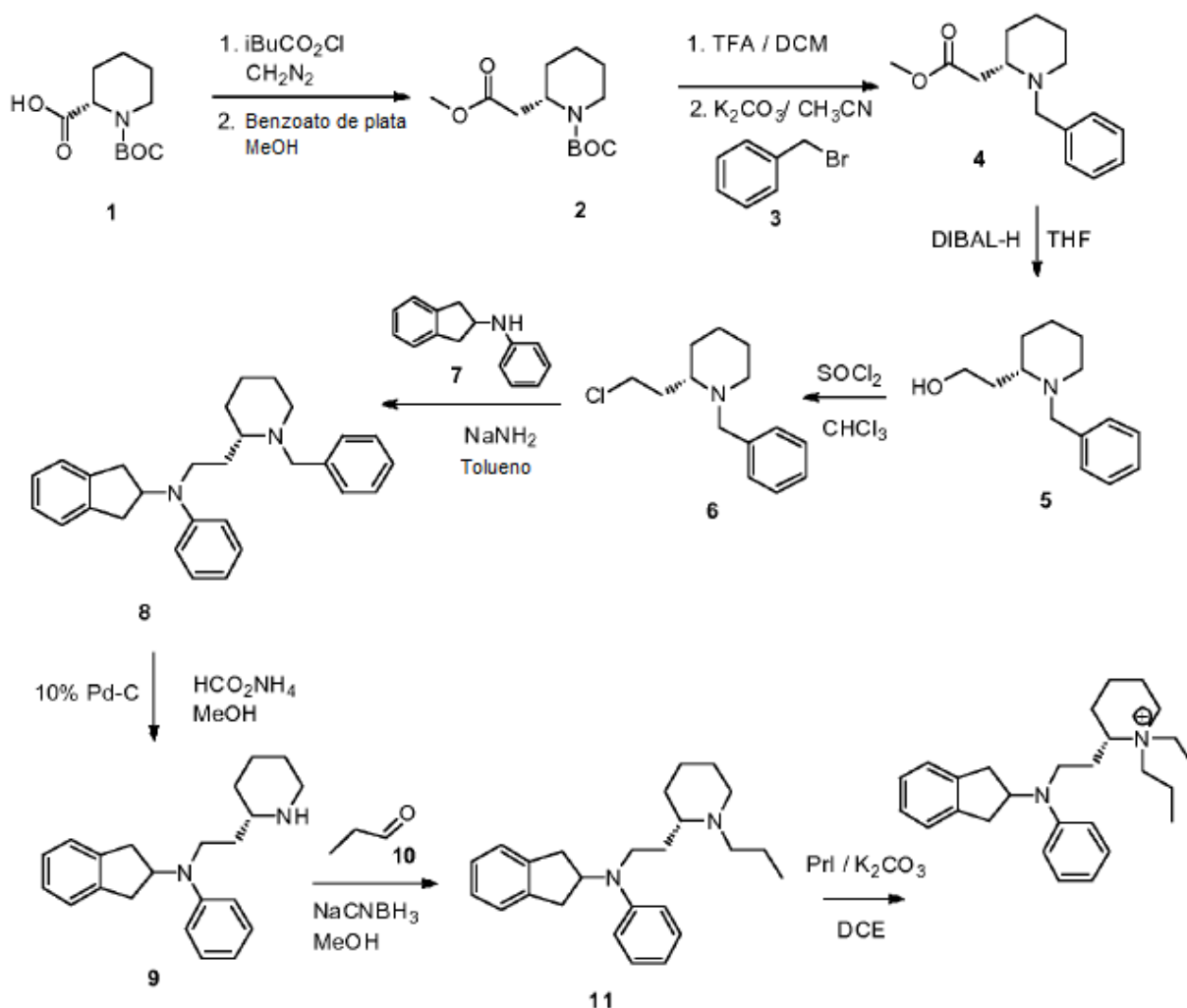
(iv) Columna XBridge® C18 (50 x 4.6 mm) 3 µ

15 operando a temperatura ambiente. La fase móvil incluyó los siguientes y los gradientes de fase móvil se cambiaron de A. 95% a 5% a 95%. La velocidad de flujo varió de 0.8 a 1 mL/minuto.

A. TFA al 0.05% en agua, HCOOH al 0.05% en agua

B. Acetonitrilo

20 Ejemplo 1: Procedimiento general A1-Preparación de yoduro de (S)-1,1,-dipropil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio



A. Éster terbutílico del ácido (S)-2-(metoxicarbonilmetil)piperidina-1-carboxílico (Compuesto 2)

5 A una solución agitada del ácido boc-L-pipecólico (**1**; 15 g, 68.10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 175 mL) se le añadió N-metilmorfolina (9.4 mL, 85.12 mmol) a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de cloroformiato de isobutilo (9.8 mL, 74.90 mmol) gota a gota a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de diazometano en éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (rt) durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición del ácido acético glacial (10 mL) y luego se concentró. El residuo se disolvió en éter dietílico (500 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron.

10 El material en bruto se disolvió en metanol (130 mL), se añadió benzoato de plata (4 g) en porciones en condiciones heladas y la mezcla se agitó a rt durante 16 horas. Se añadió una solución de salmuera (50 mL) a la mezcla de reacción y se filtró a través del reactivo de Celite® y se lavó con metanol. La capa orgánica se evaporó al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (EtOAc, 470 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía usando gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con EtOAc al 3% en hexano para proporcionar el compuesto **2** como un líquido.

15

Rendimiento: 10.2 g (58.28%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  4.51 (s, 1H), 3.81 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.55 (d,  $J=7$  Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.37 (s, 9H);

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}] = 258.2$ , RT = 3.55 minutos, (Programa R1, Columna X).

20 B. Éster metílico del ácido (S)-2-(1-bencil-piperidin-2-il) acético (Compuesto 4)

- 5 A una solución agitada del compuesto 2 (10 g, 38.91 mmol) en diclorometano (DCM; 70 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA; 20 mL) gota a gota en condiciones heladas y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 horas. El solvente de la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El material en bruto se disolvió en acetonitrilo (130 mL), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 g, 194.55 mmol) en porciones en condiciones heladas, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadió bromuro de bencilo (3, 7 mL, 58.37 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se calentó a 100 °C, durante 16 horas. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (75 mL) y salmuera (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con EtOAc al 4.5% -hexano para proporcionar el compuesto 4 como un líquido.
- 10 Rendimiento: 6.1 g (63.47%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.32-7.21 (m, 5 H), 3.75 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.30 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.87-2.84 (m, 1 H), 2.69 (dd, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 2.56-2.52 (m, 1 H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H);
- LCMS: [M+H] = 248.0, RT = 3.61 minutos (Programa P1, Columna Y).
- 15 C. (S)-2-(1-Bencil-piperidin-2-il) etanol (Compuesto 5)
- 20 A una solución agitada del compuesto 4 (6 g, 24,29 mmol) en THF seco (200 mL) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H; 1.2 M en tolueno, 81 mL, 97.16 mmol) gota a gota a -30 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C, durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) a -50 °C. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 5.
- Rendimiento: 5.1 g (95.87%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30-7.18 (m, 5H), 4.40 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 3H), 1.40-1.23 (m, 5H);
- 25 LCMS: [M+H] = 220.5, RT = 1.78 minutos (Programa P1, Columna Y).
- D. (S) -1-Bencil-2- (2-cloroetil) piperidina (Compuesto 6)
- 30 Se calentó una solución del compuesto 5 (3.5 g, 15.98 mmol), cloruro de tionilo (6 mL) y cuatro gotas de HCl concentrado en cloroformo (40 mL) a 75 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con EtOAc al 3.5% en hexano para proporcionar el compuesto 6 como un líquido.
- Rendimiento: 3.1 g (81.85%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30-7.22 (m, 5H), 3.82 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H);
- 35 LCMS: [M+H] = 237.8, RT = 3.78 minutos (Programa P1, Columna Y).
- E. (S) -N- [2- (1-Bencil-piperidin-2-il) etil] -N-fenilindan-2-il-amina (Compuesto 8)
- 40 A una solución agitada de NaNH<sub>2</sub> (0.74 g, 18.99 mmol) en tolueno (80 mL) se le añadió una solución del compuesto 7 (2.91 g, 13.92 mmol) en tolueno (10 mL) gota a gota en condiciones heladas y la mezcla se agitó a rt durante 3 horas. A continuación, se añadió una solución del compuesto 6 (3 g, 12.66 mmol) en tolueno (10 mL) a la mezcla de reacción gota a gota en condiciones heladas y la mezcla se calentó a 110 °C, durante 16 horas. Esta mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con EtOAc al 11.2% en hexano para proporcionar el compuesto 8, que se aisló como un sólido pegajoso.
- Rendimiento: 1.5 g (28.90%);
- 45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30 -7.10 (m, 11H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.64 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 5H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.31 (brs, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 4H);
- LCMS: [M+H] = 411.0, RT = 3.20 minutos (Programa P1, Columna Y).

F. (S) -2-N-Fenil-N- [2- (piperidin-2-il) etil] indan-2-il-amina (Compuesto 9)

5 Una solución agitada del compuesto 8 (0.55 g, 1.34 mmol) y formiato de amonio (0.85 g, 13.41 mmol) en metanol (30 mL) se purgó con N<sub>2</sub> durante 30 minutos. Se añadió un diez por ciento de Pd-C (0.07 g) y se continuó la purga durante 5 minutos adicionales. La mezcla resultante se calentó a 100 °C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través del reactivo Celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el material en bruto se disolvió en una mezcla de acetonitrilo-agua al 50% y se liofilizó para proporcionar el compuesto 9.

Rendimiento: 0.4 g (93.14%);

10 <sup>1</sup>H-RMN DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7.24-7.10 (m, 6 H), 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.63 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.68-4.60 (m, 1 H), 3.38-3.36 (m, 1 H), 3.24-3.11 (m, 3 H), 2.96 (dd, *J* = 16,8 Hz, 2 H), 2.93-2.88 (m, 1 H), 2.45-2.35 (m, 2 H), 1.66-1.65 (m, 1 H), 1.47-1.45 (m, 4 H), 1.27-1.23 (m, 2 H), 0.96-0.93 (m, 1 H);

LCMS: [M+H] = 320.8, RT = 3.03 minutos (Programa P1, Columna Y).

G. (S) -N-Fenil-N- [2- (1-propilo-piperidin-2-il) etil] indan-2-il-amina (Compuesto 11)

15 A una solución agitada del compuesto 9 (0.35 g, 1.09 mmol) en metanol (15 mL) se le añadió NaCNBH<sub>3</sub> (0.082 g, 1.2 mmol) en condiciones heladas y la mezcla se agitó a rt durante 30 minutos. Se añadió propanaldehído (10; 0.1 mL, 1.37 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota en condiciones heladas y la mezcla se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró usando un rotavapor. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con MeOH al 4.6% en DCM para proporcionar el compuesto 11.

Rendimiento: 0.37 g (93.59%);

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.22-7.15 (m, 6H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 6H), 2.99-2.94 (m, 4H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.72-1.53 (m, 10H), 0.85-0.82 (m, 6H);

LCMS: [M+H] = 363.0, RT = 3.44 minutos (Programa P1, Columna Y).

H. yoduro de (S)-1,1-dipropil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio

25 A una solución agitada del compuesto 11 (0.25 g, 0.69 mmol) en dicloroetano (DCE, 5 mL) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15 g, 8.29 mmol) y 1-yodopropano (3 mL) en un tubo sellado y la mezcla se calentó a 65 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. La capa orgánica se concentró usando un rotavapor. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con metanol al 5.3% (MeOH) en DCM para proporcionar yoduro de (S) -1,1-dipropil-2- [2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] piperidinio.

Rendimiento: 0.12 g (31.32%);

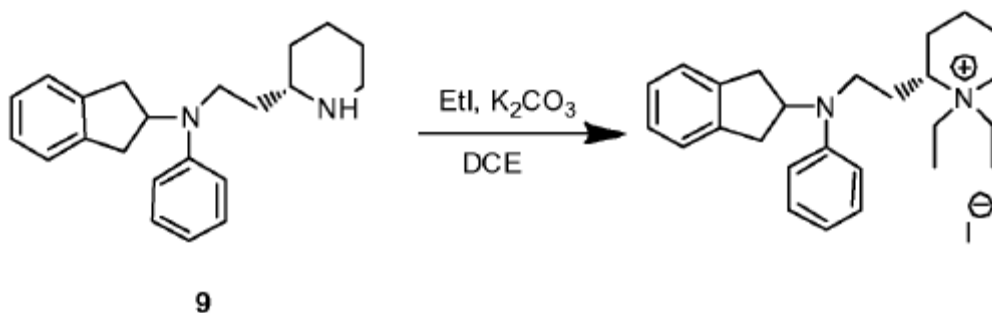
30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.25-7.16 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 8H), 3.01-2.95 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 10H), 0.87 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7 Hz, 3H);

LCMS: [M+] = 405.4, RT = 3.49 minutos;

UPLC: 98.00%, RT = 4.03 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB 1.8μ.

35 Alternativamente, el compuesto del ejemplo 1 se puede preparar mediante el método descrito en el esquema 27.

Ejemplo 2: Procedimiento general A2-Preparación de yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio



5 A una mezcla agitada del compuesto 9 (0.15 g, 0.47 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.78 g, 5.63 mmol) en DCE (2 mL) se le añadió yoduro de etilo (2 mL) y se calentó a 65 °C en un tubo sellado por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH-DCM y se concentró usando un rotavapor. El material en bruto sólido de color pardusco se purificó usando un cromatógrafo de columna de gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con MeOH al 4% en DCM. El material sólido se trituró con eterhexano para proporcionar yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[(indan-2-il)(fenil)amino]-etilpiperidinio.

Rendimiento: 0.17 g (71.62%);

10  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.26-7.16 (m, 6H), 6.87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.39-3.16 (m, 9H), 3.04-2.92 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 6H); LCMS:  $[M^+] = 377.8$ , RT = 3.33 minutos;

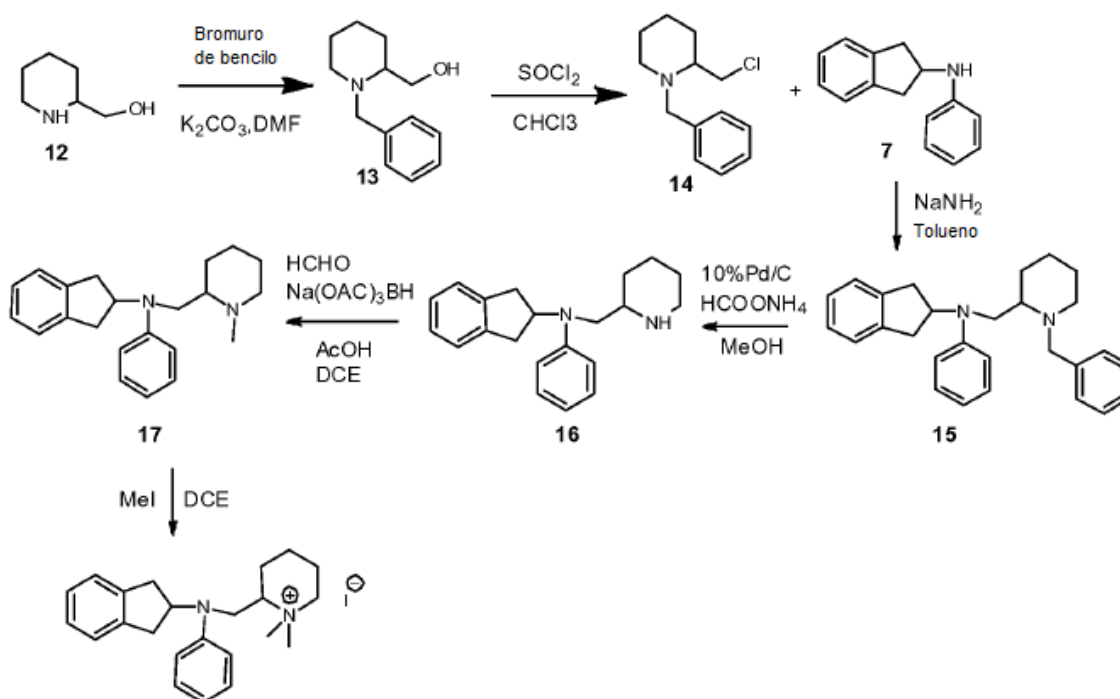
HPLC: 97.43%, RT = 2.73 minutos,  $\lambda_{200nm}$ , Fase móvil (i) HCOOH al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax®

SB-C18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ .

Alternativamente, el compuesto del ejemplo 2 se puede preparar mediante el método descrito en el esquema 27.

Ejemplo 3: Procedimiento B1-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[(indan-2-il)(fenil)amino]metilpiperidinio

15



A. (1-Bencilpiperidin-2-il) metanol (compuesto 13)

## ES 2 675 510 T3

5 Se añadieron sucesivamente  $K_2CO_3$  (10.78 g, 78.14 mmol) y bromuro de bencilo (6.85 mL, 57.30 mmol) a una solución agitada de piperidina-2-metanol (12; 6 g, 52.09 mmol) en dimetilformamida (DMF, 50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con 30% de EtOAc-hexano para proporcionar el compuesto 13.

Rendimiento: 6.0 g (56.6%);

10  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.37-7.21 (m, 5H), 4.05 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.69 (brs, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 2H).

B. 1-Bencil-2- (clorometil) piperidina (compuesto 14)

15 A una solución agitada del compuesto 13 (3.6 g, 15.00 mmol) en cloroformo (50 mL) se le añadió cloruro de tionilo (1.34 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 2 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con 10% de EtOAc-hexano para proporcionar el compuesto 14 como un aceite.

Rendimiento: 3.2 g (82.0%);

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.37-7.28 (m, 4H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.32 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.61 (brs, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.42-1.33 (m, 1H);

20 LCMS:  $[M+H] = 224.2$ , RT = 3.77 minutos (Programa P1, Columna Y).

C. N-[(1-Bencil-piperidin-2-il) metil] -N-fenilindan-2-il-amina (compuesto 15)

25 A una suspensión agitada de sodamida (706 mg, 18.1 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió una solución del compuesto 7 (2.76 g, 13.2 mmol) en tolueno (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 horas. Se añadió una solución del compuesto 14 (2.69 g, 12.1 mmol) en tolueno a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con 15% de EtOAc-hexano para proporcionar el compuesto 15.

Rendimiento: 1.5 g (31.9%);

30  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32-7.27 (m, 4H), 7.23-7.13 (m, 7H), 6.89 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.11 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3.32 (d,  $J = 14$  Hz, 1H) 3.24-3.04 (m, 5H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.48-1.31 (m, 4H).

D. N-Fenil-N- (piperidin-2-ilmetil) indan-2-il-amina (compuesto 16)

35 Una solución del compuesto 15 (1.5 g, 3.79 mmol) en metanol (50 mL) se purgó con argón durante 20 minutos. Luego se añadió formiato de amonio (0.33 g, 37.87 mmol) y la solución se purgó durante otros 10 minutos. Se añadió Pd-C (10%, 216 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través del reactivo Celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con metanol al 2% -DCM para proporcionar el compuesto 16.

Rendimiento: 1.06 g (92.1%);

40  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.21-7.13 (m, 6H), 6.95 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.15-2.93 (m, 7H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 1H).

E. N-[(1-Metil-piperidin-2-il) metil] -N-fenilindan-2-il-amina (compuesto 17)

45 A una solución agitada del compuesto 16 (0.2 g, 0.65 mmol) en DCE (10 mL) se le añadieron sucesivamente formaldehído (35% en  $H_2O$ , 0.08 mL, 0.98 mmol),  $Na(OAc)_3BH$  (0.415 g, 1.95 mmol) y ácido acético (AcOH, 0.1 mL) en condiciones heladas. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se basificó con NaOH (1 N). La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con metanol al 5% -DCM para proporcionar el compuesto 17.

Rendimiento: 0.12 g (57.4%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.22-7.13 (m, 6H), 6.88 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.70 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 3.54 (dd,  $J = 14, 4$  Hz, 1H), 3.15-2.96 (m, 5H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H);

5 LCMS:  $[\text{M}+\text{H}] = 321.0$ , RT = 3.32 minutos (Programa P1, Columna Y).

F. yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il) (fenil) amino) metil] piperidinio

10 A una solución agitada del compuesto 17 (0.1 g, 0.31 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió yoduro de metilo (0.058 mL, 0.94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cristalización en metanol-éter para proporcionar yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il)(fenil)amino)metil]piperidinio.

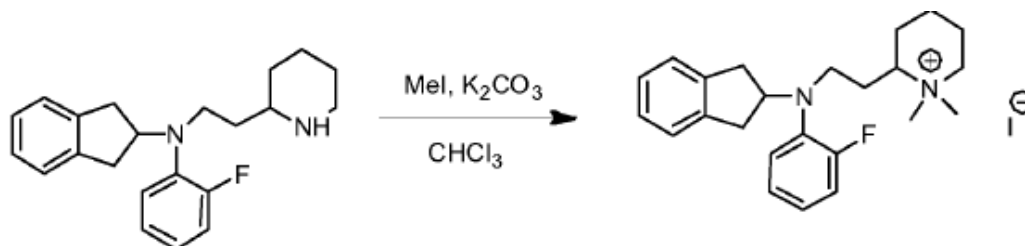
Rendimiento: 0.06 g (41.62%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.27(t,  $J = 7.76$  Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 7.96$  Hz, 2H), 6.90 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.83 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 3.00-2.98 (m, 5H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.33-1.30 (m, 1H);

15 LCMS:  $[\text{M}^+] = 335.0$ , RT = 3.26 minutos;

UPLC: 99.72%, RT = 3.92 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ .

Ejemplo 4: Procedimiento general B2-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio



20

25 A una solución agitada de (2-fluoro-fenil) -indan-2-il- (2-piperidin-2-il-etil) -amina (100 mg, 0.30 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (3 mL) en un tubo sellado se le añadieron yoduro de metilo (97  $\mu\text{L}$ , 1.48 mmol) y carbonato de potasio (204 mg, 1.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50  $^\circ\text{C}$ , durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando  $\text{MeOHDCM}$  (1-5%) como eluyente. El sólido se liofilizó para proporcionar yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2-fluorofenil)(indan-2-il)amino)-etil]piperidinio.

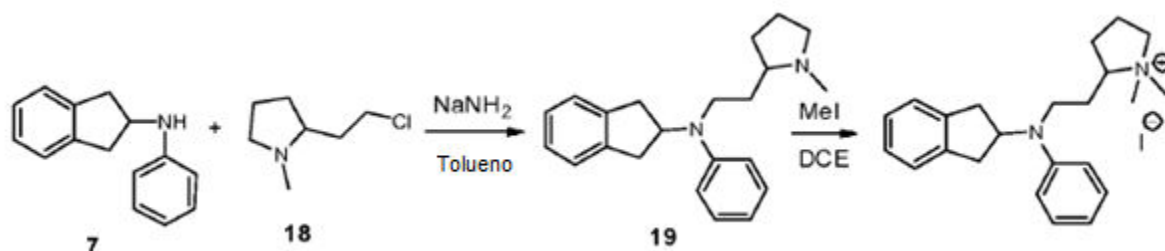
Rendimiento: 84 mg (57.47%);

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.33 (t,  $J = 15$  Hz, 1 H), 7.22-7.11 (m, 7 H), 4.23-4.19 (m, 1 H), 3.42 (d,  $J = 13$  Hz, 1 H), 3.31-3.22 (m, 2 H), 3.10-3.07 (m, 1 H), 3.05-3.03 (m, 1 H), 3.01-2.99 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.88-2.85 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.01-1.97 (m, 1 H), 1.86-1.76 (m, 2 H), 1.69-1.66 (m, 2 H), 1.56-1.53 (m, 2 H), 1.41-1.34 (m, 3 H);

LC-MS:  $[\text{M}^+] = 367$ , RT = 2.64 minutos;

UPLC: 98.63%, RT = 3.96 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 $\mu$

Ejemplo 5: Procedimiento general C-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio



A. Indan-2-il- [2- (1-metil-pirrolidin-2-il) -etil] fenilamina (compuesto 19)

A una suspensión agitada de sodamida (256 mg, 6.58 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió una solución de indan-2-il-fenil-amina (7; 1.0 g, 4.78 mmol) en tolueno (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 horas. Se añadió una solución de clorhidrato de 2- (2-cloroetil) -1-metil-pirrolidina (18, 0.808 g, 4.39 mmol) en tolueno (5 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra eluyendo con metanol al 0.8% -DCM para proporcionar el compuesto 19.

10 Rendimiento: 0.1 g (7.1%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.26-7.14 (m, 6H), 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H);

LCMS: [M+H] = 321.0, RT = 3.22 minutos (Programa P1, Columna Y).

15 B. yoduro de 1,1-Dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]pirrolidinio

A una solución agitada del compuesto 19 (0.1 g, 0.31 mmol) en DCE (3 mL) se le añadió yoduro de metilo (0.058 mL, 0.94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra eluyendo con metanol al 1% -DCM para proporcionar yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]pirrolidinio.

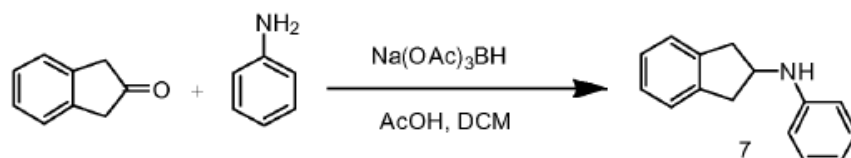
20 Rendimiento: 0.06 g (41.8%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.24-7.15 (m, 6H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 6H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.98-2.94 (m, 5H), 2.74 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H);

LCMS: [M+] = 335.4, RT = 3.65 minutos;

25 UPLC: 97.93%, RT = 3.37 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50mm) 1.8μ.

Ejemplo 6: Procedimiento general para la preparación de N-(indan-2-il)fenilamina (compuesto 7)



30 A una solución agitada de 2-indanona (5 g, 37.83 mmol) en DCM (135 mL) se le añadieron sucesivamente anilina (3.4 mL, 37.83 mmol), AcOH (2.16 mL, 37.83 mmol) y Na(OAc)<sub>3</sub>BH (11.22 g, 52.96 mmol) en porciones en condiciones heladas. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (450 mL) y se lavó con agua (150 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® y se eluyó con 1.7% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto 7.

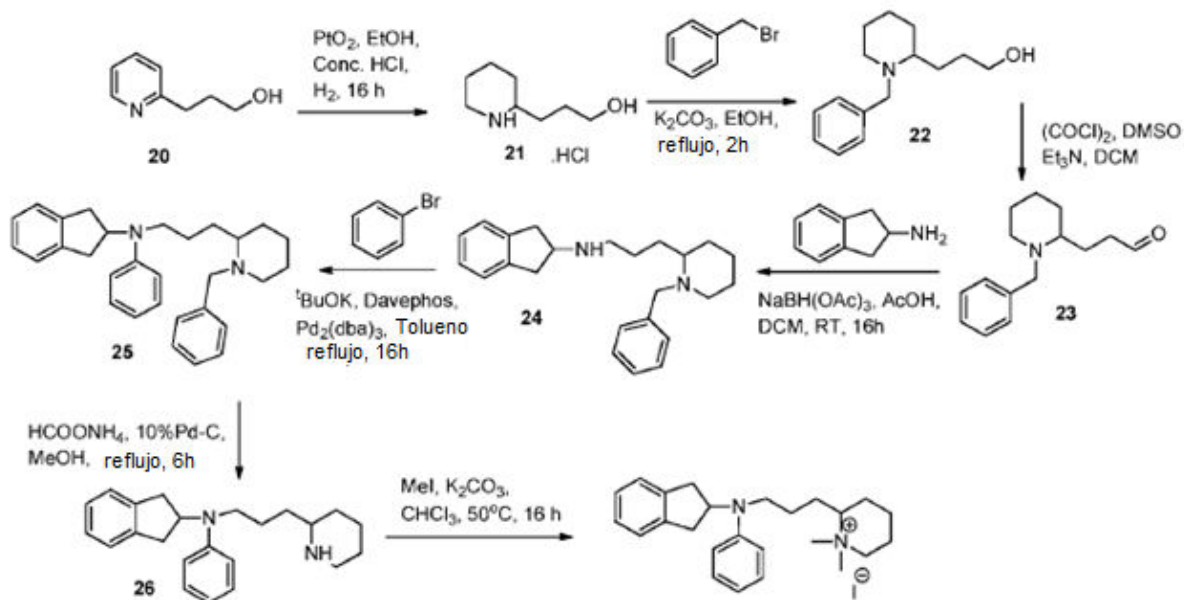
35 Rendimiento: 7.1 g (89.80%);



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.24-7.21 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 7.08 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.53 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.28 (dd,  $J = 16, 7$  Hz, 2H), 2.79 (dd,  $J = 16, 7$  Hz, 2H);

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}] = 210.2$ , RT = 3.72 minutos (Programa P1, Columna Y).

Ejemplo 7: Procedimiento general D-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[3-((indan-2-il)fenil)amino]propilo]piperidinio



5

A: clorhidrato de 3- (piperidin-2-il) propan-1-ol (compuesto 21)

A una solución agitada del compuesto 20 (5 g, 36.4 mmol) en etanol (32 mL) se le añadió HCl concentrado (3.2 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos. Luego se añadió óxido de platino ( $\text{PtO}_2$ ; 1 g) y se desgasificó durante 5 minutos. Finalmente, la mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente en un aparato Parr, durante 16 horas a una presión de  $\text{H}_2$  de 45 psi. La mezcla de reacción se filtró a través del reactivo de Celite®, y se lavó con etanol. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto 21 que se usó como tal para la siguiente etapa.

10

Rendimiento: 6.2 g (94.8%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.88 (brs, 1 H), 8.71 (brs, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 3.40 (d,  $J = 4$  Hz, 2 H), 3.17 (d,  $J = 12$  Hz, 1 H), 2.96 (brs, 1 H), 2.81-2.79 (m, 1 H), 1.84 (d,  $J = 13$  Hz, 1 H), 1.71-1.65 (m, 3 H), 1.62-1.58 (m, 1 H), 1.56-1.43 (m, 3 H), 1.40-1.38 (m, 1 H).

15

B: 3- (1-Bencil-piperidin-2-il) propan-1-ol (compuesto 22)

A una solución agitada del compuesto 21 (3 g, 16.71 mmol) en etanol (23 mL) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.5 g, 83.55 mmol) en porciones en condiciones heladas. Luego se añadió bromuro de bencilo (2 mL, 16.71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando MeOH-DCM al 1-3% como eluyente para producir el compuesto 22.

20

Rendimiento: 2.6 g (66.7%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.30-7.29 (m, 4 H), 7.23-7.21 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.91 (d,  $J = 14$  Hz, 1 H), 3.37 (s, 2 H), 3.16 (d,  $J = 14$  Hz, 1 H), 2.62 (d,  $J = 12$  Hz, 1 H), 2.28 (s, 1 H), 1.99-1.94 (m, 1 H), 1.60-1.48 (m, 4 H), 1.43-1.24 (m, 4 H);

25

LCMS  $[\text{M}+\text{H}]$ : 234.2, RT = 2.07 minutos, (Programa P1, Columna Y).

C: 3- (1-Bencil-piperidin-2-il) propionaldehído (compuesto 23)

## ES 2 675 510 T3

5 Se añadió cloruro de oxalilo (0.55 mL, 6.44 mmol) a una solución agitada de DMSO (0.92 mL, 12.87 mmol) en DCM seco (40 mL) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. El compuesto 22 (1 g, 4.29 mmol) disuelto en DCM (15 mL) se le añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C, durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo Et<sub>3</sub>N (2.9 mL, 21.45 mmol) gota a gota y la solución se agitó a rt durante 15 minutos. Luego se añadió agua a la solución y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el compuesto en bruto 23 que se usó como tal para la siguiente etapa.

Rendimiento: 820 mg (83%);

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.68 (s, 1 H), 7.52-7.31 (m, 5 H), 3.88-3.84 (m, 1 H), 3.55-3.47 (m, 1 H), 3.20-3.16 (m, 1 H), 2.67 (brs, 1 H), 2.33 (brs, 1 H), 2.10-2.01 (m, 1 H), 1.88-1.76 (m, 2 H), 1.72-1.61 (m, 3 H), 1.45-1.21 (m, 4 H).

D: [3- (1-Bencil-piperidin-2-il) -propilo] indan-2-il-amina (compuesto 24)

15 A una solución agitada del compuesto 23 (820 mg, 3.55 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió 2-amino-indano (472 mg, 3.55 mmol) gota a gota en condiciones heladas. Se añadió ácido acético (0.2 mL) a la mezcla de reacción, seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (2.2 g, 10.65 mmol) en porciones en condiciones heladas. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando MeOH-DCM al 1-3% como eluyente para producir el compuesto 24.

Rendimiento: 500 mg (40.5%);

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29 (d, *J* = 4 Hz, 4 H), 7.22-7.17 (m, 3 H), 7.12-7.11 (m, 2 H), 3.91 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 3.59 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.18 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.11-3.05 (dd, *J* = 7, 16 Hz, 2 H), 2.75-2.70 (dd, *J* = 6, 16 Hz, 2 H), 2.63 (brs, 3 H), 2.29 (brs, 1 H), 2.04-1.97 (m, 1 H), 1.58 (brs, 4 H), 1.45-1.28 (m, 5 H), 1.23 (s, 1 H);

LCMS [M+H] = 349.2, RT = 2.89 minutos, (Programa P1, Columna Y)

E: [3- (1-Bencil-piperidin-2-il) -propilo] indan-2-il-fenilamina (compuesto 25)

25 A una solución agitada del compuesto 24 (400 mg, 1.15 mmol) en tolueno seco (12 mL) se le añadió bromobenceno (0.12 mL, 1.15 mmol) y butóxido terciario de potasio (322 mg, 2.87 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Finalmente, se añadieron Dave Phos (90 mg, 0.23 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (136 mg, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C, durante 16 horas. La cromatografía en capa fina (TLC) mostró que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando 5-20% de EtOAc-hexano como eluyente produciendo el compuesto 25.

30 Rendimiento: 290 mg (59.5%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29-7.21 (m, 6 H), 7.16-7.12 (m, 5 H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.63 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 3.17-3.07 (m, 5 H), 2.96-2.90 (dd, *J* = 6, 16 Hz, 2 H), 2.60-2.58 (m, 1 H), 2.20 (brs, 1 H), 1.98-1.89 (m, 1 H), 1.56 (brs, 2 H), 1.48-1.40 (m, 5 H), 1.30-1.23 (m, 3 H);

LCMS [M+H] = 424.8, RT = 3.14 minutos, (Programa P1, Columna Y).

F: Indan-2-il-fenil- (3-piperidin-2-il-propilo) amina (compuesto 26)

40 El compuesto 25 (340 mg, 0.80 mmol) y formiato de amonio (506 mg, 8.02 mmol) en metanol (20 mL) se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos, se añadió catalizador de Pd-C al 10% (68 mg), la purga se continuó durante otros 5 minutos y la mezcla se calentó a 110 °C, durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través del reactivo Celite® y se lavó con metanol. La capa orgánica combinada se concentró en rotavapor. Se añadió una pequeña cantidad de agua al residuo y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para producir el compuesto 26.

Rendimiento: 248 mg (92.6%);

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.24-7.23 (m, 2 H), 7.19-7.15 (m, 4 H), 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.66 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.64 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.16-3.13 (m, 4 H), 3.06 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2.99-2.93 (dd, *J* = 7, 16 Hz, 2 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 3 H), 1.51-1.45 (m, 2 H), 1.42-1.27 (m, 4 H), 1.14-1.09 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 335.2, RT = 3.73 minutos, (Programa P1, Columna Z).

G: yoduro de 1,1-dimetil-2-[3-(indan-2-il)fenilamino]propilo]piperidinio

5 A una solución agitada del compuesto 26 (100 mg, 0.30 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (3 mL) en un tubo sellado se añadieron yoduro de metilo (97  $\mu\text{L}$ , 1.50 mmol) y carbonato de potasio (207 mg, 1.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado. El filtrado se concentró en un rotavapor y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando MeOH-DCM (1-3%) como eluyente para producir yoduro de 2-[3-(Indan-2-il-fenil-amino)-propilo]-1,1-dimetil-piperidinio.

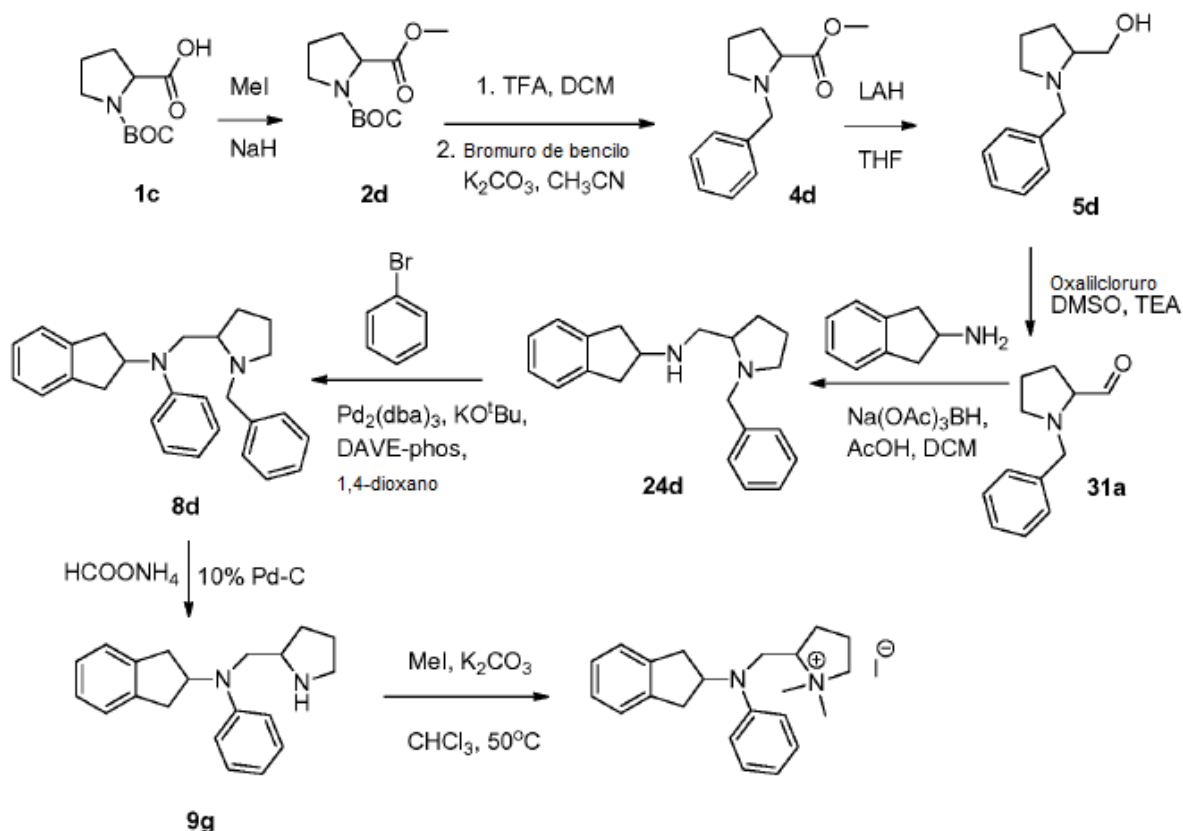
Rendimiento: 51 mg (46.9%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (s, 1 H), 7.25 (s, 3 H), 7.16 (t,  $J = 3$  Hz, 2 H), 6.89-6.82 (m, 3 H), 4.52 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H), 3.99 (d,  $J = 13$  Hz, 1 H), 3.66-3.50 (m, 1 H), 3.38-3.33 (m, 4 H), 3.27-3.13 (m, 4 H), 3.04-2.97 (m, 5 H), 1.87-1.81 (m, 5 H), 1.68-1.61 (m, 1 H), 1.48-1.42 (m, 2 H), 1.29-1.23 (m, 2 H);

10 LCMS  $[\text{M}^+] = 363$ , RT = 3.32 minutos.

UPLC: 98.11%, RT = 3.11 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8  $\mu$

Ejemplo 8: Procedimiento general E-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il)fenil)amino)metil]piperidinio



15 A: éster 1-tert-butil 2-metílico del ácido piperidona-1,2-dicarboxílico

20 a una solución agitada de éster 1-tert-butílico del ácido piperidona-1,2-dicarboxílico (5.0 g, 23.25 mmol) y yoduro de metilo (6.0 mL, 93.02 mmol) en DMF (25 mL) Se añadió NaH (60 % p/p, 2.3 g, 57.09 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se dejó agitar a rt durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 2d en bruto.

Rendimiento: 5.0 g (93.91%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  4.18-4.13 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.38-3.32 (m, 2 H), 2.22-2.18 (m, 1 H), 1.87-1.78 (m, 3 H), 1.32 (s, 9 H);

LCMS  $[\text{M}^+] = 230.2$ , RT = 3.28 minutos (Programa P1, Columna Z).

B: éster metílico del ácido 1-bencil-pirrolidina-2-carboxílico

- 5 A una solución agitada del compuesto 2d (6.8 g, 29.69 mmol) en DCM (55 mL) se le añadió TFA (15.2 mL, 20.94 mmol) gota a gota en condiciones heladas. La mezcla resultante se dejó agitar a rt durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en acetonitrilo (100 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.48 g, 148.47 mmol) (el pH se ajustó a básico) y la mezcla se agitó a 0 °C, durante 15 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (5.2 mL, 44.54 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 4d en bruto.
- 10 Rendimiento: 3.0 g (46.11%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.32-7.21 (m, 5 H), 3.85 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.50 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.28-3.24 (m, 1 H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 2.38-2.32 (m, 1 H), 2.08-2.03 (m, 1 H), 1.84-1.69 (m, 3 H);
- LCMS [M+H] = 219.6, RT = 3.35 minutos (Programa P1, Columna X).

C: (1-Bencil-pirrolidin-2-il) metanol

- 15 A una suspensión agitada de LAH (1.03 g, 27.39 mmol) en THF (120 mL) se le añadió una solución del compuesto 4d (3.0 g, 13.69 mmol) en THF (30 mL) en condiciones heladas. La mezcla resultante se dejó agitar a rt durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de salmuera y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 5d en bruto.
- Rendimiento: 2.5 g (95.54%);
- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30-7.19 (m, 5 H), 4.37 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.47-3.41 (m, 1 H), 3.32 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.27-3.24 (m, 1 H), 2.76-2.74 (m, 1 H), 2.58-2.55 (m, 1 H), 2.16-2.10 (m, 1 H), 1.86-1.80 (m, 1 H), 1.60-1.55 (m, 3 H);
- LCMS: [M+H] = 192.0, RT = 1.67 minutos (Programa P1, Columna Y).

D: 1-bencilpirrolidina-2-carboxaldehído

- 25 A una solución agitada de DMSO (2.79 mL, 39.27 mmol) en DCM (120 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (1.69 mL, 19.63 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió lentamente una solución del compuesto 5d (2.5 g, 13.08 mmol) en DCM (30 mL) y se agitó a -78 °C, durante 1 hora. Se añadió trietil amina (TEA; 9.1 mL, 65.44 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 31a en bruto.
- 30 Rendimiento: 2.59 g;
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.26 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7.32-7.23 (m, 5 H), 3.73 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 2.39-2.32 (m, 1 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 1.83-1.72 (m, 3 H).

E: (1-Bencil-pirrolidin-2-ilmetil) indan-2-il-amina

- 35 Se añadieron sucesivamente 2-aminoindano (1.12 g, 8.46 mmoles), Na(OAc)<sub>3</sub>BH (5.38 g, 25.40 mmoles) y ácido acético (0.5 mL) a 0 °C a una solución agitada del compuesto 31a (1.6 g, 8.46 mmoles) en DCM (30 mL). La mezcla resultante se dejó agitar a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró y el material en bruto se purificó mediante Combiflash® eluyendo con 8% de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto 24d pegajoso.
- 40 Rendimiento: 1.5 g (57.94%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30-7.09 (m, 9 H), 3.96 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.25 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.07-2.99 (m, 2 H), 2.78-2.74 (m, 1 H), 2.68-2.55 (m, 5 H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 1.87-1.82 (m, 1 H), 1.67-1.55 (m, 3 H);
- LCMS [M+H] = 307.0, RT = 3.23 minutos (Programa P1, Columna X).

F: (1-Bencilpirrolidin-2-ilmetil) indan-2-il-fenilamina (compuesto 33)

- 45 La mezcla agitada del compuesto 24d (1.0 g, 3.26 mmol), bromobenceno (0.6 mL, 6.53 mmol), KOtBu (0.92 g, 8.16 mmol) y Dave Phos (0.26 g, 0.65 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. A

continuación, se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.3 g, 0.33 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C, durante 1 hora en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtración, concentración y cromatografía Combiflash® eluyendo usando 6% de acetato de etilo-hexano proporcionó el compuesto 8d pegajoso.

5 Rendimiento: 0.24 g (9.62%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30-7.27 (m, 2 H), 7.23-7.13 (m, 9 H), 6.88-6.86 (m, 2 H), 6.76-6.68 (m, 1 H), 4.64-4.60 (m, 1 H), 4.00 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.26-3.22 (m, 2 H), 3.15-3.09 (m, 4 H), 3.04-2.98 (m, 1 H), 2.80-2.77 (m, 2 H), 2.15-2.09 (m, 1 H), 1.82-1.77 (m, 1 H), 1.62-1.57 (m, 2 H), 1.51-1.48 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 383.2, RT = 2.69 minutos (Programa P1, Columna Y).

10 G: Indan-2-il-fenilpirrolidin-2-il-metilamina (compuesto 34)

La mezcla agitada del compuesto 8d (0.7 g, 1.83 mmol) y HCOONH<sub>4</sub> (2.32 g, 36.79 mmol) en MeOH (30 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Pd-C al diez por ciento (0.28 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la filtración, concentración y cromatografía Combiflash® eluyendo con 10% de metanol-DCM proporcionó el compuesto 9g.

15

Rendimiento: 0.35 g (65.50%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.23-7.20 (m, 4 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.78 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.61-4.57 (m, 1 H), 3.33-3.30 (m, 1 H), 3.16-3.06 (m, 4 H), 3.01-2.89 (m, 4 H), 1.86-1.67 (m, 3 H), 1.44-1.38 (m, 1 H);

20 LCMS [M+H] = 293.0, RT = 2.90 minutos (Programa P1, Columna Y).

H: yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il) fenil) amino) metil] pirrolidinio

Se añadieron sucesivamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.57 g, 4.1 mmol) y yoduro de metilo (0.3 mL, 4.1 mmol) a una solución agitada del compuesto 9g (0.12 g, 0.41 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (4 mL). La mezcla resultante se calentó a 50 °C, durante 40 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con metanol al 2.5% -DCM para obtener un sólido de color amarillo que se trituró con pentano y éter para proporcionar yoduro de 2-(((indan-2-il-fenil-amino)-metil)-1,1-dimetil-pirrolidinio.

25

Rendimiento: 0.056 g (30.48%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.20-7.10 (m, 6 H), 6.96 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.43-4.38 (m, 1 H), 3.79-3.74 (m, 1 H), 3.60-3.54 (m, 2 H), 3.52-3.46 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 3.09-2.99 (m, 4 H), 2.92 (s, 3 H), 2.18-2.15 (m, 1 H), 1.97-1.90 (m, 3 H);

30

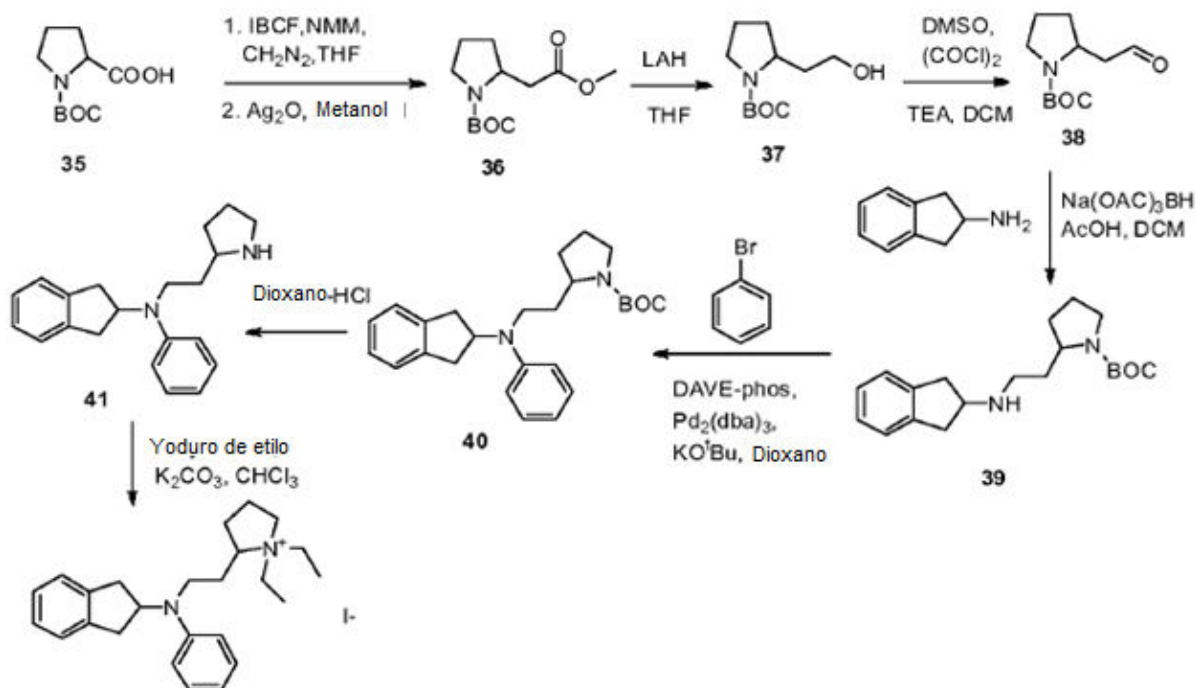
LCMS [M+] = 321.2, RT = 2.99 minutos;

UPLC: 97.43%, RT = 4.44 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil (i) HCOOH al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Gemini® NX C18 (50 x 4.6 mm), 3μ.

Ejemplos 9-35

35 Se prepararon compuestos adicionales enumerados en la tabla 2 de una manera similar, usando los métodos descritos para los ejemplos 1 a 8 y en los esquemas 1 a 27. Los rendimientos y los datos de caracterización de <sup>1</sup>H-RMN, LCMS y HPLC para los ejemplos 9 a 35 se proporcionan inmediatamente después de la tabla 2.

Ejemplo 36: Procedimiento general F-Preparación de yoduro de 1,1-dietil-2-[2-(((indan-2-il)(fenil)amino)etil)]pirrolidinio



A: éster tert-butilico del ácido 2-metoxicarbonilmetilpirrolidina-1-carboxílico (compuesto 36)

5 A una solución agitada de éster 1-tert-butilico del ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico 35 (10 g, 46.46 mmol) en THF seco se añadieron gota a gota N-metil morfolina (6.4 mL, 58.1 mmol) e isobutilo cloroformiato (6.7 mL, 65.1 mmol) a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora y se añadió una solución de diazometano (preparada in situ) a -30 °C. La mezcla resultante se dejó agitar a rt durante la noche. El exceso de diazometano se inactivó con ácido acético (15 mL) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (100 mL) y se añadió Ag<sub>2</sub>O (5.5 g) en porciones en condiciones heladas, y luego se dejó agitar a rt durante 2 horas. Se añadió cloroformo, se filtró a través de reactivo Celite® y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con 1-5% de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto líquido 36 de color amarillo claro.

Rendimiento: 4.0 g (45%);

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.99-3.95 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.23-3.21 (m, 2 H), 2.72-2.65 (m, 1 H), 2.38-2.34 (m, 1 H), 1.98-1.95 (m, 1 H), 1.81-1.72 (m, 2 H), 1.65-1.63 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

B: éster tert-butilico del ácido 2- (2-hidroxietyl) pirrolidina-1-carboxílico (compuesto 37)

20 A una solución agitada de LAH (0.94 g, 24.69 mmol) en THF seco (100 mL) se le añadió una solución del compuesto 36 (3.0 g 12.34 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C y se agitó a rt para 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de salmuera y se filtró a través de un lecho de Celite®. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 2-3% de metanol-DCM para proporcionar el compuesto 37 líquido.

Rendimiento: 1.4 g (52.8%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.37 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 3.73-3.71 (m, 1 H), 3.42-3.37 (m, 2 H), 3.22-3.19 (m, 2 H), 1.83-1.64 (m, 5 H), 1.43-1.41 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H);

25 LCMS [M+H] = 216.0, RT = 2.83 minutos, (Programa P1, Columna Y)

C: Éster tert-butilico del ácido 2- (2-oxoetyl) pirrolidin-1-carboxílico (compuesto 38)

A una solución agitada de DMSO (2.08 mL, 29.30 mmol) en DCM (60 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (1.26 mL, 14.65 mmol) a -78 °C y se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución del compuesto 37 (2.1 g,

9.76 mmol) en DCM (30 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió TEA (4.9 mL, 48.83 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto 38 en bruto.

5 Rendimiento: 2.3 g (en bruto)

D: éster tert-butilico del ácido 2- [2-((Indan-2-il) amino) etil] pirrolidina-1-carboxílico (compuesto 39)

10 Se añadieron sucesivamente 2-aminoindano (1.4 mL, 10.80 mmol),  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (6.86 g, 32.39 mmol) y ácido acético (2 mL) a una solución agitada del compuesto 38 (2.3 g, 10.80 mmol) en DCM (90 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se dejó agitar a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó en DCM y se lavó con  $\text{NaOH}$  1 N, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 3-4% de metanol-DCM para proporcionar el compuesto 39.

Rendimiento: 3.0 g (84.26%).

E: éster tert-butilico del ácido 2- [2-(((indan-2-il) fenil) amino)-etil] pirrolidina-1-carboxílico (compuesto 40)

15 A una solución agitada del compuesto 39 (1.5 g, 4.54 mmol) en dioxano (22 mL) se le añadieron bromobenceno (1 mL, 9.09 mmol), Dave Phos (0.36 g, 0.91 mmol) y  $\text{KOTBu}$  (1.28 g, 11.36 mmol) y se purgó con argón durante 15 minutos. Luego se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.42 g, 0.45 mmol) y la solución se purgó de nuevo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 1 hora a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 5-6% de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto 40.

Rendimiento: 1.7 g (94.44%);

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.24-7.22 (m, 2 H), 7.18-7.14 (m, 4 H), 6.81 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2 H), 6.65 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1 H), 4.66-4.64 (m, 1 H), 3.62-3.60 (m, 1 H), 3.21-3.14 (m, 6 H), 2.97-2.90 (m, 2 H), 1.82-1.77 (m, 2 H), 1.67-1.65 (m, 2 H), 1.40-1.35 (m, 11 H);

25 LCMS [M+H] = 407.0, RT = 2.53 minutos, (Programa P1, Columna Y).

F: 2- [2-((Indan-2-il) fenil) amino) etil] pirrolidina (compuesto 41)

Se añadió dioxano-HCl (25 mL) al compuesto 40 (1 g, 2.46 mmol) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó agitar a rt durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó para proporcionar el compuesto en bruto 41.

30 Rendimiento: 0.6 g (en bruto).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.25-7.22 (m, 2 H), 7.18-7.14 (m, 4 H), 6.83 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2 H), 6.63 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 3.21-3.13 (m, 3 H), 3.00-2.95 (m, 2 H), 2.83-2.75 (m, 2 H), 2.66-2.64 (m, 1 H), 1.74-1.71 (m, 1 H), 1.57-1.50 (m, 4 H), 1.08-1.07 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 307.0, RT = 3.01 minutos, (Programa P1, Columna Y).

35 G: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] pirrolidinio

40 A una solución agitada del compuesto 41 (0.3 g, 0.98 mmol) en cloroformo (6 mL) se le añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.68 g, 4.90 mmol) y yoduro de etilo (0.75 mL, 9.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1-2% de metanol-DCM para proporcionar un compuesto pegajoso. El compuesto se liofilizó y se secó a alto vacío para obtener el compuesto deseado.

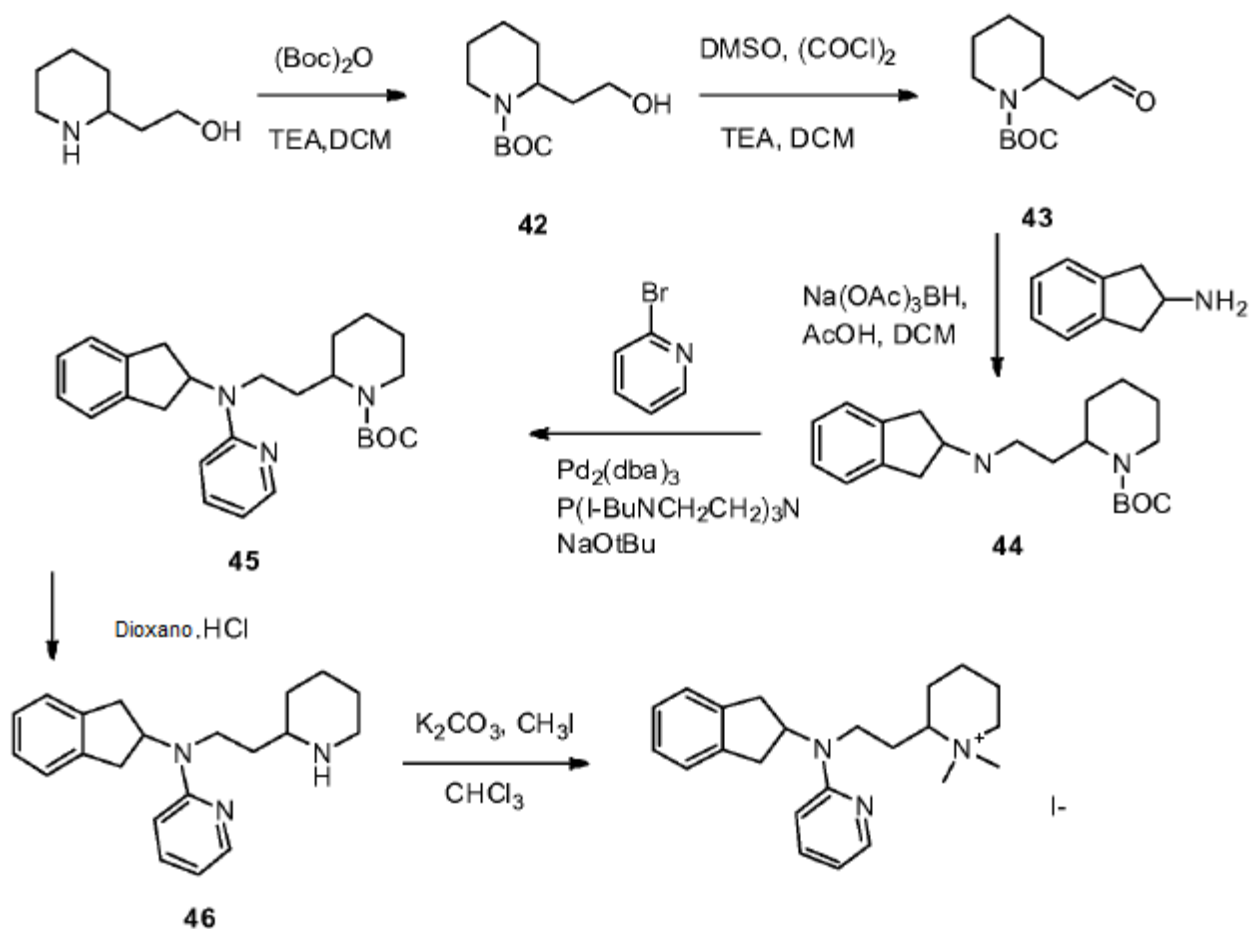
Rendimiento: 0.12 g (24.99%);

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.25-7.16 (m, 6 H), 6.89 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2 H), 6.73 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 3.59-3.55 (m, 1 H), 3.45-3.36 (m, 2 H), 3.25-3.05 (m, 8 H), 3.02-2.94 (m, 2 H), 2.22-2.20 (m, 1 H), 1.92-1.90 (m, 3 H), 1.69-1.64 (m, 2 H), 1.18-1.08 (m, 6 H);

45 LCMS [M+] = 363.0, RT = 3.07 minutos, (Programa P1, Columna Y);

UPLC: 98.00% (RT = 4.97 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8 $\mu$ ).

Ejemplo 37: Procedimiento general G-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(piridina-2-il)amino)etil]piperidinio



5 A. Éster tert-butilico del ácido 2- (2-hidroxietil) piperidina-1-carboxílico (compuesto 42)

10 A una solución agitada de piperidina-2-etanol (5 g, 38.69 mmol) en DCM (80 mL) se le añadió TEA (6.5 mL, 46.43 mmol), seguido de anhídrido de BOC (9.8 mL, 42.56 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 42 en bruto.

Rendimiento: 10 g (en bruto);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  4.33 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.20-4.18 (m, 1 H), 3.82-3.79 (m, 2 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 2.73 (t, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.79-1.72 (m, 1 H), 1.61-1.47 (m, 7 H), 1.38 (s, 9 H), 1.26-1.22 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 230.2, RT = 2.95 minutos, (Programa P1, Columna Y).

15 B. Éster tert-butilico del ácido 2- (2-oxoetil) piperidina-1-carboxílico (compuesto 43)

20 A una solución agitada de DMSO (1.86 mL, 26.2 mmol) en DCM (60 mL) se le añadió (COCl)<sub>2</sub> (1.13 mL, 13.1 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 15 minutos. El compuesto 42 (2 g, 8.733 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió entonces gota a gota a -78 °C y la solución luego se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Luego se añadió TEA (6.06 mL, 43.66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 43 pegajoso en bruto.



Rendimiento: 2.4 g (en bruto).

C. Éster tert-butilico del ácido 2- [2-((indan-2-il) amino) etil] piperidina-1-carboxílico (compuesto 44)

5 A una solución agitada del compuesto 43 (2.4 g, 10.57 mmol) en DCM (50 mL) se le añadieron sucesivamente 2-aminoindano (1.37 mL, 10.57 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (6.72 g, 31.72 mmol) y ácido acético (2 gotas) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se alcalinizó con NaOH 1N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (usando malla de sílice 230-400) eluyendo con metanol al 4-5%-DCM para proporcionar el compuesto 44 deseado.

Rendimiento: 1.6 g (44.4%);

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.18-7.13 (m, 2 H), 7.11-7.08 (m, 2 H), 4.19 (brs, 1 H), 3.84-3.81 (m, 1 H), 3.52-3.49 (m, 1 H), 3.07-3.02 (m, 2 H), 2.76-2.60 (m, 5 H), 1.86-1.83 (m, 1 H), 1.57-1.50 (m, 7 H), 1.39 (s, 9 H), 1.25-1.23 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 345.0, RT = 3.04 minutos, (Programa P1, Columna Y).

D: éster tert-butilico del ácido 2- [2-((indan-2-il) (piridin-2-il) amino) etil] piperidina-1-carboxílico (compuesto 45)

15 La mezcla agitada del compuesto 44 (0.6 g, 1.74 mmol), 2-bromo-piridina (0.17 mL, 1.74 mmol) y NaOtBu (0.23 g, 2.44 mmol) en tolueno (20 mL) se purgó con argón durante 15 minutos. A continuación, se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.08 g, 0.09 mmol) y P(*i*-BuNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N (0.12 mL, 0.35 mmol). La mezcla resultante se desgasificó de nuevo con argón durante 15 minutos y se calentó a 110 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (usando gel de sílice de malla 230-400) eluyendo con 1-20 2% de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto 45 deseado.

Rendimiento: 0.32 g (43.6%);

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.10-8.08 (m, 1 H), 7.51-7.47 (m, 1 H), 7.25-7.23 (m, 2 H), 7.17-7.15 (m, 2 H), 6.62 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6.57-6.54 (m, 1 H), 5.29-5.26 (m, 1 H), 4.10-4.08 (m, 1 H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.22-3.13 (m, 3 H), 2.98-2.91 (m, 2 H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 1.83-1.80 (m, 1 H), 1.67-1.61 (m, 1 H), 1.54-1.50 (m, 1 H), 1.45-1.42 (m, 4 H), 1.32 (s, 9 H), 1.26-1.17 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 422.6, RT = 3.18 minutos, (Programa R1, Columna X).

E. 2- [2-((Indan-2-il) (piridin-2-il) amino) etil] piperidina (compuesto 46)

30 Se añadió dioxano-HCl (10 mL) al compuesto 45 (0.35 g, 0.83 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 horas. La mezcla de reacción se secó a presión reducida. El compuesto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto deseado 46.

Rendimiento: 0.23 g (87%);

LCMS [M+H] = 322.4, RT = 2.25 minutos, (Programa R1, Columna Z).

F. yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (piridina-2-il) amino) etil] piperidinio

35 A una solución agitada del compuesto 46 (0.12 g, 0.37 mmol) en cloroformo (5 mL) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.257 g, 1.87 mmol) y yoduro de metilo (0.12 mL, 1.87 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C, durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (usando sílice de malla 230-400) eluyendo con 2-3% de metanol-DCM para proporcionar el compuesto deseado.

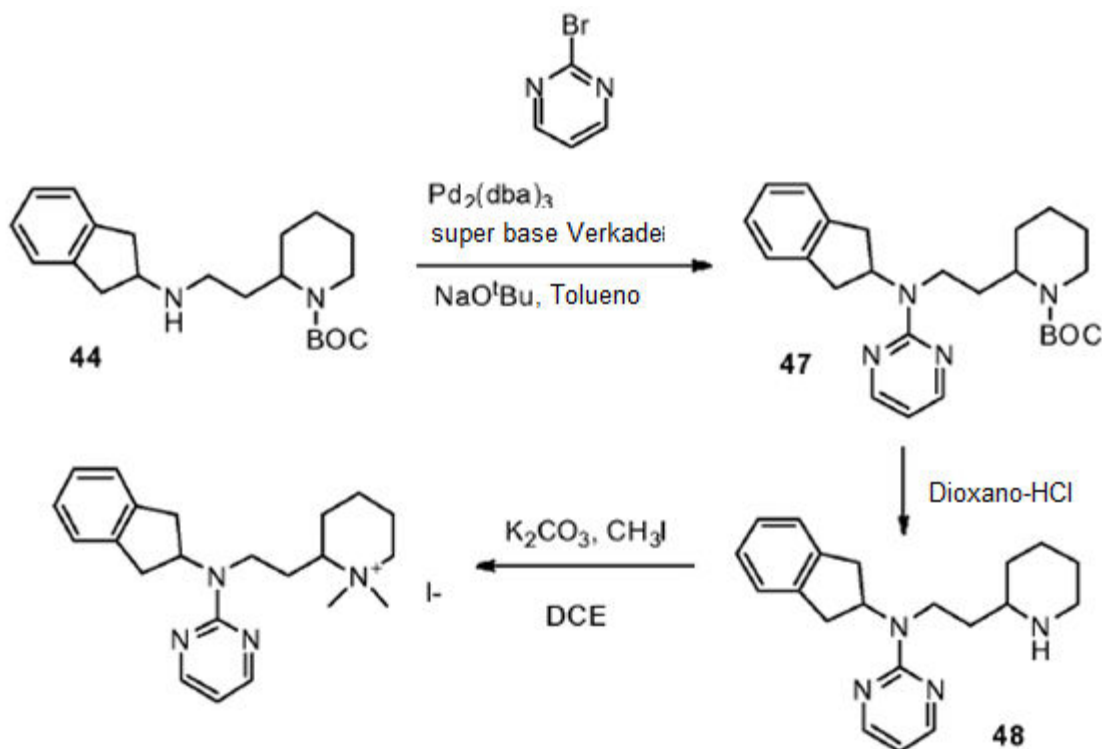
40 Rendimiento: 0.08 g (44.96%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.11 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 7.52 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.27-7.25 (m, 2 H), 7.19-7.17 (m, 2 H), 6.74 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 6.63-6.60 (m, 1 H), 5.17-5.10 (m, 1 H), 3.46-3.43 (m, 3 H), 3.28-3.25 (m, 2 H), 3.20-3.13 (m, 2 H), 3.07-2.99 (m, 5 H), 2.85 (s, 3 H), 2.12-2.09 (m, 1 H), 1.92-1.89 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 1 H), 1.70-1.67 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 2 H), 1.40-1.37 (m, 1 H);

45 LCMS [M+] = 350.4, RT = 1.72 minutos (Programa R1, Columna Z)

UPLC: 99.57% (RT = 2.70 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® XDB-C18 (4.6 x 50 mm), 1.8 $\mu$ ).

Ejemplo 38: Procedimiento general H-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(pirimidina-2-il)amino)etil]piperidinio



5

A. Éster tert-butilico del ácido 2- [2-((Indan-2-il) (pirimidin-2-il) amino) etil] piperidina-1-carboxílico (compuesto 47)

10 A una solución agitada del compuesto 44 (1.2 g, 3.48 mmol) en tolueno seco (35 mL) se le añadieron 2-bromo-pirimidina (0.55 g, 3.48 mmol) y  $\text{NaOtBu}$  (0.47 g, 4.88 mmol) y la solución se purgó con argón durante 30 minutos. Luego se añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.159 g, 0.17 mmol) y la super base de Verkade (0.24 g, 0.70 mmol) y la solución se calentó a reflujo, durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un reactivo de Celite® y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 14-15% de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto 47.

15 Rendimiento: 0.303 g (20.6%);

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.35 (d,  $J = 5$  Hz, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 6.61 (t,  $J = 5$  Hz, 1 H), 5.47-5.43 (m, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.77-3.74 (m, 1 H), 3.42-3.39 (m, 1 H), 3.18-3.11 (m, 2 H), 3.03-2.97 (m, 2 H), 2.65 (t,  $J = 12$  Hz, 1 H), 1.89-1.87 (m, 1 H), 1.66-1.63 (m, 1 H), 1.55-1.37 (m, 6 H), 1.31 (s, 9 H), 1.26-1.17 (m, 1 H);

LCMS  $[\text{M}+\text{H}] = 423.2$ , RT = 2.62 minutos, (Programa P1, Columna Y).

20 B. 2- [2-((Indan-2-il) (pirimidin-2-il) amino) etil] piperidina (compuesto 48)

Al compuesto 47 (0.303 g, 0.72 mmol) se le añadió dioxano-HCl (20 mL) en condiciones heladas y la solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró luego a presión reducida y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 48 pegajoso.

25 Rendimiento: 0.21 g (90.83%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.34 (d,  $J = 5$  Hz, 2 H), 7.22-7.21 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 6.59 (t,  $J = 9$  Hz, 1 H), 5.37-5.34 (m, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.77-3.74 (m, 1 H), 3.55-3.53 (m, 2 H), 3.16-3.01 (m, 4 H), 2.9-2.88 (m, 1 H), 1.53-1.45 (m, 5 H), 1.35-1.23 (m, 3 H);

LCMS  $[\text{M}+\text{H}] = 322.8$ , RT = 3.08 minutos, (Programa P1, Columna Y).

5 C. yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il) (pirimidina-2-il) amino) etil] piperidinio

A una solución agitada del compuesto 48 (0.21 g, 0.65 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.45 g, 3.26 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (0.2 mL, 3.26 mmol). La solución se agitó a  $50^\circ\text{C}$ , durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra eluyendo con 1-1.5% de metanol-DCM para obtener el compuesto deseado.

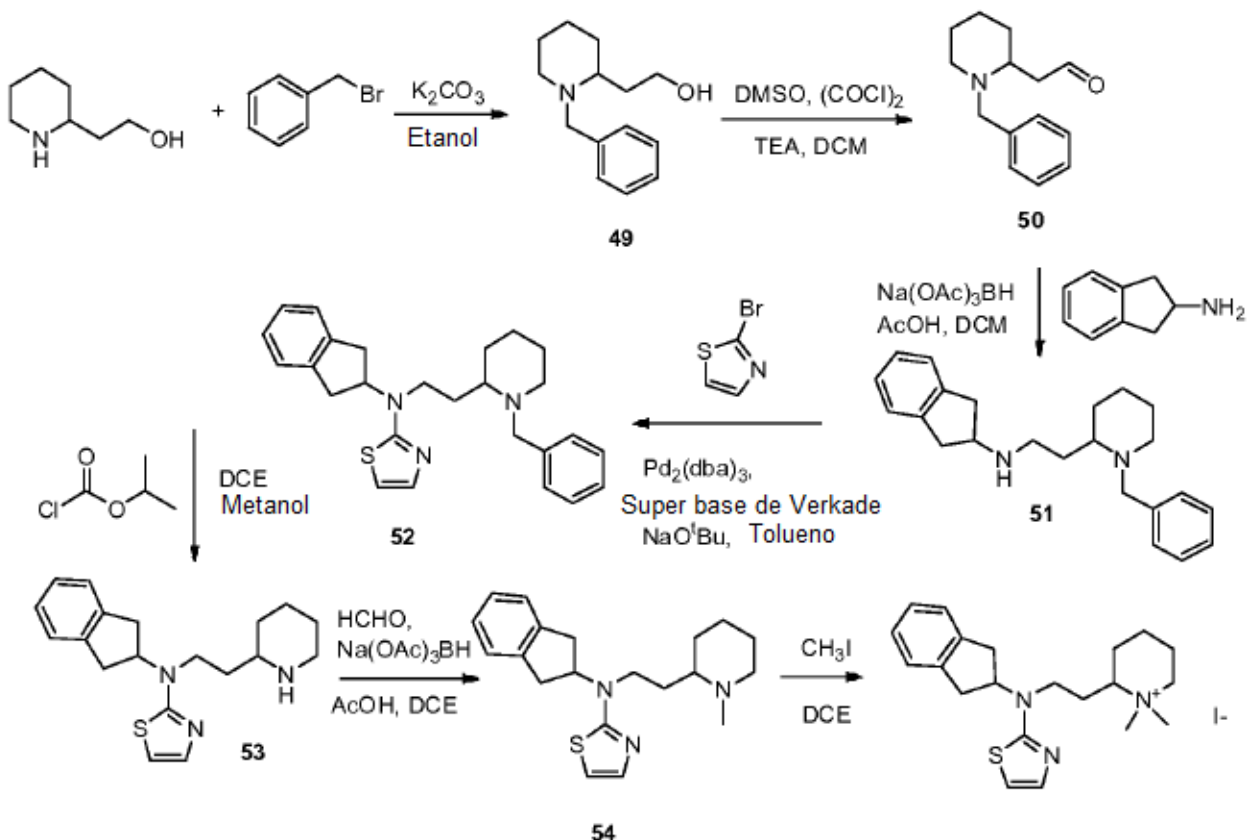
Rendimiento: 0.16 g (51.34%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.39 (d,  $J = 5$  Hz, 2 H), 7.25-7.24 (m, 2 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 6.68-6.66 (m, 1 H), 5.45-5.41 (m, 1 H), 3.55-3.51 (m, 2 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.26-3.23 (m, 2 H), 3.12-3.05 (m, 7 H), 2.86 (s, 3 H), 2.20-2.17 (m, 1 H), 1.93-1.36 (m, 7 H);

15 LCMS  $[\text{M}^+] = 351$ , RT = 2.90 minutos, (Programa P1, Columna Y);

UPLC: 99.9% (RT = 4.70 minutos,  $\lambda_{220\text{nm}}$ , Fase móvil; A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8 $\mu$ ).

Ejemplo 39: Procedimiento general I-Preparación de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(tiazol-2-il)amino)etil]piperidinio



20

A. 2-(1-bencilpiperidin-2-il) etanol (compuesto 49)

A una solución agitada de piperidina-2-etanol (20 g, 155 mmol) en etanol (240 mL) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (106 g, 775.1 mmol) seguido de la adición de bromuro de bencilo (18.4 mL, 155.04 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a rt durante una noche, se filtró a través de un embudo sinterizado y se concentró. El material en bruto se disolvió en

## ES 2 675 510 T3

acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 49 líquido.

Rendimiento: 25 g (73.65%);

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 13 Hz, 4 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.88 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 3.54-3.41 (m, 2 H), 3.31-3.23 (m, 1 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.45 (s, 1 H), 2.06-2.01 (m, 1 H), 1.83-1.76 (m, 1 H), 1.66-1.57 (m, 3 H), 1.42-1.26 (m, 4 H);

LCMS [M+H] = 220.4, RT = 2.35 minutos, (Programa P1, Columna Y).

B. (1-Bencilpiperidin-2-il) acetaldehído (compuesto 50)

10 Se añadió una solución agitada de DMSO (5.84 mL, 82.2 mmol) en DCM seco (220 mL) (COCl)<sub>2</sub> (3.55 mL, 41.1 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Luego se añadió lentamente una solución del compuesto 49 (6 g, 27.4 mmol) en DCM (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C, durante 1 hora. Se añadió TEA (13.8 mL, 137 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó y se dejó llegar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 50 pegajoso.

15 Rendimiento: 7.0 g (en bruto);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.76 (s, 1 H), 7.43-7.21 (m, 5 H), 3.81 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 3.06 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 2.92 (s, 1 H), 2.71-2.62 (m, 2 H), 2.58-2.49 (m, 3 H), 2.13-2.03 (m, 1 H), 1.79-1.59 (m, 3 H), 1.44-1.35 (m, 4 H), 1.23-1.16 (m, 1 H).

C. 2-[1-Bencil-2-((indan-2-il) amino) etil] piperidina (compuesto 51)

20 A una solución agitada del compuesto 50 (7 g, 32.2 mmol) en DCM (120 mL) se le añadieron sucesivamente 2-aminoindano (4.29 mL, 32.2 mmol), Na(OAc)<sub>3</sub>BH (20.5 g, 96.7 mmol) y ácido acético (3 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó agitar a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se alcalinizó con una solución de NaOH 1N. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 1-2% de metanol-DCM para proporcionar el compuesto 51.

25 Rendimiento: 6.6 g (61.37%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29-7.0 (m, 9 H), 3.91 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 3.48-3.46 (m, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 3.18-3.12 (m, 1 H), 3.05-2.99 (m, 2 H), 2.64 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 2.62-2.55 (m, 5 H), 2.38 (s, 1 H), 2.01-1.95 (m, 1 H), 1.78 (s, 1 H), 1.74-1.70 (m, 1 H), 1.67-1.60 (m, 3 H), 1.41-1.27 (m, 6 H);

30 LCMS [M+H] = 334.8, RT = 3.0 minutos, (Programa P1, Columna Y).

D. 2-[1-Bencil-2-((indan-2-il) (tiazol-2-il) amino) etil] piperidina (compuesto 52)

35 A una solución agitada del compuesto 51 (2 g, 5.98 mmol) en tolueno seco (35 mL) se le añadieron 2-bromo-tiazol (0.53 mL, 5.98 mmol) y NaOtBu (0.805 g, 8.38 mmol) y la solución se desgasificó con argón durante 30 minutos. Después se añadieron Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.274 g, 0.30 mmol) y la base súper de Verkade (0.42 mL, 1.19 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo, durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 20-22% de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto 52.

Rendimiento: 0.688 g (27.42%);

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29-7.20 (m, 9 H), 7.12 (m, 1 H), 6.73 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.79-4.75 (m, 1 H), 3.82 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 3.40-3.37 (m, 1 H), 3.35-3.25 (m, 2 H), 3.23-3.07 (m, 3 H), 2.67-2.61 (m, 1 H), 2.5-2.49 (m, 1 H), 2.32-2.26 (m, 1 H), 2.22-1.98 (m, 1 H), 1.97-1.95 (m, 1 H), 1.93-1.82 (m, 3 H), 1.73-1.51 (m, 4 H);

LCMS [M+H] = 418.1, RT = 3.95 minutos, (Programa P1, Columna Y).

E. 2-[2-((Indan-2-il)(tiazol-2-il)amino)etil]piperidina (compuesto 53)

45 A una solución agitada del compuesto 52 (0.688 g, 1.64 mmol) en DCE (15 mL) se le añadió cloroformiato de isobutilo (0.53 mL, 4.94 mmol) a 0 °C y la solución se calentó a reflujo, durante 9.5 horas. Se añadió metanol (30 mL) y la mezcla

se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 53.

Rendimiento: 0.53 g (98.78%);

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.4-7.18 (m, 4 H), 7.0 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 6.52-6.48 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.70-4.67 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.73-3.59 (m, 1 H), 3.28-3.10 (m, 3 H), 3.08-2.98 (m, 1 H), 2.78-2.75 (m, 1 H), 1.99-1.97 (m, 1 H), 1.86-1.82 (m, 1 H), 1.78-1.75 (m, 2 H), 1.7-1.68 (m, 2 H), 1.58-1.55 (m, 1 H), 1.39-1.34 (m, 2 H);

LCMS  $[\text{M}+\text{H}] = 328$ , RT = 3.08 minutos, (Programa P1, Columna X).

F. 2- [2-((Indan-2-il) (tiazol-2-il) amino) etil] -1-metilpiperidina (compuesto 54)

10 A una solución agitada del compuesto 53 (0.53 g, 1.62 mmol) en DCE (25 mL) se le añadieron sucesivamente formaldehído (solución al 35% en  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.2 mL, 2.43 mmol),  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (1.03 g, 4.86 mmol) y ácido acético (0.2 mL) a 0 °C, y la solución se dejó agitar a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se alcalinizó con solución de  $\text{NaOH}$  1N. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre alúmina neutra eluyendo 1% metanol-DCM para obtener el compuesto 54.

15 Rendimiento: 0.25 g (45.25%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.26-7.24 (m, 2 H), 7.18-7.15 (m, 2 H), 7.13 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 6.74 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 4.80-4.76 (m, 1 H), 3.35-3.31 (m, 1 H), 3.31-3.20 (m, 3 H), 3.12-3.06 (m, 2 H), 2.67-2.64 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.87-1.84 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 2 H), 1.61-1.55 (m, 2 H), 1.45-1.38 (m, 1 H), 1.35-1.32 (m, 2 H), 1.23-1.11 (m, 3 H);

LCMS  $[\text{M}+\text{H}] = 342$ , RT = 2.91 minutos, (Programa P1, Columna Y).

20 G. yoduro de 1,1-Dimetil-2- [2-((indan-2-il) (tiazol-2-il) amino) etil] piperidinio

25 A una solución agitada del compuesto 54 (0.25 g, 0.733 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió yoduro de metilo (0.2 mL, 2.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra eluyendo con metanol al 1% -DCM para proporcionar un compuesto sólido. El material sólido se cristalizó en metanol-éter para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color blanco crema.

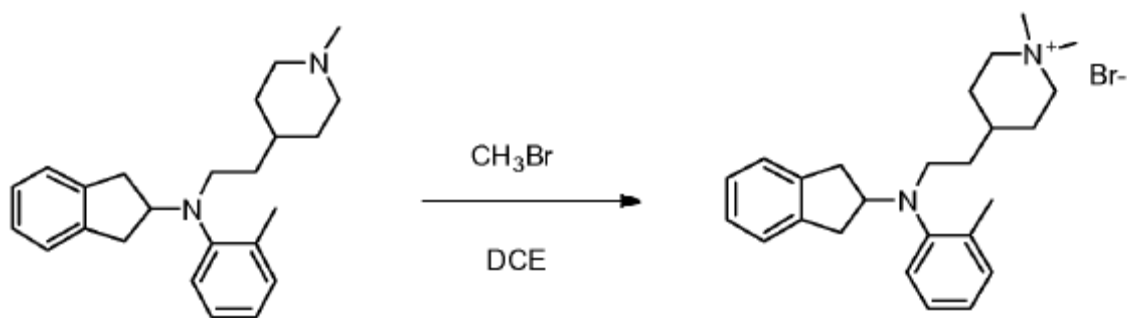
Rendimiento: 0.146 g (41.24%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.28-7.22 (m, 2 H), 7.19-7.16 (m, 3 H), 6.83 (d,  $J = 4$  Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 3 H), 3.2-3.08 (m, 6 H), 3.01 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.32-2.21 (m, 1 H), 1.86-1.78 (m, 2 H), 1.67 (d,  $J = 12$  Hz, 2 H), 1.52-1.49 (m, 2 H), 1.38-1.35 (m, 1 H);

30 LCMS  $[\text{M}^+] = 356.2$ , RT = 2.44 minutos, (Programa R1, Columna Z);

UPLC: 99.28% (RT = 4.56 minutos,  $\lambda_{260\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ ).

Ejemplo 40: Procedimiento general J-Preparación de bromuro de 1,1-dimetil-4- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio



55

5 A una solución agitada del compuesto 55, que se prepara según el procedimiento general A1 para la preparación del compuesto 8 (excepto que se sustituye el compuesto 7e por el compuesto 7 y la 4- (2-hidroxietil) -1-metilpiperidina por el compuesto 5, ( 1.2 g, 3.45 mmol) en DCE (20 mL) se le añadió una solución de bromuro de metilo (solución al 25% en tolueno, 5.23 mL, 13.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas en un tubo sellado. la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (malla 230-400) eluyendo con metanol-DCM al 10% y luego se cristalizó en metanol-éter para proporcionar el compuesto deseado.

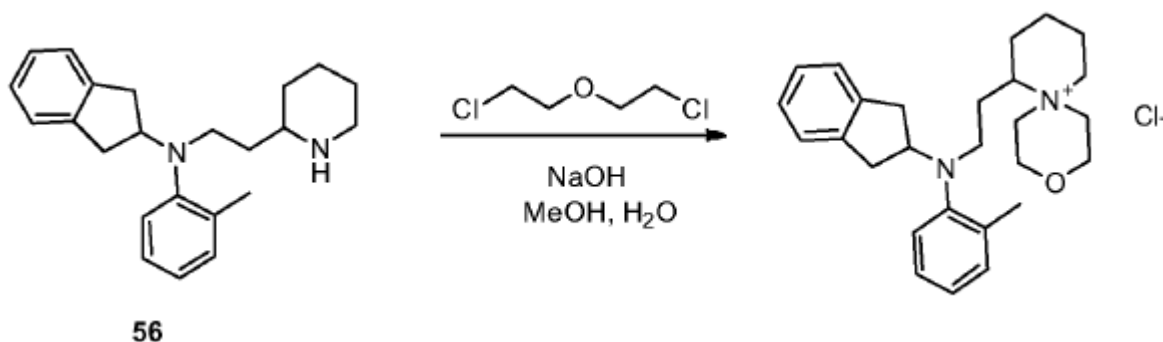
Rendimiento: 1.5 g (98.15%);

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7.21 (t,  $J = 8$  Hz, 2 H), 7.17-7.14 (m, 2 H), 7.11-7.09 (m, 2 H), 7.03 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H), 3.98-3.94 (m, 1 H), 3.37-3.33 (m, 2 H), 3.24-3.18 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.02-2.92 (m, 7 H), 2.79 (dd,  $J = 15, 8$  Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.69-1.66 (m, 2 H), 1.51-1.46 (m, 3 H), 1.27-1.25 (m, 2 H);

LCMS:  $[\text{M}^+] = 363.2$ , RT = 3.30 minutos, (Programa P1, Columna Y);

UPLC: 99.54% (RT = 3.21 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: A TFA al 0.05% en agua, B Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ ).

15 Ejemplo 41: Procedimiento general K - Preparación de cloruro de 7-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]-3-oxa-6-azaspiro[5.5]undecan-6-io



20 A una solución agitada de NaOH (78 mg, 195 mmol) en agua (16 mL) se le añadió 1-cloro-2- (2-cloro-etoxi) etano (0.3 mL, 2.6 mmol) y la solución se calentó a reflujo. durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución del compuesto 56 (435 mg, 1.3 mmol) en metanol (4-5 gotas) y agua (4 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo, durante 16 horas. Se añadió 40% de NaOH a la mezcla de reacción en condiciones de sal de hielo y se extrajo con cloroformo. La solución se secó luego sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra, eluyendo con metanol al 2-3% -DCM para proporcionar un sólido. El material sólido se trituró con éter seco y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado como un sólido de color blanco.

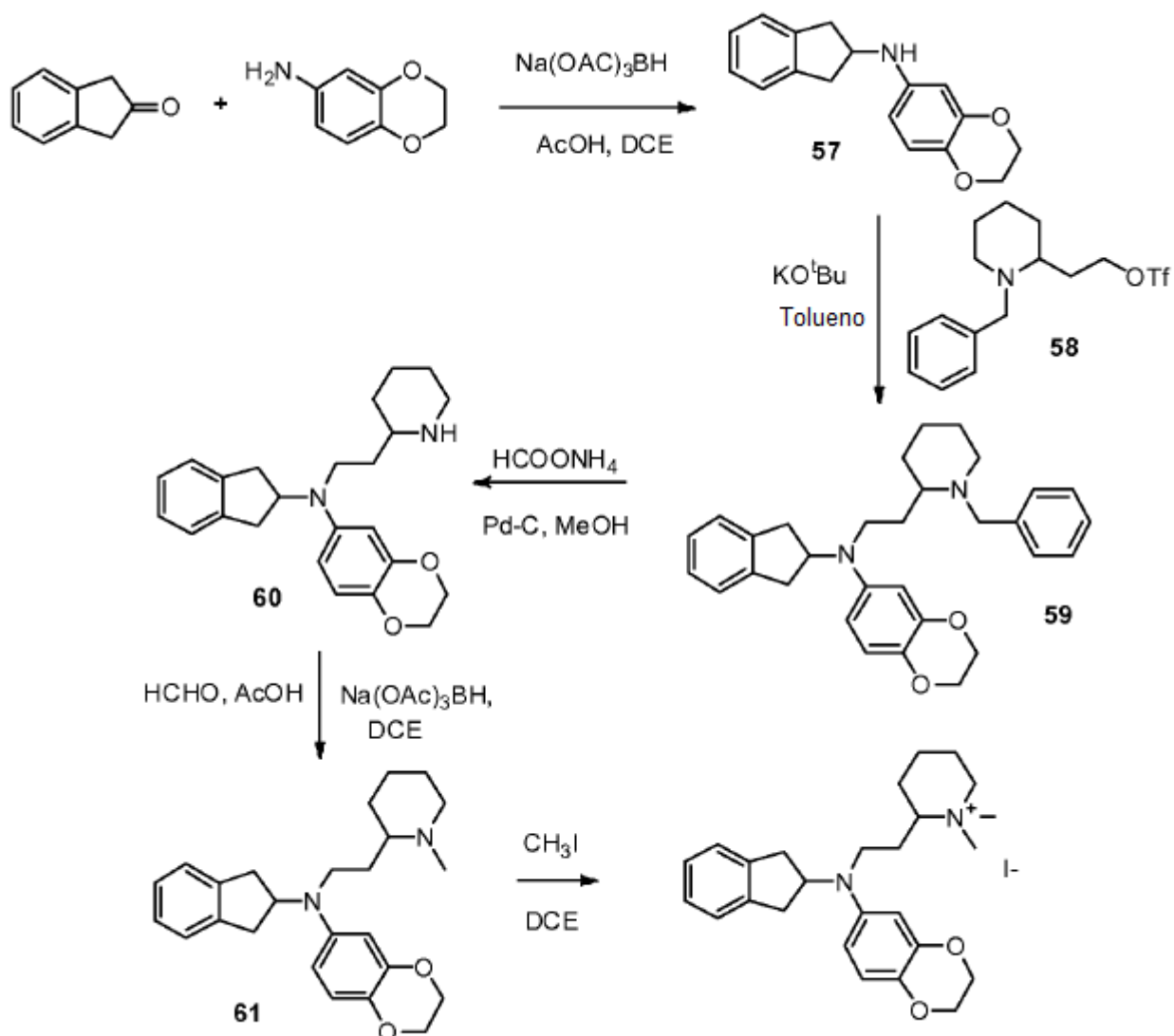
Rendimiento: 88 mg (15.35%);

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  .33-7.31 (m, 1 H), 7.26-7.21 (m, 4 H), 7.19-7.10 (m, 2 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 4.06-4.02 (m, 1 H), 3.96-3.90 (m, 1 H), 3.84-3.73 (m, 3 H), 3.59-3.49 (m, 5 H), 3.12-3.10 (m, 2 H), 3.02-2.95 (m, 3 H), 2.92-2.81 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.97 (brs, 1 H), 1.88 (brs, 1 H), 1.71 (brs, 2 H), 1.58-1.48 (m, 4 H);

LCMS  $[\text{M}^+] = 405$ , RT = 3.32 minutos, (Programa P1, Columna Y);

30 UPLC: 98.59% (RT = 5.47 minutos,  $\lambda_{220\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® XDB-C18 (4.6 x 50 mm) 1.8 $\mu$ ).

Ejemplo 42: Procedimiento general L-Preparación de 1,1-dimetil-2- [2-((2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) (indan-2-il) amino) yoduro de etilo] piperidinio



A. N-2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il-N-indan-2-ilamina (compuesto 57)

A una solución agitada de 2-indanona (2 g, 15.1 mmol) en DCE (50 mL) se le añadieron 2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-ilamina (2.28 g, 15.1 mmol), Na(OAc)<sub>3</sub>BH (4.81 g, 22.6 mmol), AcOH (1.8 mL) sucesivamente a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 9-10% de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto 57.

Rendimiento: 3.9 g (96.5%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.21-7.11 (m, 4 H), 6.60-6.56 (m, 1 H), 6.14-6.11 (m, 2 H), 5.41 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.16-4.02 (m, 6 H), 3.32-3.21 (m, 2 H), 2.77-2.71 (m, 2 H);

LCMS [M+H] = 268.2, RT = 3.54 minutos, (Programa P1, Columna Y).

B. 2- [1-Bencil-2-((2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) (indan-2-il) amino) etil] piperidina (compuesto 59)

A una solución agitada del compuesto 57 (1 g, 3.74 mmol) en tolueno seco (25 mL) se le añadió KOtBu (0.63 g, 5.61 mmol) a 0 °C y la solución se calentó a 50 °C, durante 5 horas. Luego se añadió una solución del ácido 2- (1-bencilpiperidin-2-il) -etil del ácido trifluorometanosulfónico (58) (1.4 g, 4.11 mmol) en tolueno seco (5 mL) a 0 °C y se calentó a reflujo, durante 16 horas. La TLC mostró una conversión incompleta del material de partida, por lo tanto, se añadieron otros 0.5 equivalentes del compuesto 58 y se calentó a reflujo, durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro,

## ES 2 675 510 T3

se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Combiflash® eluyendo con 7-8% de metanol-DCM para obtener el compuesto 59.

Rendimiento: 1.8 g (68.46%);

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.28-7.10 (m, 9 H), 6.69-6.67 (m, 1 H), 6.38 (m, 2 H), 4.35-4.34 (m, 1 H), 4.17-4.14 (m, 4 H), 3.67-3.63 (m, 1 H), 3.14-3.07 (m, 4 H), 2.87-2.81 (m, 3 H), 2.49-2.5 (m, 1 H), 2.32-2.28 (m, 1 H), 2.00-1.95 (m, 2 H), 1.61-1.23 (m, 8 H);

LCMS [M+H] = 468.8, RT = 4.37 minutos, (Programa P1, Columna Y).

C. 2-[2-((2,3-Dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) (indan-2-il) amino) etil] piperidina (compuesto 60)

10 A una solución agitada del compuesto 59 (1.55 g, 31 31 mmol) en metanol (30 mL) se le añadió HCOONH<sub>4</sub> (2.08 g, 33.11 mmol) y la solución se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. A continuación, se añadió Pd-C al 10% (0.4 g) y la solución se calentó a reflujo, durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un reactivo de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 60.

Rendimiento: 0.98 g (78.2%);

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.20-7.11 (m, 4 H), 6.74-6.71 (m, 1 H), 6.47-6.46 (m, 2 H), 4.33-4.29 (m, 1 H), 4.20-4.15 (m, 4 H), 3.16-3.11 (m, 3 H), 3.07-3.01 (m, 2 H), 2.88-2.81 (m, 3 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 1.75-1.67 (m, 4 H), 1.48-1.37 (m, 2 H), 1.37-1.34 (m, 1 H), 1.23-1.17 (m, 1 H);

LCMS [M+H] = 469.2, RT = 3.05 minutos, (Programa P1, Columna Y).

D. 2-[2-((2,3-Dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) (indan-2-il) amino) etil] -1-metilpiperidina (compuesto 61)

20 A una solución agitada del compuesto 60 (0.5 g, 1.32 mmol) en DCE (25 mL) se le añadieron formaldehído (solución al 35% en H<sub>2</sub>O, 0.17 mL, 1.98 mmol), Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0.84 g, 3.96 mmol) y AcOH (0.2 mL) sucesivamente a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se alcalinizó con NaOH 1N. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 5-5.2% de metanol-DCM para proporcionar el compuesto 61.

Rendimiento: 0.25 g (48.2%);

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.21-7.19 (m, 2 H), 7.13-7.11 (m, 2 H), 6.71-6.69 (m, 1 H), 6.41-6.37 (m, 2 H), 4.36-4.33 (m, 1 H), 4.19-4.14 (m, 4 H), 3.14-3.01 (m, 4 H), 2.84 (dd,  $J$  = 16, 8 Hz, 2 H), 2.67-2.64 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.78 (s, 1 H), 1.58-1.55 (m, 1 H), 1.50-1.33 (m, 5 H), 1.20-1.11 (m, 2 H);

30 LCMS [M+H] = 393.2, RT = 3.02 minutos, (Programa P1, Columna Y)

E. yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) (indan-2-il) amino) etil] piperidinio

35 A una solución agitada del compuesto 61 (0.25 g, 0.64 mmol) en DCE (3 mL) se le añadió yoduro de metilo (0.15 mL, 2.55 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 40 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía Combiflash® eluyendo con 6-7% de metanol-DCM para proporcionar un sólido. El material sólido se trituró con éter y se filtró a través de un embudo sinterizado y se secó a alto vacío para obtener el compuesto deseado.

Rendimiento: 0.185 g (54.39%);

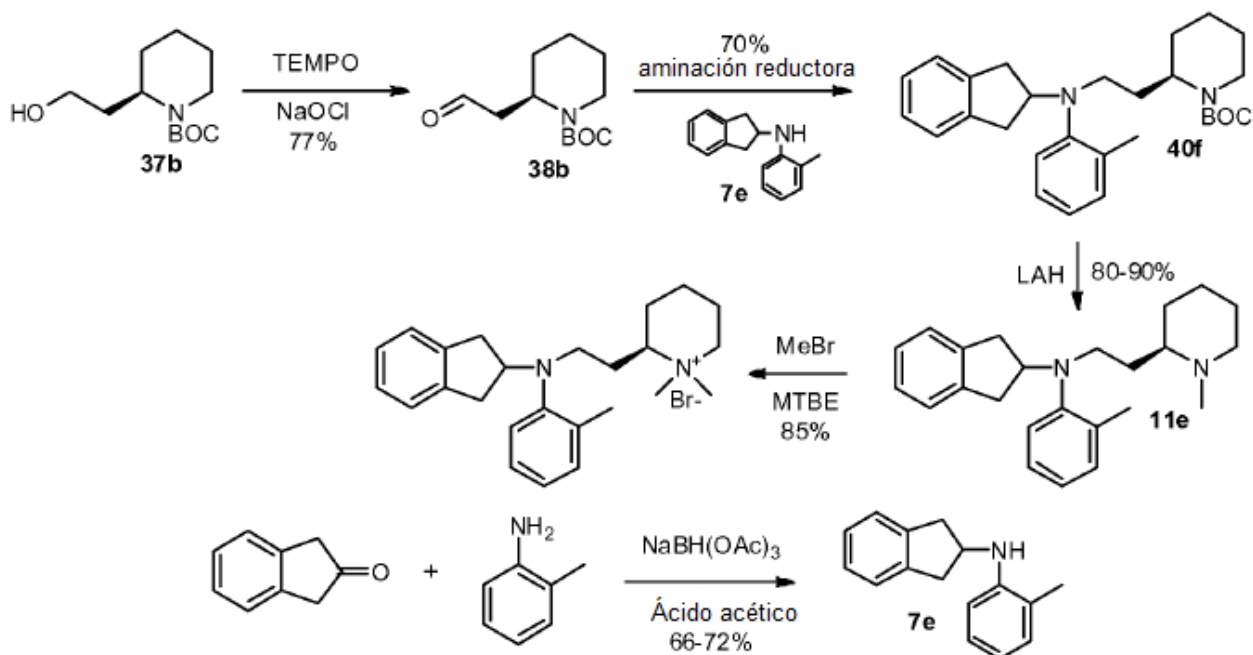
40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.20-7.19 (m, 2 H), 7.14-7.12 (m, 2 H), 6.75-6.73 (m, 1 H), 6.50-6.49 (m, 2 H), 4.34-4.30 (m, 1 H), 4.19-4.17 (m, 4 H), 3.43-3.40 (m, 1 H), 3.15-3.05 (m, 6 H), 3.03-2.8 (m, 8 H), 1.96-1.94 (m, 1 H), 1.85-1.76 (m, 2 H), 1.69-1.65 (m, 2 H), 1.54-1.51 (m, 1 H), 1.39-1.34 (m, 2 H);

LCMS [M+] = 407, RT = 2.90 minutos, (Programa P1, Columna Y);

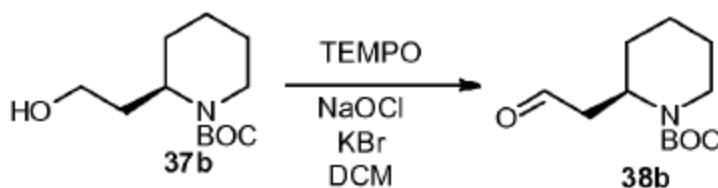
HPLC: 99.78% (RT = 3.01 minutos,  $\lambda_{220\text{nm}}$ , Fase móvil A. acetato de amonio 10 mM en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Gemini® NX-C18 (4.6 x 50 mm) 3 $\mu$ ).

45 Ejemplo 43: Procedimiento general M - Preparación de bromuro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio



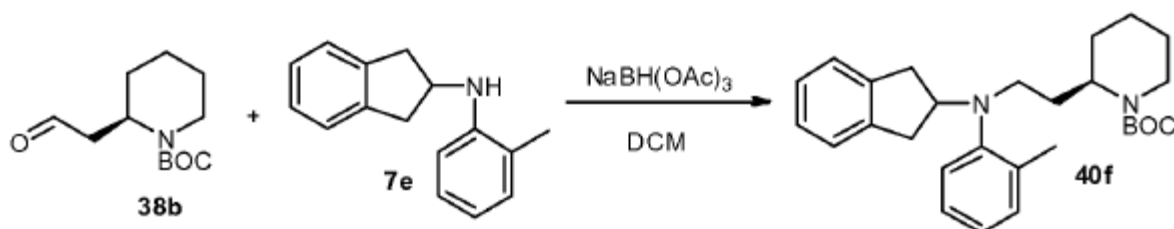


El alcohol 37b se sintetizó como se describió previamente (Tetrahedron 2007, 63, 3000-3005).



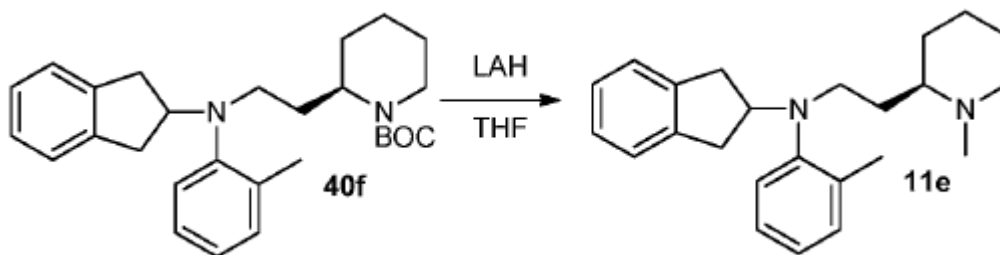
5 A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le cargó el éster tert-butílico del ácido 2- (2-hidroxi-etil) piperidina-1-carboxílico 37b (5.0 g, 21.80 mmol), diclorometano (7.50 mL), una solución de KBr (0.52 g, 4.36 mmol) en 2.0 mL de agua y TEMPO (0.1 g, 0.64 mmol). La mezcla se enfrió a aproximadamente -5 °C. Se añadió lentamente una solución de NaOCl (31.1 mL, 5.25%, 24.1 mmol) durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. La mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C, durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto de diclorometano combinado se lavó con agua (50 mL), seguido de salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto 38b (4.1 g, 83%) como un aceite incoloro.

10



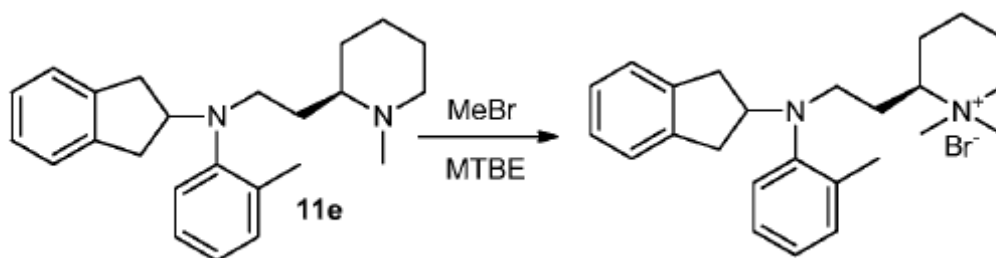
15 A un matraz de fondo redondo limpio y seco de 250 mL se le cargó triacetoxiborohidruro de sodio (5.59 g, 26.40 mmol), tamices moleculares 4 Å (10.0 g), amina 7e (7.37 g, 33.00 mmol) y diclorometano (20.0 mL). La mezcla se agitó y se enfrió a aproximadamente 0 °C, y se añadió una solución de aldehído 38b (5.0 g, 22.00 mmol) en 40 mL de diclorometano. La mezcla luego se agitó adicionalmente a 0 °C, durante aproximadamente 1 hora y a temperatura ambiente durante 40 minutos adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 mL). Después de la separación de la capa orgánica, la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de secar sobre

MgSO<sub>4</sub>, la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto 40f (7.2 g, 75.3%) como un aceite incoloro.



5 A un matraz de fondo redondo limpio y seco de 250 mL se le cargó hidruro de litio y aluminio (1.53 g, 40.27 mmol) y THF (30.0 mL). La mezcla se calentó a reflujo. Se añadió una solución de carbamato 40f (7.0 g, 16.11 mmol) en THF (40.0 mL) gota a gota durante 5 minutos. Después de calentar a reflujo, durante 15 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió agua (1.55 mL) lenta y cuidadosamente, seguido de THF (100 mL) y NaOH al 15% (1.55 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1.0 h, se añadió MgSO<sub>4</sub> y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 minutos. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto 11e (4.7 g, 84%) como un aceite de color amarillo pálido.

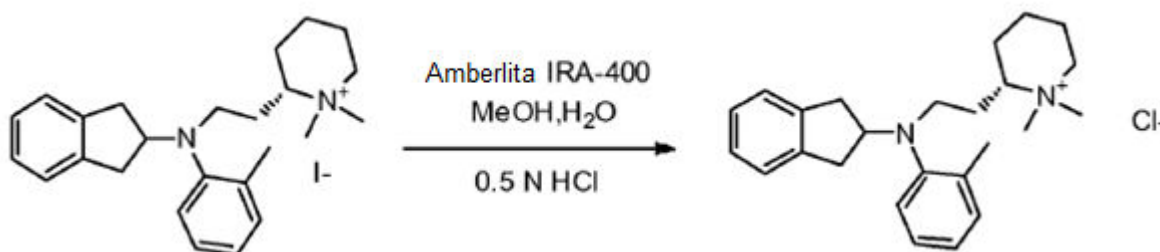
Pureza óptica mediante HPLC quiral: 99.3% ee.



15 A un matraz de fondo redondo limpio y seco de 250 mL se cargó diamina 11e (4.70 g, 13.49 mmol) y bromometano 1.07 M en MTBE (126.0 mL, 134.8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se filtró. La torta sólida se lavó con MTBE para dar el producto (4.40 g, 73%) como un polvo de color blanco. Pureza óptica mediante HPLC quiral: 99,3% ee.

Ejemplo 44: Procedimiento general N - Preparación de cloruro de (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio

20



25 El compuesto del ejemplo 35 (0.185 g, 0.50 mmol) se disolvió en metanol: agua (1: 9, 20 mL) y se trató con resina de forma de cloruro Amberlite IRA-400 durante 2 horas. La solución se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se trató con HCl 0.5 N (10 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, dos veces. El material en bruto se purificó mediante cromatografía Combiflash® (dos veces), eluyendo con metanol al 15% -DCM para proporcionar un compuesto pegajoso que mostró un pH entre 4 y 5. Luego el compuesto se liofilizó durante 16 horas. Después de la liofilización, el material sólido se purificó por cromatografía Combiflash® nuevamente eluyendo con 15% de metanol-DCM para proporcionar un compuesto pegajoso

incoloro que mostró un pH de 6. El compuesto pegajoso se liofilizó durante 16 horas para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color blanco.

Rendimiento: 0.075 g (49.84%);

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7.25-7.15 (m, 4 H), 7.13-7.09 (m, 2 H), 7.04 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H), 4.04-4.0 (m, 1 H), 3.43 (d,  $J = 12$  Hz, 1H); 3.32-3.26 (m, 1 H), 3.23-3.11 (m, 2 H), 3.01-2.81 (m, 8 H), 2.79 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.96-1.93 (m, 1 H), 1.79-1.65 (m, 4 H), 1.54-1.49 (m, 1 H), 1.40-1.38 (m, 1 H), 1.28-1.26 (m, 1 H);

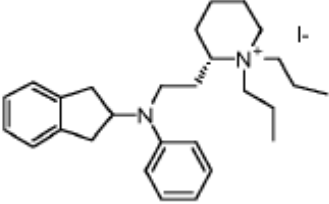
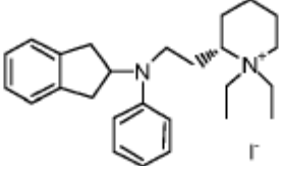
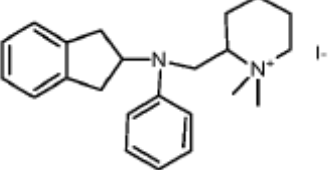
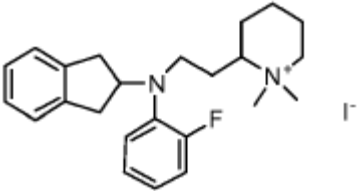
LCMS:  $[\text{M}^+] = 363.2$ , RT = 3.14 minutos, (Programa P1, Columna Y);

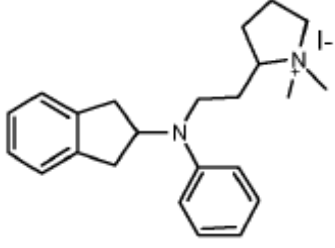
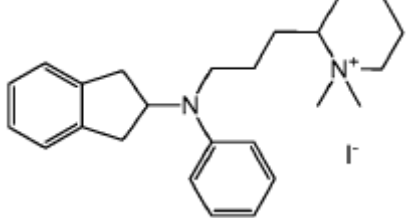
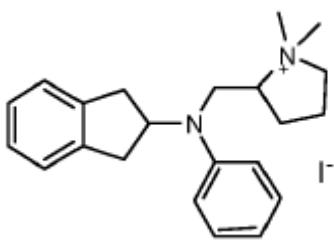
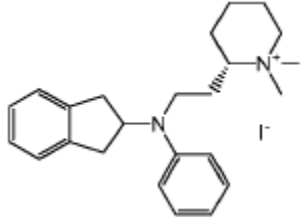
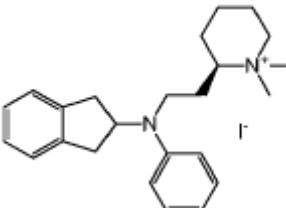
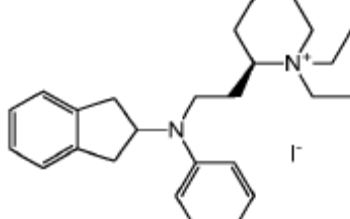
UPLC: 98.07% (RT = 5.66 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: A TFA al 0.05% en agua, B Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8  $\mu$ ).

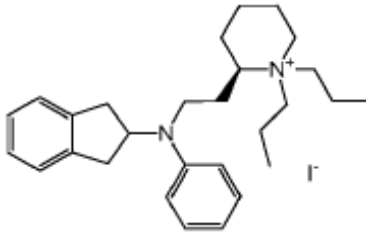
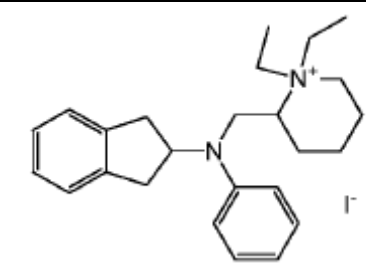
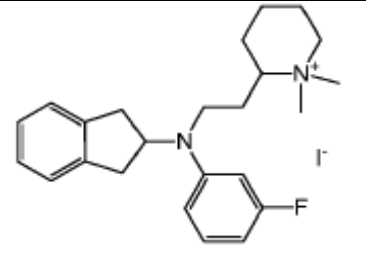
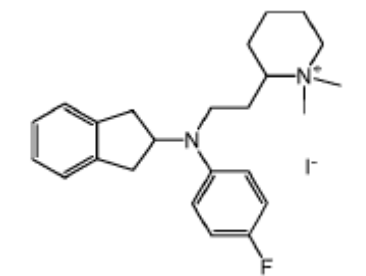
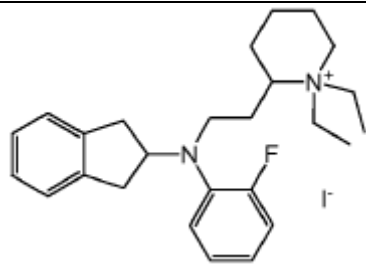
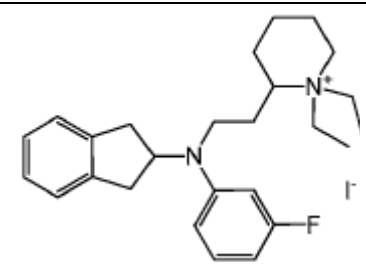
## 10 Ejemplos 45-52

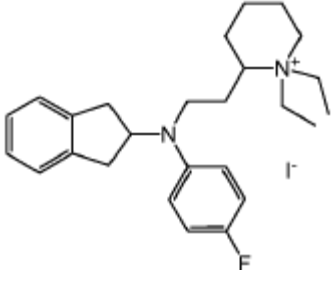
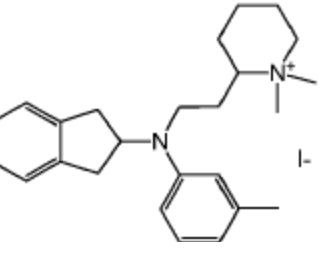
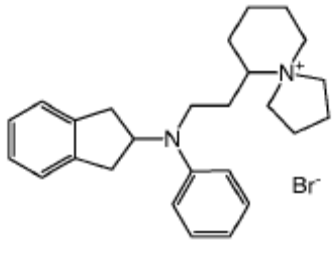
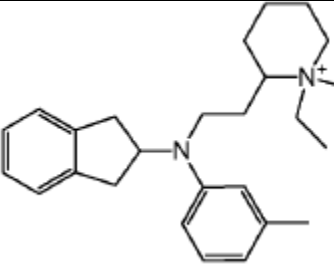
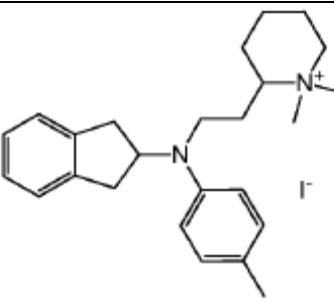
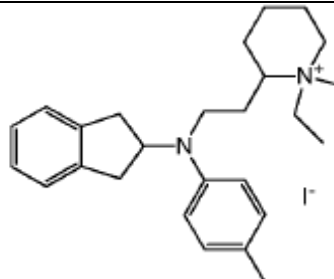
Se prepararon compuestos adicionales enumerados en la tabla 2 de una manera similar, usando los métodos descritos para los ejemplos 36 a 44 y en los esquemas 1 a 27. Los rendimientos y los datos de caracterización de  $^1\text{H-RMN}$ , LCMS y HPLC para los ejemplos 45-52 se proporcionan inmediatamente después de la tabla 2.

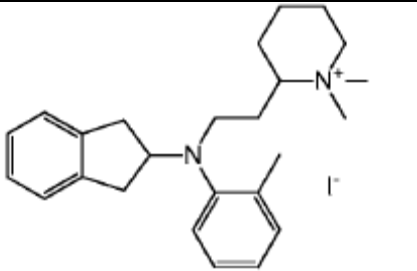
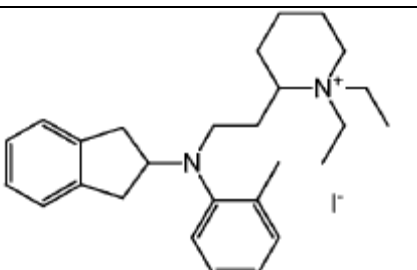
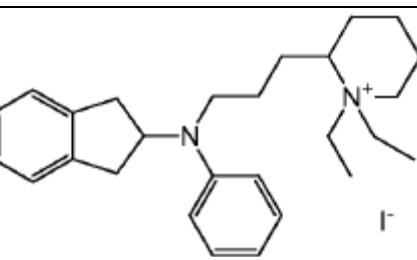
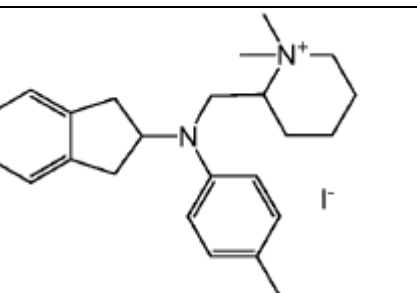
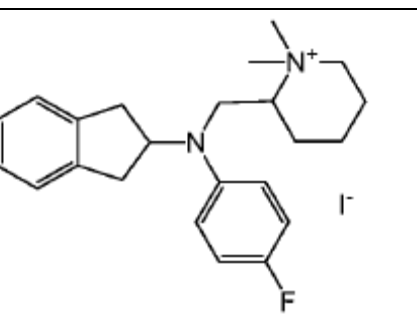
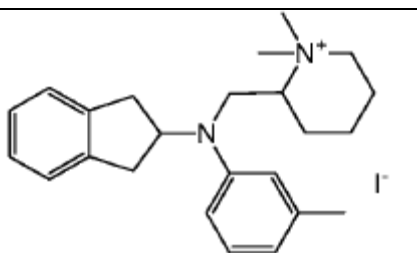
Tabla 2

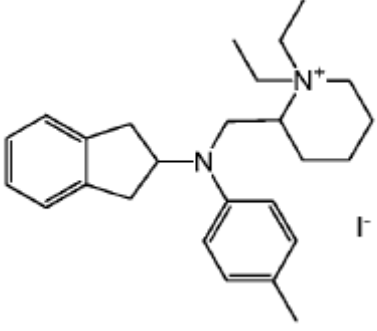
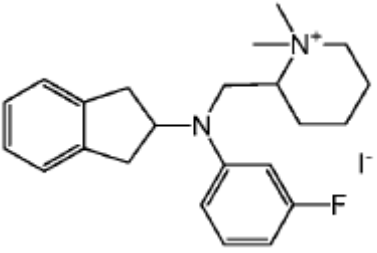
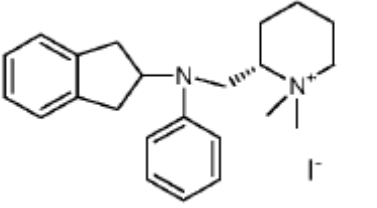
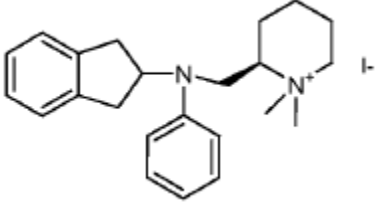
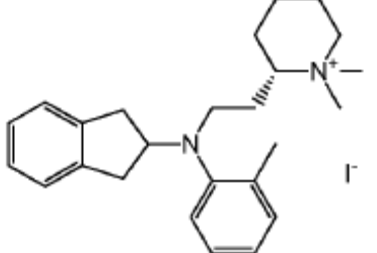
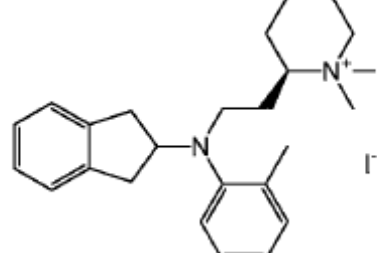
Ej	Estructura	Nombre	Programa LC, columna	Ruta de síntesis
1		yoduro de (S)-1,1-dipropil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	A1 o M
2		yoduro de (S)-1,1-dietyl-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	A2 o M
3		yoduro de 1,1-dimetil-2-[[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B1
4		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio	R1, X	B2

5		<p>yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil) amino) etil]pirrolidinio</p>	<p>P1, Z</p>	<p>C</p>
7		<p>yoduro de 1,1-dimetil-2-[3-((indan-2-il)(fenil)amino) propilo]piperidinio</p>	<p>P1, Y</p>	<p>D</p>
8		<p>yoduro de 1,1-dimetil-2-[[3-((indan-2-il)(fenil)amino) metil]pirrolidinio</p>	<p>P1, Y</p>	<p>E</p>
9		<p>yoduro de (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino) etil]piperidinio</p>	<p>P1, X</p>	<p>A2 o M</p>
10		<p>yoduro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino) etil]piperidinio</p>	<p>P2, Y</p>	<p>A2 o M</p>
11		<p>yoduro de (R)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino) etil]piperidinio</p>	<p>P1, Y</p>	<p>A2 o M</p>

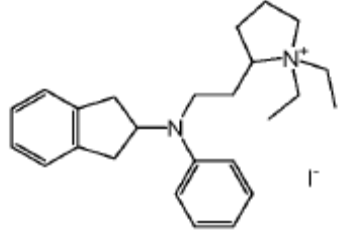
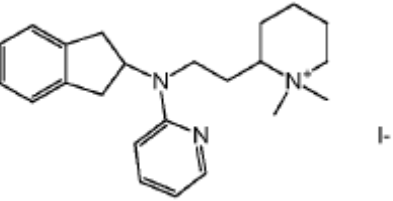
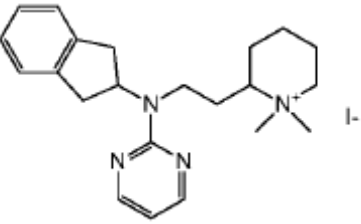
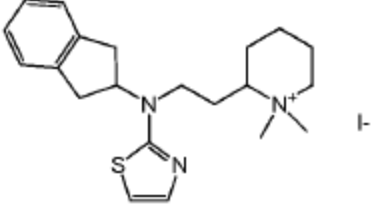
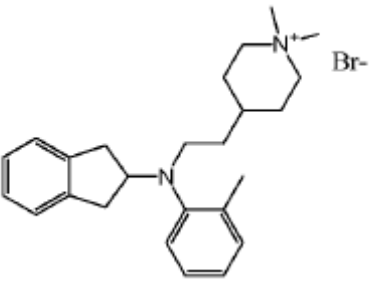
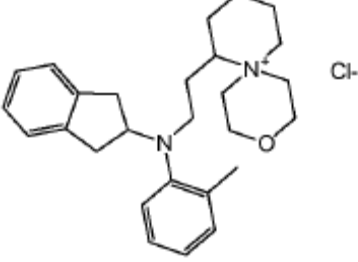
12		yoduro de (R)-1,1-dipropil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	A2 o M
13		yoduro de 1,1-dietil-2-[[indan-2-il)(fenil)amino) metil]piperidinio	P1, Y	B1
14		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((3-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil] piperidinio	R1, X	B2
15		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((4-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil] piperidinio	R1, X	B2
16		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((2-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil] piperidinio	P1, Y	B2
17		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((3-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil] piperidinio	P1, Y	B2

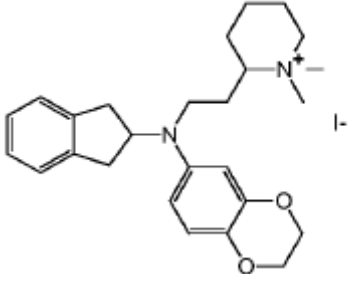
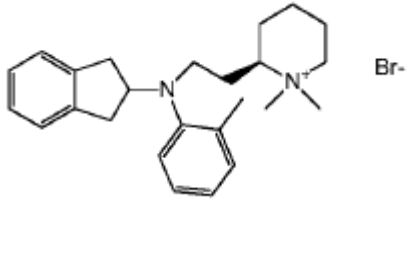
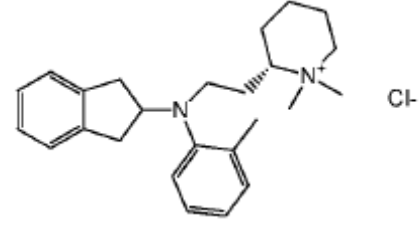
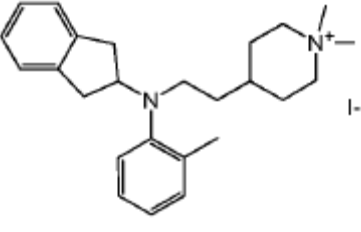
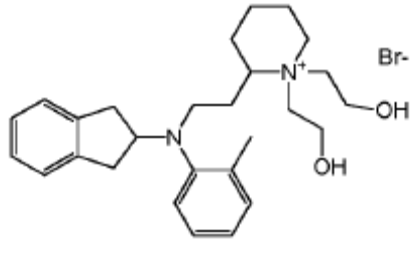
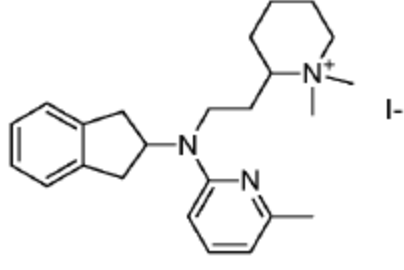
18		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((4-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B2
19		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(3-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B2
20		bromuro de 6-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]-5-azoniaspiro[4.5]decano	P1, Y	B2
21		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(3-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B2
22		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(4-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B2
23		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(4-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B2

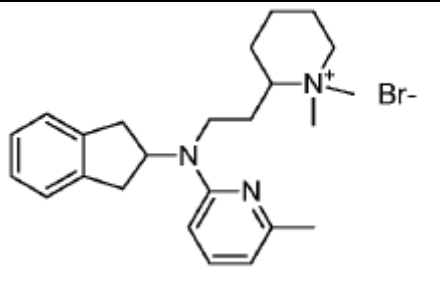
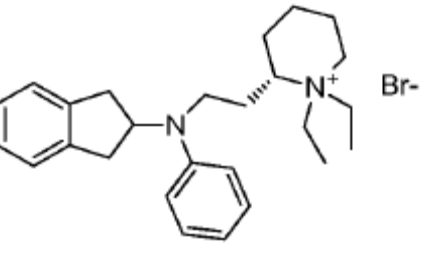
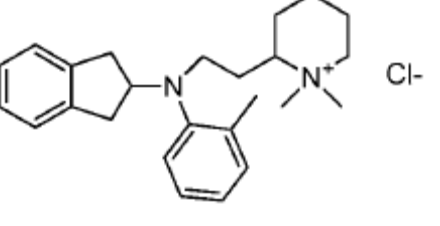
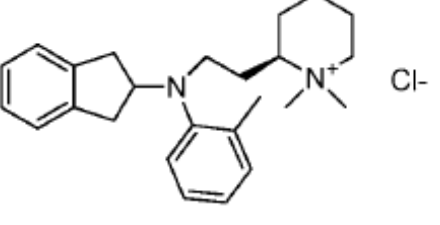
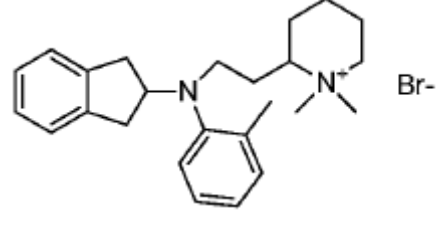
24		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino) etil]piperidinio	P1, Z	B2
25		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino) etil]piperidinio	P1, Y	B2
26		yoduro de 1,1-dietil-2-[3-((indan-2-il)(fenil)amino) propilo]piperidinio	P1, Y	D
27		yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il)(4-metilfenil)amino) metil]piperidinio	P1, X	B1
28		yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((4-fluorofenil)(indan-2-il)amino)metil]piperidinio	P1, Y	B1
29		yoduro de 1,1-dimetil-2-[[((indan-2-il)(3-metilfenil)amino) metil]piperidinio	P1, Y	B1

30		yoduro de 1,1-dietil-2-[(indan-2-il)(4-metilfenil)amino) metil]piperidinio	P1, Y	B1
31		yoduro de 1,1-dimetil-2-[(3-fluorofenil)(indan-2-il)amino)metil] piperidinio	P1, Y	B2
32		yoduro de (S)-1,1-dimetil-2-[(indan-2-il)(fenil)amino) metil]piperidinio		B1
33		yoduro de (R)-1,1-dimetil-2-[(indan-2-il)(fenil)amino) metil]piperidinio		B1
34		yoduro de (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino) etil]piperidinio		A2 o M
35		yoduro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino) etil]piperidinio		A2 o M



36		yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]pirrolidinio		P1, Y F
37		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(piridina-2-il)amino)etil] piperidinio	R1, Z	G
38		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(pirimidina-2-il)amino)etil]piperidinio	P1, Y	H
39		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(tiazol-2-il)amino)etil] piperidinio	R1, Z	I
40		bromuro de 1,1-dimetil-4-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino) etil]piperidinio	P1, Y	J
41		cloruro de 7-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino) etil]-3-oxa-6-azaspiro[5.5]undecan-6-io	P1, Y	K

42		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-il)(indan-2-il)amino)etil] piperidinio	P1, Y	L
43		bromuro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, X	M
44		cloruro (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	N
45		yoduro de 1,1-dimetil-4-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B1
46		bromuro de 1,1-bis(2-hidroxi)etil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	B2
47		yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(6-metilpiridina-2-il)amino)etil]piperidinio	P1, Y	F

48		1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(6-metilpiridina-2-il)amino)etil] piperidinio bromuro de	P1, V	J
49		bromuro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio	P1, Y	A2 o M
50		cloruro 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, W	N
51		cloruro (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, V	N
52		bromuro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio	P1, X	M

Ejemplo 9: yoduro de (S) -1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.25 g (66.48%);

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.25-7.16 (m, 6H), 6.87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 6H), 3.02-2.92 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H);

LCMS:  $m/z = 349.6$  [ $\text{M}^+$ ], RT = 3.18 minutos;

HPLC: 98.41%, RT = 2.73 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50 mm) 1.8 $\mu$ .

10 Ejemplo 10: yoduro de (R) -1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.1 g (33.35%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.25-7.16 (m, 6H), 6.87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 6H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 2H);

5 LCMS:  $m/z = 349.2$  [M+], RT = 8.98 minutos;

HPLC: 96.78%, RT = 2.73 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ .

Ejemplo 11: yoduro de (R) -1,1-dietil-2- [2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.23 g (72.29%);

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.26-7.16 (m, 6H), 6.87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.39-3.16 (m, 9H), 3.02-2.92 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 6H), 1.10 (t,  $J = 7$  Hz, 6H);

LCMS:  $m/z = 377.0$  [M+], RT = 3.35 minutos;

UPLC: 96.63%, RT = 3.66 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ .

15 Ejemplo 12: yoduro de (R) -1,1-dipropil-2- [2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.12 g (32.69%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.25-7.16 (m, 6H), 6.87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 8H), 3.01-2.85 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 9H), 0.87 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0.80 (t,  $J = 7$  Hz, 3H);

20 LCMS:  $m/z = 405.0$  [M+], RT = 3.54 minutos;

UPLC: 97.82%, RT = 4.00 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ .

Ejemplo 13: yoduro de 1,1-dietil-2-(((indan-2-il) (fenil) amino) metil] piperidinio

Rendimiento: 0.06 g (21.15%);

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.33 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 6H), 7.05 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.16 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0.99 (t,  $J = 7$  Hz, 3H);

LCMS:  $m/z = 363.1$  [M+], RT = 3.37 minutos;

30 HPLC: 95.74%, RT = 11.27 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil (i) acetonitrilo, (ii) TFA al 0.05% en agua; Columna: Atlantis® dC18 (150 x 4.6 mm) 5  $\mu$ .

Ejemplo 14: yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((3-fluorofenil) (indan-2-il) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 63 mg (44.9%);

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.27-7.17 (m, 5 H), 1.63 (t,  $J = 8$  Hz, 2 H), 6.46 (t,  $J = 8$  Hz, 1 H), 4.73-4.66 (m, 1 H), 3.45-3.39 (m, 2 H), 3.26-3.17 (m, 6 H), 3.03-2.93 (m, 5 H), 2.81 (s, 3 H), 2.00-1.98 (m, 1 H), 1.80 (t,  $J = 15$  Hz, 2 H), 1.67 (d,  $J = 13$  Hz, 2 H), 1.54-1.51 (m, 1 H), 1.45-1.34 (m, 2 H);

LCMS:  $m/z = 367.2$  [M+], RT = 2.66 minutos;

UPLC: 97.81%, RT = 3.97 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8  $\mu$ .

Ejemplo 15: yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((4-fluorofenil) (indan-2-il) amino) etil] piperidinio

40 Rendimiento: 0.065 g (46%);

## ES 2 675 510 T3

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.24-7.22 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.07 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 4.51-4.47 (m, 1 H), 3.42 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.32-3.26 (m, 2 H), 3.17-3.09 (m, 4 H), 2.96-2.87 (m, 5 H), 2.80 (s, 3 H), 1.97 (brs, 1 H), 1.81 (t, *J* = 16 Hz, 2 H), 1.67 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 1.55-1.51 (m, 1 H), 1.39-1.37 (m, 2 H);

LCMS: *m/z* = 367.2 [M<sup>+</sup>], RT = 2.59 minutos;

- 5 HPLC: 98.57%, RT = 4.01 minutos, λ<sub>204nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ.

Ejemplo 16: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((2-fluorofenil) (indan-2-il) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 119 mg (38.53%);

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30 (t, *J* = 16 Hz, 1 H), 7.19-7.09 (m, 7 H), 4.25-4.21 (m, 1 H), 3.54-3.49 (m, 1 H), 3.30 (s, 1 H), 3.28-3.19 (m, 4 H), 3.11-2.97 (m, 4 H), 2.89-2.84 (m, 2 H), 1.87-1.84 (m, 2 H), 1.65 (brs, 4 H), 1.49-1.47 (brs, 2 H), 1.09-1.02 (m, 6 H);

LCMS: *m/z* = 395.4 [M<sup>+</sup>], RT = 3.25 minutos;

HPLC: 98.74%, RT = 3.77 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ.

- 15 Ejemplo 17: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((3-fluor-fenil) (indan-2-il) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.060 g (35.32%);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.27-7.17 (m, 5 H), 6.65-6.59 (m, 2 H), 6.47 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 4.71-4.68 (m, 1 H), 3.48-3.46 (m, 1 H), 3.40-3.34 (m, 2 H), 3.30-3.19 (m, 5 H), 3.03-2.93 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.66-1.44 (m, 7 H), 1.11 (t, *J* = 6 Hz, 6 H);

- 20 LCMS: *m/z* = 395.4 [M<sup>+</sup>], RT = 3.25 minutos;

HPLC: 97.91%, RT = 4.28 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ.

Ejemplo 18: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((4-fluorofenil) (indan-2-il) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.101 g (32%);

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.23 (brs, 2 H), 7.17-7.14 (m, 2 H), 7.07 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 6.95-6.92 (m, 2 H), 4.51 (m, 1 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.29-3.23 (m, 2 H), 3.19-3.11 (m, 5 H), 3.01-2.91 (m, 4 H), 1.85 (brs, 2 H), 1.66-1.62 (m, 4 H), 1.46 (brs, 2 H), 1.11-1.06 (m, 6 H);

LCMS: *m/z* = 395.4 [M<sup>+</sup>], RT = 3.21 minutos;

- 30 HPLC: 99.51%, RT = 3.71 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ.

Ejemplo 19: yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (3-metilfenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.053 g (40.47%);

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.24 (brs, 2 H), 7.16 (t, *J* = 3 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.69-6.66 (m, 2 H), 6.55 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.13 (dd, *J* = 7, 16 Hz, 3 H), 3.00-2.91 (m, 5 H), 2.81 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.00 (brs, 1 H), 1.81 (t, *J* = 14 Hz, 2 H), 1.67 (d, *J* = 13 Hz, 2 H), 1.54-1.51 (m, 2 H), 1.39-1.36 (m, 2 H);

LCMS: *m/z* = 363.4 [M<sup>+</sup>], RT = 1.21 minutos;

HPLC: 95.71%, RT = 3.79 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ.

- 40 Ejemplo 20: bromuro de 6- [2-((Indan-2-il) (fenil) amino) etil] -5-azoniaspiro [4.5] decano

Rendimiento: 0.020 g (11.72%);

## ES 2 675 510 T3

- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.25-7.16 (m, 6 H), 6.88 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.72 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.67-4.64 (m, 1 H), 3.59-3.57 (m, 1 H), 3.50-3.39 (m, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.26-3.17 (m, 7 H), 3.00-2.96 (m, 2 H), 1.99-1.72 (m, 10 H), 1.49-1.44 (m, 3 H);
- LCMS: *m/z* = 375 [M<sup>+</sup>], RT = 3.63 minutos;
- 5 UPLC: 99.64%, RT = 3.62 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ.
- Ejemplo 21: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((indan-2-il) (3-metilfenil) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.194 g (47.38%);
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.25 (brs, 2 H), 7.17 (t, *J* = 3 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.55 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.65-4.62 (m, 1 H), 3.49-3.46 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 2 H), 3.25-3.15 (m, 6 H), 3.03-2.90 (m, 4 H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (brs, 2 H), 1.66-1.58 (m, 4 H), 1.46 (brs, 2 H), 1.11-1.10 (m, 6 H);
- LCMS: *m/z* = 391.2 [M<sup>+</sup>], RT = 3.95 minutos;
- UPLC: 97.75%, RT = 3.73 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ.
- 15 Ejemplo 22: yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (4-metilfenil) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.202 g (73.56%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.23-7.22 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.54-4.50 (m, 1 H), 3.42 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.29-3.23 (m, 3 H), 3.16-3.09 (m, 3 H), 2.96-2.88 (m, 5 H), 2.80 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.98 (brs, 1 H), 1.84-1.73 (m, 2 H), 1.67 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 1.53-1.47 (m, 1 H), 1.39-1.36 (m, 2 H);
- 20 LCMS: *m/z* = 363.2 [M<sup>+</sup>], RT = 3.33 minutos;
- UPLC: 99.25%, RT = 3.38 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ.
- Ejemplo 23: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((indan-2-il) (4-metilfenil) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.318 mg (51.26%);
- 25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.24-7.22 (m, 2 H), 7.17-7.15 (m, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.54-4.52 (m, 1 H), 3.52-3.48 (m, 1 H), 3.30-3.23 (m, 3 H), 3.21-3.11 (m, 6 H), 3.00-2.90 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.84 (brs, 2 H), 1.65-1.59 (m, 4 H), 1.45 (brs, 2 H), 1.11-1.07 (m, 6 H);
- LCMS: *m/z* = 391.2 [M<sup>+</sup>], RT = 3.28 minutos;
- 30 HPLC: 98.10%, RT = 3.95 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) MeOH; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ.
- Ejemplo 24: yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.092 g (31.35%);
- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.17 (m, 4 H), 7.12-7.10 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.04-4.01 (m, 1 H), 3.41 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3.32-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.10 (m, 2 H), 3.02-2.96 (m, 2 H), 2.93-2.84 (m, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 2.05-1.93 (m, 1 H), 1.77 (d, *J* = 14 Hz, 2 H), 1.67 (d, *J* = 10 Hz, 2 H), 1.53-1.50 (m, 1 H), 1.43-1.37 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m, 1 H);
- LCMS: *m/z* = 363.1 [M<sup>+</sup>], RT = 2.85 minutos;
- HPLC: 98.66%, RT = 4.20 minutos, λ<sub>210nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: Xbridge™ C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ.
- 40 Ejemplo 25: yoduro de 1,1-dietil-2- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.140 g (30.15%);

## ES 2 675 510 T3

- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.23 (m, 1 H), 7.20-7.17 (m, 3 H), 7.12-7.10 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.02-3.98 (m, 1 H), 3.50-3.47 (m, 1 H), 3.25-3.17 (m, 6 H), 3.02-2.93 (m, 3 H), 2.87 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 2.84-2.80 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.84-1.79 (m, 2 H), 1.69-1.62 (m, 4 H), 1.49-1.43 (m, 2 H), 1.04 (t, *J* = 6 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3 H);
- 5 LCMS: *m/z* = 391.2 [M<sup>+</sup>], RT = 3.49 minutos;
- HPLC: 99.51%, RT = 8.11 minutos, λ<sub>210nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) acetonitrilo; Columna: XTerra® C18 (250 x 4.6 mm) 5 μ.
- Ejemplo 26: yoduro de 1,1-dietil-2-[3 ((indan-2-il) (fenil) amino) propil] piperidinio
- Rendimiento: 58 mg (33%);
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.24-7.15 (m, 6 H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.69 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.63 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 3.59-3.52 (m, 1 H), 3.48-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.19-3.13 (m, 6 H), 3.04-2.93 (m, 4 H), 1.76-1.62 (m, 6 H), 1.46-1.35 (m, 4 H), 1.16 (t, *J* = 7 Hz, 6 H);
- LCMS: *m/z* = 391.2 [M<sup>+</sup>], RT = 3.29 minutos;
- UPLC: 99.47%, RT = 3.27 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua (ii) Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ.
- 15 Ejemplo 27: yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il) (4-metilfenil) amino) metil] piperidinio
- Rendimiento: 193 mg (32%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.18 (t, *J* = 4 Hz, 2 H), 7.14-7.10 (m, 4 H), 7.02 (d, *J* = 3 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 4.33-4.29 (m, 1 H), 3.77 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.38 (d, *J* = 7 Hz, 2 H), 3.20 (s, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 2.99-2.92 (m, 8 H), 2.24 (s, 3 H), 1.97 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.72-1.63 (m, 4 H), 1.39-1.23 (m, 1 H);
- 20 LCMS: *m/z* = 349 [M<sup>+</sup>], RT = 1.40 minutos;
- UPLC: 99.42%, RT = 4.40 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) TFA al 0.05% en agua, (ii) Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ.
- Ejemplo 28: yoduro de 1,1-dimetil-2-(((4-fluorofenil) (indan-2-il) amino) metil] piperidinio
- 25 Rendimiento: 164 mg (30%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.19-7.11 (m, 8 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 3.77 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.39-3.35 (m, 2 H), 3.25-3.15 (m, 5 H), 3.01-2.87 (m, 7 H), 1.98 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 1.78-1.64 (m, 4 H), 1.33-1.30 (m, 1 H);
- LCMS: *m/z* = 353.2 [M<sup>+</sup>], RT = 3.17 minutos;
- UPLC: 99.87%, RT = 3.19 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) Ácido acético al 0.05% en agua, (ii) Acetonitrilo; Columna: Gemini® NX C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ.
- 30 Ejemplo 29: yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il) (3-metilfenil) amino) metil] piperidinio
- Rendimiento: 193 mg (42%);
- <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.23-7.13 (m, 5 H), 6.86 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.72 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.46 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.42-3.37 (m, 2 H), 3.25 (s, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.03 (t, *J* = 9 Hz, 2 H), 2.98-2.95 (m, 5 H), 2.26 (s, 3 H), 1.95 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 1.76-1.65 (m, 4 H), 1.35-1.31 (m, 1H);
- 35 LCMS: *m/z* = 348.8 [M<sup>+</sup>], RT = 3.34 minutos, (Fase móvil: acetato de amonio en agua/acetonitrilo; Columna: X-Bridge);
- UPLC: 99.85%, RT = 3.19 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) Ácido acético al 0.05% en agua, (ii) Acetonitrilo; Columna: Gemini® NX C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ.
- Ejemplo 30: yoduro de 1,1-dietil-2 - [((indan-2-il) (4-metilfenil) amino) metil] piperidinio
- 40 Rendimiento: 90 mg (29%);

## ES 2 675 510 T3

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.17-7.10 (m, 8 H), 4.14-4.08 (m, 1 H), 3.66-3.60 (m, 2 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.39-3.34 (m, 1 H), 3.25-3.15 (m, 5 H), 3.07-3.01 (m, 1 H), 2.91-2.82 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 1.89-1.86 (m, 1 H), 1.66 (brs, 3 H), 1.43 (brs, 1 H), 1.16 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3 H);

LCMS: *m/z* = 377 [M<sup>+</sup>], RT = 3.40 minutos;

- 5 HPLC: 95.06%, RT = 6.08 minutos, λ<sub>210nm</sub>, Fase móvil: (i) NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua, (ii) Acetonitrilo; Columna: XBridge® C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ.

Ejemplo 31: yoduro de 1,1-dimetil-2-(((3-fluorofenil) (indan-2-il) amino) metil] piperidinio

Rendimiento: 75 mg (25%);

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.28-7.16 (m, 5 H), 6.79 (t, *J* = 4 Hz, 2 H), 6.64-6.60 (q, *J* = 6 Hz, 1 H), 4.58 (q, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.47-3.41 (m, 4 H), 3.21 (s, 3 H), 3.13-3.02 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H), 1.88-1.70 (m, 5 H), 1.35-1.32 (m, 1 H);

LCMS: *m/z* = 353 [M<sup>+</sup>], RT = 3.09 minutos;

UPLC: 99.58%, RT = 3.15 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil: (i) Ácido acético al 0.05% en agua, (ii) Acetonitrilo; Columna: Gemini® NX C18 (50 x 4.6 mm) 3 μ.

- 15 Ejemplo 32: yoduro de (S) -1,1-dimetil-2-(((indan-2-il) (fenil) amino) metil] piperidinio

Rendimiento: 1 g (69.2%);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.90 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 3.85 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.43-3.36 (m, 4 H), 3.21 (s, 3 H), 3.06 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.01-2.99 (m, 5 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.76-1.69 (m, 4 H), 1.34-1.31 (m, 1 H);

- 20 LCMS: *m/z* = 335.4 [M<sup>+</sup>], RT = 2.97 minutos;

UPLC: 98.93% (RT = 3.13 minutos; λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil A. HCOOH al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Gemini

NX C18 (50 x 4.6mm) 3 μ);

Rotación específica: [-9.3°] a ≈ 25 °C (0.60% de solución en MeOH);

- 25 HPLC quiral: 100% ee (RT = 5.47 minutos; λ<sub>254nm</sub>, Fase móvil. Hexano: EtOH: DEA: TFA = 60:40:0.1:0.1; Columna: Chiralpak®-IC (4.6 x 250 mm) 5 μ).

Ejemplo 33: yoduro de (R) -1,1-dimetil-2-(((indan-2-il) (fenil) amino) metil] piperidinio

Rendimiento: 0.62 g (78%);

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.27 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.90 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 3.84 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.43-3.35 (m, 4 H), 3.19 (s, 3 H), 3.06 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.01-2.99 (m, 5 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.76-1.69 (m, 4 H), 1.34-1.31 (m, 1 H);

LCMS: *m/z* = 335.0 [M<sup>+</sup>], RT = 3.07 minutos;

UPLC: 99.83% (RT = 3.13 minutos; λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil A. HCOOH al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Gemini NX C18 (50 x 4.6 mm) 3μ);

Rotación específica: [+9.3°] a ≈ 25 °C (0.60% de solución en MeOH);

- 35 HPLC quiral: 99.3% ee (RT = 5.97 minutos; λ<sub>254nm</sub>, Fase móvil. Hexano: EtOH: DEA: TFA = 60:40:0.1:0.1; Columna: Chiralpak®-IC (4.6 x 250 mm) 5 μ).

Ejemplo 34: yoduro de (S) -1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.193 g (39.9%);



## ES 2 675 510 T3

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.17 (m, 4 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.05-4.00 (m, 1 H), 3.43-3.40 (m, 1 H), 3.26-3.12 (m, 3 H), 3.02-2.93 (m, 2 H), 2.90-2.82 (m, 5 H), 2.79 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99-1.95 (m, 1 H), 1.79-1.66 (m, 4 H), 1.53-1.50 (m, 1 H), 1.40-1.37 (m, 1 H), 1.29-1.23 (m, 1 H);

LCMS: *m/z* = 363.0 [M+], RT = 3.23 minutos;

5 HPLC: 99.11% (RT = 4.28 minutos; λ<sub>212nm</sub>, Fase móvil A. NH<sub>4</sub>OAc 10mM en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Xbridge-C18 (50 x 4.6 mm) 5 μ);

Rotación específica: [+13.5°] a ≈ 25 °C (0.599% de solución en MeOH);

HPLC quiral: 100% ee (RT = 8.66 minutos; λ<sub>212nm</sub>. Fase móvil. Hexano: EtOH: DEA: TFA = 70:30:0.1:0.1; Columna: Chiralpak®-IC (4.6 x 250 mm) 5μ).

10 Ejemplo 35: yoduro de (R) -1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.4 g (41.9%);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 4 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.05-4.00 (m, 1 H), 3.43-3.40 (m, 1 H), 3.26-3.12 (m, 3 H), 3.02-2.96 (m, 2 H), 2.91-2.84 (m, 5 H), 2.79 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99-1.95 (m, 1 H), 1.79-1.66 (m, 4 H), 1.53-1.50 (m, 1 H), 1.40-1.37 (m, 1 H), 1.29-1.24 (m, 1 H);

15 LCMS: *m/z* = 362.8 [M+], RT = 3.20 minutos;

UPLC: 98.82% (RT = 4.86 minutos; λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax SB C18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ);

Rotación específica: [-14.5°] a ≈ 25 °C (0.60% de solución en MeOH);

20 HPLC quiral: 98.5% ee (RT = 12.79 minutos; λ<sub>212nm</sub>, Fase móvil. Hexano: EtOH: DEA: TFA = 70:30:0.1:0.1; Columna: Chiralpak®-IC (4.6 x 250 mm) 5 μ).

Ejemplo 45: yoduro de 1,1-dimetil-4- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.081 g (13.9%);

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29-7.27 (m, 1 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 7.16-7.14 (m, 2 H), 7.10-7.08 (m, 2 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 3.98-3.94 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 2 H), 3.23-3.17 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.01-2.90 (m, 7 H), 2.82-2.76 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.69-1.66 (m, 2 H), 1.50-1.45 (m, 3 H), 1.26 (brs, 2 H);

LCMS [M+] = 363, RT = 3.38 minutos, (Programa PI, Columna Y);

UPLC: 99.47% (RT = 5.02 minutos, λ<sub>220nm</sub>, Fase móvil A. TFA al 0.05%, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® XDB-C18 (4.6 x 50 mm) 1.8 μ).

Ejemplo 46: bromuro de 1,1-bis (2-hidroxietil)-2-[2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio

30 Rendimiento: 0.033 g (10%);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.24-7.09 (m, 6 H), 7.04 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.35-5.34 (m, 1 H), 5.27-5.24 (m, 1 H), 4.04-4.02 (m, 1 H), 3.73-3.55 (m, 6 H), 3.50 (s, 3 H), 3.41-3.32 (m, 1 H), 3.07-2.95 (m, 5 H), 2.88-2.77 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.95 (brs, 1 H), 1.86-1.83 (m, 2 H), 1.64-1.61 (m, 3 H), 1.46-1.36 (m, 2 H);

LCMS [M+] = 423, RT = 3.19 minutos, (Programa PI, Columna Y);

35 UPLC: 99.71% (RT = 4.89 minutos, λ<sub>220nm</sub>, Fase móvil: A TFA al 0.05% en agua, B Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8μ).

Ejemplo 47: yoduro de 1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (6-metilpiridina-2-il) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.15 g (36.20%);

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.25 (m, 2 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 6.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.12-5.05 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 3 H), 3.28-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.13 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.02-2.98 (m, 2

- H), 2.86 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.17-2.13 (m, 1 H), 1.97-1.93 (m, 1 H), 1.83-1.77 (m, 1 H), 1.70-1.67 (m, 2 H), 1.61-1.55 (m, 1 H), 1.51-1.37 (m, 2 H);
- LCMS [M+] = 364.2, RT = 3.19 minutos, (Programa P1, Columna Y);
- UPLC: 99.39% (RT = 4.04 minutos,  $\lambda_{220\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® XDB-C18 (4.6 x 50 mm) 1.8 $\mu$ ).
- 5 Ejemplo 48: bromuro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il) (6-metilpiridina-2-il) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.057 g (18.8%);
- <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.40 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.25 (m, 2 H), 7.19-7.16 (m, 2 H), 6.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 5.10-5.06 (m, 1 H), 3.46-3.42 (m, 3 H), 3.26-3.22 (m, 2 H), 3.19-3.13 (m, 2 H), 3.05-2.98 (m, 5 H), 2.86 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.17-2.13 (m, 1 H), 1.97-1.93 (m, 1 H), 1.83-1.77 (m, 1 H), 1.70-1.57 (m, 3 H), 1.47-1.37 (m, 2 H);
- 10 LCMS: [M+] = 364.2, RT = 3.04 minutos, (Programa P1, Columna V);
- UPLC: 99.87% (RT = 4.02 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (4.6 x 50 mm) 1.8  $\mu$ ).
- Ejemplo 49: bromuro de (S) -1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il) (fenil) amino) etil] piperidinio
- 15 Rendimiento: 2.9 g (25%);
- <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.25-7.16 (m, 6 H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.72 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.40-3.34 (m, 1 H), 3.28-3.16 (m, 8 H), 3.04-2.92 (m, 3 H), 1.88-1.86 (m, 2 H), 1.67-1.47 (m, 6 H), 1.10 (t, *J* = 6 Hz, 6 H);
- LCMS [M+] = 377.0, RT = 3.11 minutos, (Programa PI, Columna Y);
- 20 UPLC: 99.77% (RT = 5.08 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8  $\mu$ );
- HPLC quiral: 100% ee (RT = 6.47 minutos,  $\lambda_{257\text{nm}}$ , Fase móvil. MeOH: DEA: TFA = 100:0.1:0.1, Columna: Chiralpak®-IA (4.6 x 250 mm) 5 $\mu$ );
- Rotación óptica específica: [-10.8°]<sub>D</sub>  $\cong$  25 °C (0.39% de solución en CHCl<sub>3</sub>)
- 25 Example 50: Cloruro de 1,1-Dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio
- Rendimiento: 0.14 g (43%);
- <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.17 (m, 4 H), 7.12-7.11 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.05-4.01 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.28-3.12 (m, 4 H), 3.00-2.96 (m, 2 H), 2.92-2.80 (m, 8 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99-1.96 (m, 1 H), 1.79-1.65 (m, 4 H), 1.57-1.47 (m, 1 H), 1.41-1.36 (m, 1 H), 1.28-1.26 (m, 1 H);
- 30 LCMS: [M+] = 363.2, RT = 2.85 minutos, (Programa P1, Columna W);
- UPLC: 99.29% (RT = 5.80 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: A TFA al 0.05% en agua, B Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8 $\mu$ ).
- Ejemplo 51: cloruro de (R) -1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio
- Rendimiento: 0.033 g (20%);
- 35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.17 (m, 4 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.05-4.01 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.26-3.10 (m, 3 H), 3.02-2.96 (m, 2 H), 2.93-2.80 (m, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99-1.95 (m, 1 H), 1.79-1.65 (m, 4 H), 1.55-1.47 (m, 1 H), 1.40-1.36 (m, 1 H), 1.29-1.26 (m, 1 H);
- LCMS [M+] = 363, RT = 3.53 minutos, (Programa PI, Columna V);
- UPLC: 98.46% (RT = 4.94 minutos,  $\lambda_{200\text{nm}}$ , Fase móvil: A HCOOH al 0.05% en agua, B Acetonitrilo; Columna: Gemini®
- 40 NX C18 (50 x 4.6 mm) 3 $\mu$ ).

Ejemplo 52: bromuro de 1,1-dimetil-2- [2-((indan-2-il) (2-metilfenil) amino) etil] piperidinio

Rendimiento: 0.215 g (42%);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.17 (m, 4 H), 7.12-7.10 (m, 2 H), 7.05 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.05-4.01 (m, 1 H), 3.42 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.26-3.12 (m, 3 H), 3.02-2.96 (m, 2 H), 2.91-2.79 (m, 9 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99-1.95 (m, 1 H), 1.79-1.65 (m, 4 H), 1.57-1.47 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 1 H), 1.29-1.26 (m, 1 H);

LCMS: [M+] = 363.4, RT = 1.83 minutos, (Programa P1, Columna V);

UPLC: 99.74% (RT = 5.80 minutos, λ<sub>200nm</sub>, Fase móvil A. TFA al 0.05% en agua, B. Acetonitrilo; Columna: Zorbax® SBC18 (50 x 4.6 mm) 1.8 μ).

Ejemplo 53: células que expresan hTRPV1 y ensayos in vitro

10 Se desarrollaron ensayos in vitro para evaluar la inhibición de la respuesta del canal de sodio con compuestos después de la estimulación por calor (47 °C) en células que expresan hTRPV1.

A. Generación de células que expresan hTRPV1

Las siguientes células se desarrollaron como un examen preliminar para ayudar a seleccionar el compuesto que progresaría a una evaluación adicional en un ensayo in vivo.

15 (i) Plásmido para administrar hTRPV1 a las células

Para preparar la línea celular, el marco de lectura abierto que codifica hTRPV1 se amplificó por PCR a partir de una biblioteca de ADNc basada en la línea celular de neuroblastoma humano IMR322 [NCBI dbEST ID: 18353] usando los siguientes cebadores:

20 (a) TRPV1\_KpnIF (Cebador hacia adelante) [SEQ ID NO:2] 5'-ATAAACGGTACCGCCGCCACCATGAAGAAATGGAGCAGCAC-3'

(b) TRPV1\_PmeIR (Cebador reverso) [SEQ ID NO:3] 5'-ATCGGTTTAAACTCACTTCTCTCCGGAAGCGGC-3'

El cebador hacia adelante contiene un sitio KpnI [GGTACC (subrayado en (a) arriba) y una secuencia Kozak [GCCGCCACC (doble subrayado en (a)]. El cebador inverso contiene un sitio PmeI [GTTTAAAC, subrayado en (b)].

El marco de lectura abierto de hTRPV1 (correspondiente a NCBI NM\_080706.3) es: SEQ ID NO: 4:

ES 2 675 510 T3

**ATGAAGAAATGGAGCAGCACAGACTTGGGGGCAGCTGCGGACCCACTCCAAAAGGACACC**  
TGCCCAGACCCCTGGATGGAGACCCTAACTCCAGGCCACCTCCAGCCAAGCCCCAGCTC  
TCCACGGCCAAGAGCCGCACCCGGCTCTTTGGGAAGGGTGACTCGGAGGAGGCTTTCCCG  
GTGGATTGCCCTCACGAGGAAGGTGAGCTGGACTCCTGCCCCGACCATCACAGTCAGCCCT  
GTTATCACCATCCAGAGGCCAGGAGACGGCCCCACCGGTGCCAGGCTGCTGTCCCAGGAC  
TCTGTGCGCCGCCAGCACCGAGAAGACCCTCAGGCTCTATGATCGCAGGAGTATCTTTGAA  
GCCGTTGCTCAGAATAACTGCCAGGATCTGGAGAGCCTGCTGCTCTTCCCTGCAGAAGAGC  
AAGAAGCACCTCACAGACAACGAGTTCAAAGACCCTGAGACAGGGAAGACCTGTCTGCTG  
AAAGCCATGCTCAACCTGCACGACGGACAGAACACCACCATCCCCCTGCTCCTGGAGATC  
GCGCGGCAAACGGACAGCCTGAAGGAGCTTGTCAACGCCAGCTACACGGACAGCTACTAC  
AAGGGCCAGACAGCACTGCACATCGCCATCGAGAGACGCAACATGGCCCTGGTGACCCTC  
CTGGTGGAGAACGGAGCAGACGTCCAGGCTGCGGCCCATGGGGACTTCTTTAAGAAAACC  
AAAGGGCGGCCTGGATTCTACTTCGGTGAACCTGCCCTGTCCCTGGCCGCGTGCACCAAC  
CAGCTGGGCATCGTGAAGTTCCTGCTGCAGAACTCCTGGCAGACGGCCGACATCAGCGCC  
AGGGACTCGGTGGGCAACACGGTGTGCACGCCCTGGTGGAGGTGGCCGACAACACGGCC  
GACAACACGAAGTTTGTGACGAGCATGTACAATGAGATTCT**GATC**CTGGGGGCCAAACTG

## ES 2 675 510 T3

CACCCGACGCTGAAGCTGGAGGAGCTCACCAACAAGAAGGGAATGACGCCGCTGGCTCTG  
GCAGCTGGGACCGGGAAGATCGGGGTCTTGGCCTATATTCTCCAGCGGGAGATCCAGGAG  
CCCGAGTGCAGGCACCTGTCCAGGAAGTTCACCGAGTGGGCCCTACGGGCCCGTGCCTCC  
TCGCTGTACGACCTGTCCTGCATCGACACCTGCGAGAAGAACTCGGTGCTGGAGGTGATC  
GCCTACAGCAGCAGCGAGACCCCTAATCGCCACGACATGCTCTTGGTGGAGCCGCTGAAC  
CGACTCCTGCAGGACAAGTGGGACAGATTTCGTCAAGCGCATCTTCTACTTCAACTTCCTG  
GTCTACTGCCTGTACATGATCATCTTCACCATGGCTGCCTACTACAGGCCCGTGGATGGC  
TTGCCTCCCTTTAAGATGGAAAAAACTGGAGACTATTTCCGAGTTACTGGAGAGATCCTG  
TCTGTGTTAGGAGGAGTCTACTTCTTTTTCCGAGGGATTTCAGTATTTCTGCAGAGGCGG  
CCGTCGATGAAGACCCTGTTTGTGGACAGCTACAGTGAGATGCTTTTTCTTTCTGCAGTCA  
CTGTTTCATGCTGGCCACCGTGGTGTGCTGACTTCAGCCACCTCAAGGAGTATGTGGCTTCC  
ATGGTATTCTCCCTGGCCTTGGGCTGGACCAACATGCTCTACTACACCCGCGGTTTCCAG  
CAGATGGGCATCTATGCCGTCATGATAGAGAAGATGATCCTGAGAGACCTGTGCCGTTTC  
ATGTTTGTCTACATCGTCTTCTTGTTCGGGTTTTCCACAGCGGTGGTGACGCTGATTGAA  
GACGGGAAGAATGACTCCCTGCCGTCTGAGTCCACGTCGCACAGGTGGCGGGGGCCTGCC  
TGCAGGCCCCCGATAGCTCCTACAACAGCCTGTACTCCACCTGCCTGGAGCTGTTCAAG  
TTCACCATCGGCATGGGCGACCTGGAGTTCACTGAGAACTATGACTTCAAGGCTGTCTTC  
ATCATCCTGCTGCTGGCCTATGTAATTCTCACCTACATCCTCCTGCTCAACATGCTCATC  
GCCCTCATGGGTGAGACTGTCAACAAGATCGCACAGGAGAGCAAGAACATCTGGAAGCTG  
CAGAGAGCCATCACCATCCTGGACACGGAGAAGAGCTTCCTTAAGTGCATGAGGAAGGCC  
TTCCGCTCAGGCAAGCTGCTGCAGGTGGGGTACACACCTGATGGCAAGGACGACTACCGG  
TGGTGCTTCAGGGTGGACGAGGTGAACTGGACCACCTGGAACACCAACGTGGGCATCATC  
AACGAAGACCCGGGCAACTGTGAGGGCGTCAAGCGCACCCCTGAGCTTCTCCCTGCGGTCA  
AGCAGAGTTTCAGGCAGACACTGGAAGAACTTTGCCCTGGTCCCCCTTTTAAGAGAGGCA  
AGTGCTCGAGATAGGCAGTCTGCTCAGCCCGAGGAAGTTTATCTGCGACAGTTTTTCAGGG  
TCTCTGAAGCCAGAGGACGCTGAGGTCTTCAAGAGTCCTGCCGCTTCC**GGAGAGAAGTGA**

ATG: codón de iniciación del gen (inicio de ORF)

TGA: codón de terminación del gen (final de ORF)

GGG → GGA: titubeo realizado en cebador inverso (glicina a glicina)

5 ATG → ATC: Polimorfismo de nucleótido único informado (SNP) en Genecard, Met ----> Ile,

ID de SNP: rs222747.

10 Se creó un vector de expresión híbrido a partir de dos vectores comercialmente disponibles, como sigue. El vector pTK-Hygro (Catálogo de Clontech No. 631750) se digirió con HindIII y Aval para liberar el casete de higromicina que contiene el promotor de TK, el gen de higromicina y la señal de poliA de HSV-TK. Este casete de higromicina se clonó en pcDNA4myc- HisB (Catálogo de Invitrogen No. V863-20) usando el sitio AvrII. La secuencia de codificación de

hTRPV1 se insertó en el vector pcDNA Hygro resultante en los sitios KpnI (5') y PmeI (3') y se flanqueó aguas arriba por el promotor de citomegalovirus y aguas abajo por la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina. La inserción correcta de todo el ORF en el ADN de vector de expresión recombinante (en lo sucesivo mencionado como ADN) se confirmó por análisis de secuencia. El esqueleto completo del plásmido contiene un punto de origen pUC (ori), un gen de resistencia a ampicilina, el promotor pCMV, un sitio de clonación múltiple que contiene los sitios KpnI y PmeI, un promotor E. coli EM-7 y un gen de resistencia a higromicina además del hTRPV1 ORF.

(ii) Desarrollo de N1E115 recombinante que expresa hTRPV1

Los siguientes materiales se usaron para el proceso:

Lipofectamina 2000 (Catálogo de Invitrogen No. 11668-019), polietilenimina (Catálogo de Aldrich No. J40872), higromicina-B (Catálogo de Invitrogen No. 10687-010). El kit ultrapuro preparó ADN super-enrollado mientras que la transfección se llevó a cabo en DMEM sin suero libre de antibióticos.

Para el pasaje celular, se cultivaron células N1E115 [American Type Culture Collection, Manassas, Virginia (US), Número de acceso CRL2263] en medio de crecimiento que contenía 1 x DMEM (Sigma) + 10% de SFB (Gibco) + 1% de penicilina- estreptomycin (Gibco) en matraces de 175 cm<sup>2</sup> (Nunc). El día de la siembra en placas, se aspiró el medio usado de los matraces y se golpearon suavemente los matraces desde los lados con palmas para desprender las células del fondo de los matraces. Se añadieron diez mL de medio de crecimiento para suspender las células y se inocularon 1 mL de las células suspendidas en un matraz T-175 nuevo que contenía 35 mL de medio de crecimiento.

El protocolo de placas de células para la transfección fue el siguiente: se añadieron 0.2 x 10<sup>6</sup> células en 2 mL de medio de crecimiento a cada pocillo de una placa de 6 pocillos con tapas dentro del flujo de aire laminar. Las placas se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora de CO<sub>2</sub> (Thermo) durante 24 horas.

El día de la transfección mediada por Lipofectamina, el ADN y la Lipofectamina se diluyeron en la campana laminar de la siguiente manera: se diluyeron 4 µg de ADN en 250 µL de DMEM. A continuación, se diluyeron 10 µg de Lipofectamina en 250 µL de DMEM. Las soluciones se dejaron reposar a temperatura ambiente (RT) durante 7 minutos, después de lo cual se mezclaron y se dejaron reposar a rt durante otros 20 minutos. Una vez que se preparó la mezcla de transfección, las células en placa se lavaron con 500 µL de DMEM. Después del lavado, se añadieron 500 µL de mezcla de Lipofectamina-ADN a los pocillos. En pocillos de control, se añadió Lipofectamina-DMEM y la placa se incubó a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> durante 4.5 horas. Después de la incubación, los medios de las células transfectadas se decantaron cuidadosamente sin perturbar las células. Las células se lavaron luego una vez con 1 mL de DMEM. Se añadieron medios de crecimiento (DMEM + 10% de FBS) a las células después del lavado y las células se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 horas.

Veinticuatro horas después de las incubaciones, las células transfectadas se examinaron visualmente por viabilidad y adherencia. Se eliminó el medio gastado de los pocillos y se añadieron 1.2 mL de medio de crecimiento fresco que contenía 300 µg/mL de higromicina por pocillo. Las células se desprendieron pipeteando arriba y abajo. Las células de cada pocillo se dividieron 1: 4 y se transfirieron a una placa fresca de 6 pocillos (300 µL de células/pocillo). Las células transfectadas y las células de control se observaron todos los días, los medios gastados se cambiaron cada dos días inicialmente. Hacia el final de la segunda semana aparecerían colonias estables transfectadas que luego se expandieron y se probaron funcionalmente en un ensayo de calcio y se realizó un ensayo de sodio de la siguiente manera.

(iii) Pasajes celulares y aislamiento clonal de células

Se siguió el protocolo de pasaje de células descrito anteriormente para pasar las células como antes. Y el aislamiento clonal mediante el método de dilución limitante se realizó como se describe a continuación.

Preparación de células alimentadoras: se recogieron N1E115 de aspecto saludable (células de tipo salvaje). 1 x 10<sup>6</sup> células/mL de células N1E115 se trataron con mitomicina C a una concentración de 10 µg/L x 10<sup>6</sup> células durante 20 minutos a 37 °C en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Después de 20 minutos, las células se lavaron con DMEM 5-6 veces. Después, las células se transfirieron a un matraz de 75 cm<sup>2</sup> que contenía 15 mL de medio de crecimiento y se incubaron a 37 °C, durante 4 horas en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, las células alimentadoras se lavan con DMEM y las células se vuelven listas para la siembra en placas.

Preparación de células estables: se peletizaron las células de aspecto saludable de hTRPV1-N1E115 y se resuspendieron en medio de crecimiento en una concentración que, si se siembra en placas en una placa de 96 pocillos, la distribución sería 0.3 células/pocillo/100 µL de medio. Se le añadió higromicina b antibiótica selectiva (300 µg/mL).

Las células alimentadoras se sembraron en placas de 96 pocillos a una concentración de 1000 células/100 µL/pocillo. Las células no se sembraron en los pocillos en los bordes. En su lugar, se añadieron 200 µL de solución salina regulada con fosfato estéril (PBS). A la capa de células alimentadoras, se añadieron 100 µL de la suspensión celular estable que

contenía 0.3 células/pocillo/100 µL. Las placas se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Las placas se dejaron inalteradas en una incubadora de CO<sub>2</sub> durante 10 días. A partir del décimo día en adelante, todas las placas de células se observaron con mucho cuidado para una sola colonia (se supone que se genera a partir de una sola célula). Todos y cada uno de los pozos se revisaron cuidadosamente. Los pozos con una sola colonia fueron marcados.

5 A los pozos marcados se les dio un cambio de medio, se desechó el medio usado y se añadieron medios de crecimiento frescos que contenían 300 µg/mL de higromicina B. Los pocillos marcados con colonias individuales se expandieron desde la placa de 96 pocillos hasta la placa de 48 pocillos, seguido de la placa de 6 pocillos. Finalmente, las células se transfirieron a matraces de 25 cm<sup>2</sup> (5 mL de medio de crecimiento + 300 µg/mL de higromicina B). A partir de los  
10 matraces cultivados, las células se contaron y se sembraron en placas para el cribado funcional en plataformas de ensayo de sodio y calcio. El candidato clonal final para el estudio se seleccionó basándose en los datos del ensayo que confirmaron una expresión robusta de hTRPV1 usando una respuesta de calcio evocada por capsaicina en el ensayo de calcio y ninguna pérdida de la actividad constitutiva del canal de sodio a juzgar por una respuesta robusta de veratridina en la membrana ensayo potencial

(iv) Ensayo de calcio para evaluar la función celular que expresa hTRPV1

15 Para el ensayo de calcio, las células se sembraron en placas a 5000 por 50 µL de DMEM + 10% de FBS + 300 µg/mL de higromicina por pocillo en una placa recubierta de poli-D-lisina de fondo transparente y se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> durante 48 horas. El día del ensayo, los medios se descartaron suavemente y se lavaron con solución reguladora Tyrodes modificado (20 µL/pocillo) que luego se desechó suavemente.

Composición de la solución reguladora de Tyrodes modificado para el ensayo del canal de calcio

Sal	Concentración (mM)
NaCl	145
KCl	2.5
CaCl <sub>2</sub> 2 H <sub>2</sub> O	5.4
MgCl <sub>2</sub> 6 H <sub>2</sub> O	1.2
HEPES	10
Glucosa	10 (180 mg/100 mL)
Probenecid	2.943

20

- El volumen se completó a 500 mL con reactivo de agua Milli-Q®.
- El pH se ajustó a 7.4 con KOH.

25 Se añadió ácido plurónico al colorante FLIPR® Calcio 4 (Molecular Devices) a una concentración de 0.025% (250 µL de solución madre al 1% para 10 mL del colorante). A continuación, se añadieron 20 µL de colorante FLIPR® Calcio 4 (Molecular Devices) preparado en solución reguladora Tyrodes modificado (Probenecid (42 mg en 60 µL de NaOH 5N) a 50 mL de solución reguladora Tyrodes modificado antes del ajuste del pH) por pocillo y la placa se incubó a 25 °C, durante 30 minutos antes de la adición de capsaicina (la solución madre de capsaicina fue 20 mM en DMSO, la solución madre de trabajo 1 mM (en solución reguladora) y la concentración final en la placa de ensayo fue 10 µM y se utilizó  
30 para el ensayo de calcio siguiendo las instrucciones del fabricante). Se añadieron veinte µL de 2 x (20 µM) de capsaicina a las células en FLIPR® (Molecular Devices, Inc.) y se leyó durante 15 minutos.

(v) Ensayo de potencial de membrana para evaluar la función del canal de sodio en células que expresan hTRPV1

35 Las células se sembraron en placas a 5000 por 50 µL [DMEM + 10% de SBF + 300 µg/mL de higromicina] por pocillo, en una placa recubierta de poli-D-lisina de fondo transparente y se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> durante 48 horas. El día del ensayo, los medios se descartaron suavemente y se añadieron 30 µL del colorante (se preparó colorante azul de FMP en solución reguladora de ensayo) por pocillo y se permitió que la carga del colorante avanzara durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se preparó una placa de adición de fármaco "agonista" para el instrumento FLIPR® según las instrucciones del fabricante; esta placa contenía tanto la veratridina (Sigma-Aldrich, Catálogo No. V5754) como la toxina-II de *Anemonia sulcata* (ATX-II, Sigma-Aldrich Catálogo No. T3268). Las concentraciones de veratridina y ATX-II en la placa de adición de fármaco fueron de 400 µM y 12 µM, respectivamente, para alcanzar concentraciones finales de

## ES 2 675 510 T3

ensayo de 100  $\mu$ M y 3  $\mu$ M cuando se dispensaron 10  $\mu$ L de la solución combinada en la placa celular usando Instrumento FLIPR®. La adición del agonista se programó en el instrumento FLIPR® para coincidir con la iniciación de la lectura de la señal de fluorescencia y tales lecturas se tomaron a intervalos regulares durante 10 minutos de duración.

5 B. Ensayo in vitro desarrollado para evaluar la inhibición de la respuesta del canal de sodio con los compuestos después de la estimulación por calor (47 °C) en células que expresan hTRPV1.

10 Las células hTRPV1-N1E115 se pasaron cultivando en medio de crecimiento (que contenía 1x DMEM (Sigma) + 10% de SFB (Gibco) + 1% de penicilina-estreptomina (Gibco) +300  $\mu$ g/mL de higromicina B (Invitrogen, como marcador de selección)) en matraces de 175  $\mu$ L (Nunc). Las celdas se dividieron 1:10. Los medios consumidos de los matraces se aspiraron y los matraces se golpearon lateralmente con palmas para desprender las células del fondo del matraz. Se añadió medio de crecimiento (10 mL) para suspender las células y las células suspendidas (1 mL) se inocularon en un matraz T-175 nuevo que contenía medio de crecimiento (35 mL). Para sembrar en placas las células para el ensayo, se añadieron 5000 células en 50  $\mu$ L de medio de crecimiento a cada pocillo de placas recubiertas con poli-D-lisina estériles de fondo transparente y 384 pocillos con tapas (Greiner-bio one) dentro del flujo de aire laminar. Las placas se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora de CO<sub>2</sub> (Thermo). Cuarenta y ocho horas más tarde, el día del ensayo, las placas sembradas de células se observaron bajo el microscopio para verificar la salud, el anclaje y la confluencia de la monocapa antes del ensayo.

20 Los medios agotados de las placas sembradas de células se decantaron suavemente y se añadió el potencial de membrana FLIPR® Dye-Blue (disponible comercialmente de Molecular Devices Inc., EE. UU., Como "kit de ensayo de ensayo siguiendo las instrucciones del fabricante. La placa con el colorante se preparó en solución reguladora de ensayo siguiendo las instrucciones del fabricante. La placa con el colorante se incubó a 25 ° durante 30 minutos dentro de una incubadora de placas (Thermo). La solución reguladora de ensayo se preparó según la tabla 3. El pH se ajustó a 7.4 con KOH (Sigma) y el volumen se completó a 500 mL con agua Milli-Q® (Millipore). A menos que se mencione lo contrario, todas las diluciones se realizaron en solución reguladora de ensayo.

Tabla 3

Sal	Concentración (mM)
NaCl	150
KCl	3.25
CaCl <sub>2</sub> 2 H <sub>2</sub> O	2
MgCl <sub>2</sub> 6 H <sub>2</sub> O	3
HEPES	10
Glucosa	11 (198 mg/100 mL)

25 Los compuestos se diluyeron en la solución reguladora de ensayo y se añadieron a placas de pocillos de fondo redondo de polipropileno de 384 pocillos (Costar) para servir como placas fuente para la adición de compuestos. Después de que el período de incubación del colorante había terminado, las placas cargadas con colorante y las placas fuente de compuesto se insertaron dentro del FLIPR® Tetra (Molecular Devices, Inc.) con 384 cajas de puntas FLIPR® (Molecular Devices, Inc.). Los compuestos se añadieron a las placas cargadas con colorante mediante el sistema FLIPR®<sup>Tetra</sup> (1<sup>a</sup> adición). Después de la adición del compuesto, las placas se transfirieron inmediatamente a una incubadora de placas a 47 °C (Thermo) y se incubaron durante 10 minutos para activar hTRPV1. Las placas se transfirieron inmediatamente a una incubadora de placas a 25 °C (Thermo) y se incubaron durante 30 minutos. Las placas sembradas de células que no se iban a activar se transfirieron a una incubadora de placas a 25 °C (Thermo) y se incubaron durante 30 minutos. Se preparó una placa agonista que contenía Veratridina (Sigma) y ATX-II, como se describió anteriormente, antes de la 2<sup>a</sup> adición. La adición de agonistas se logró usando el software FLIPR® y se programó para coincidir con las lecturas de fluorescencia que se tomaron a intervalos regulares durante una duración total de 12 minutos.

30 El compuesto de referencia, QX-314 tenía un valor de IC<sub>50</sub> de hTRPV1-N1E1 15, 47 °C de 733 mM en el ensayo FLIPR®. Una IC<sub>50</sub> de  $\leq$  100  $\mu$ M indica una actividad 10 veces mejor que QX-314.

40 C. Método para evaluar el grado de inhibición de la respuesta del canal de sodio con compuestos en células hNav1.5-HEK293.



## ES 2 675 510 T3

El siguiente ensayo se usó para evaluar la tendencia de los compuestos de ensayo a bloquear la isoforma de canal de sodio cardíaco dominante. Se sabe que los canales de sodio Nav1.5 son permeables a los bloqueadores de los canales de sodio cuaternarios tales como QX-314 y, de este modo, el ensayo se realizó en ausencia de un agonista químico de TRPV1.

5 Se cultivaron las células hNav1.5-HEK-293 (CreaCell, Francia, una línea celular de riñón embrionario humano que expresa el canal de sodio Nav1.5 humano) en medio de crecimiento (que contiene de 1XDMEM (Gibco) + 10% de FBS (PAA Gold)) + 2% Glutamina 100 mM (Gibco) + 1% de penicilina 10,000 U/mL de estreptomicina 10,000 µg/mL (Invitrogen) + 1.2 mg/mL de Geneticin G418 (Invitrogen)) en matraces de unión celular de 75 mL (Corning). Las siguientes etapas fueron seguidas exactamente como se mencionó. El medio gastado se descartó y las células se enjuagaron una vez con PBS-1X. Se añadió solución Accutase® (1-2 mL; PAA). La placa se colocó en una incubadora de calentamiento a 37 °C, durante 3-5 minutos. Tan pronto como se separaron las células, se añadió medio completo a 37 °C (9 mL). La suspensión celular se extrajo en una pipeta estéril y las células se homogeneizaron suavemente para disociar los agregados celulares. Las células se contaron usando un hemocitómetro con Blue Trypan y luego se centrifugaron durante 5 minutos a 400 g. Las células se pueden amplificar o mantener sembrando 2,105 células/mL en un matraz T75 (volumen final: 15 mL). Se añadieron 8000 células en 50 µL de medio de crecimiento a cada pocillo de placas recubiertas con poli-D-lisina estéril, de fondo transparente, de 384 pocillos, con tapa (Greiner-bio-one) dentro del flujo de aire laminar. Las placas se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora de CO<sub>2</sub> (Thermo) durante 48 horas.

20 El día del ensayo, las células se lavaron con solución reguladora de ensayo, que se preparó usando los componentes y las cantidades en la tabla 4. El pH se ajustó a 7.4 con NaOH, el volumen se completó a 500 mL con agua Milli-Q®.

Tabla 4

Sal	Concentración (mM)
NaCl	165
KCl	4.5
CaCl <sub>2</sub> 2 H <sub>2</sub> O	2
MgCl <sub>2</sub> 6 H <sub>2</sub> O	1
HEPES	10
Glucosa	10 (180 mg/100 mL)

25 Se añadió solución reguladora de ensayo a las células y se incubó a rt (25 °C) durante 10 minutos. Los compuestos se diluyeron en solución reguladora de ensayo. Los compuestos se añadieron y se incubaron a rt (25 °C) durante 10 minutos. Se añadió colorante FMP rojo (MDC) a las células y la placa se incubó a rt (25 °C) durante 30 minutos. Se preparó material de Veratridina (20 mM, Sigma) en DMSO; se añadió veratridina (concentración final de 30 µM) en solución reguladora de ensayo a cada pocillo de las placas sembradas de células en el sistema FLIPR® y se leyó durante 10 minutos. La tabla 5 proporciona datos que ilustran la actividad del canal de sodio de los compuestos de prueba en respuesta a la presencia o ausencia de estimulación térmica en células que expresan hTRPV1. Los compuestos fueron probados para actividad diferencial a 25 °C y 47 °C y en dos concentraciones de prueba. Los compuestos que muestran los perfiles más prometedores se evaluaron adicionalmente para determinar la IC<sub>50</sub> en el ensayo a 47 °C, se muestran los ejemplos en la tabla 5.

Tabla 5

Ex	hTRPV1-N1E Nav 0.1 mM (% de inhibición)		hTRPV1-N1E Nav 1 mM (% de inhibición)		hTRPV1-N1E IC <sub>50</sub> (μM) 47°C
	25°C	47°C	25°C	47°C	
1	56 (N=4, DMSO)	87 (N=4, DMSO)	NT	NT	NT
2	44 (N=2, 0.5 mM)	89 (N=2, 0.5 mM)	50 (N=2)	NT	9
3	16 (N=2)	67 (N=2)	23 (N=2)	60 (N=2)	37

Ex	hTRPV1-N1E Nav 0.1 mM (% de inhibición)		hTRPV1-N1E Nav 1 mM (% de inhibición)		hTRPV1-N1E IC <sub>50</sub> (μM) 47°C
	25°C	47°C	25°C	47°C	
4	0 (N=3)	94.7 (N=3)	0 (N=3)	67.0 (N=3)	B'
5	21 (N=2)	50 (N=2)	NT	NT	B'
9	16 (N=2, 0.5 mM)	77 (N=2, 0.5 mM)	NT	NT	B'
10	24 (N=2, 0.5 mM)	91 (N=2, 0.5 mM)	6.5 (N=2)	NT	B'
11	0	72	71 (N=2)	NT	B'
12	49 (N=4, DMSO)	87 (N=4, DMSO)	NT	NT	NT
13	67 (N=2)	99 (N=2)	64 (N=2)	92 (N=2)	B'
14	6.3 (N=3)	76.7 (N=3)	3.8 (N=3)	25.3 (N=3)	B'
15	2.8 (N=3)	75.2 (N=3)	0.7 (N=3)	35.0 (N=3)	B'
16	0 (N=2)	92.9 (N=2)	Insoluble	Insoluble	B'
17	1 (N=3)	86.1 (N=3)	6.1 (N=3)	28.9 (N=3)	B'
18	0 (N=3)	86.9 (N=3)	0 (N=3)	38.2 (N=3)	B'
19	0 (N=2)	87.9	Insoluble	Insoluble	B'
20	11.2 (N=3)	94.8 (N=3)	0 (N=3)	48.9 (N=3)	B'
21	44.7 (N=3)	80.2 (N=3)	58.2 (N=3)	64.3 (N=3)	B'
22	8.7 (N=2)	62.7 (N=2)	48 (N=2)	69.9 (N=2)	B'
23	19.7 (N=2)	89.6 (N=2)	Insoluble	Insoluble	A'
24	25.1 (N=2)	88.5 (N=2)	57.9 (N=2)	84.2 (N=2)	A'
25	26.4 (N=2)	89.6 (N=2)	Insoluble	Insoluble	A'
7	27.3 (N=2)	57.9 (N=2)	Insoluble	Insoluble	B'
26	44.6 (N=2)	64.7 (N=2)	Insoluble	Insoluble	B'
27	68.1 (N=2)	81.3 (N=2)	61.4 (N=2)	71.9 (N=2)	NT
28	30.2 (N=2)	43.7 (N=2)	61.8 (N=2)	86.6 (N=2)	NT
29	68.9 (N=2)	82.9 (N=2)	64.6 (N=2)	75.3 (N=2)	NT
30	59.4 (N=2)	97.2 (N=2)	Insoluble	Insoluble	NT
31	3.8 (N=2)	62.6 (N=2)	Insoluble	Insoluble	NT
8	6.5 (N=2)	22.7 (N=2)	39.9 (N=2)	69.5 (N=2)	NT
32	NT	NT	NT	NT	B'
33	NT	NT	NT	NT	B'
34	NT	NT	NT	NT	B'
35	NT	NT	NT	NT	B'
36	5.4 (N=2)	74.0 (N=2)	NT	NT	B'
37	21.5 (N=2)	60.7 (N=2)	59.5 (N=2)	24.0 (N=2)	B'
38	25.9 (N=2)	37.5 (N=2)	46.6 (N=2)	70.4 (N=2)	NT
39	10.6 (N=2)	11.3 (N=2)	31.3 (N=2)	62.4 (N=2)	NT

Ex	hTRPV1-N1E Nav 0.1 mM (% de inhibición)		hTRPV1-N1E Nav 1 mM (% de inhibición)		hTRPV1-N1E IC <sub>50</sub> (μM) 47°C
	25°C	47°C	25°C	47°C	
40	34.3 (N=3)	NT	NT	NT	B'
41	8.3 (N=3)	NT	NT	NT	B'
42	0 (N=2)	64.9 (N=2)	NT	NT	NT
43	93.9 (N=2)	NT	NT	NT	A'
44	NT	NT	NT	NT	B'
45	23.1 (N=2)	83.3 (N=2)	NT	NT	B'
46	31.8 (N=2)	94.4 (N=2)	NT	NT	B'
47	30.7 (N=2)	79.5 (N=2)	NT	NT	B'
48	29.6 (N=2)	NT	NT	NT	B'
49	22.2 (N=2)	NT	NT	NT	B'
50	NT	NT	NT	NT	B'
51	NT	NT	NT	NT	A'
52	NT	NT	NT	NT	B'

A' : IC<sub>50</sub> = 1 - <10 μM

B' : IC<sub>50</sub> = 10 - 100 μM

NT: No probado

- 5 De manera similar, la tabla 6 proporciona los datos que ilustran la actividad de los canales de sodio de los compuestos de ensayo que mostraron una inhibición prominente de la respuesta a 47 °C junto con una inhibición mínima a 25 °C se evaluaron para determinar su capacidad para bloquear el canal de sodio cardíaco en una célula que expresa Nav1.5. Los datos para varios de tales compuestos se muestran en la tabla 6, se muestra que las concentraciones de estos compuestos requeridas para bloquear NaV1.5 son más altas que las requeridas para bloquear la respuesta del canal de sodio en la línea celular TRPV1-N1E115.

Tabla 6

Ej	HEK Nav 1.5 % inh. @ 0.5 mM	HEK Nav 1.5 % inh. % 1.5 mM	HEK Nav 1.5 IC <sub>50</sub> (mM) (AVG)
2	89.2	98.1	247
3	77.6	99.1	190
9	72.4	97.2	647
10	76.1	97.6	667
11	97.9	97.8	44

- 10 Ejemplo 54: ensayo in vivo de nocicepción mecánica

Este ensayo se realizó para controlar el curso temporal de la analgesia cuando los compuestos se inyectaron ya sea solos o en combinación con lidocaína directamente en las proximidades del nervio ciático.

- 15 Las ratas macho Sprague Dawley (SD) tenían un intervalo de peso corporal de 180-220 gramos. Los animales se aclimataron durante tres días con el técnico de laboratorio y el entorno experimental. El día 1, todos los animales recibieron tres sesiones de aclimatación con el laboratorio (30-45 minutos) y se envolvieron en una toalla (1 minuto por animal). El día 2, se siguió el mismo cronograma de aclimatación junto con el toque pincher (aplicación sin fuerza) en la sesión 3. En el día 3, se siguió un cronograma de aclimatación similar al del día 2 y se registró la primera línea base. En el día 4, se registró la segunda línea de base antes de administrar la inyección del fármaco/compuesto de prueba. La segunda línea de base se consideró para la evaluación del efecto del tratamiento.

5 Se registró el umbral de retirada/fuerza de vocalización (PWF) de la pata ipsilateral (posterior derecha) para todos los animales en la mañana del día de experimentación. El pincher se aplicó en la base de la última falange, en algún lugar a mitad del quinto y cuarto metatarso, con un punto de corte de 500 gramos. Los brazos de los fórceps del pincher se mantuvieron de manera tal que el extremo medido miraba hacia el dorso de la pata y el extremo plano hacia la superficie plantar. La aplicación de la fuerza con los brazos de pincher se realizó de forma que aumentara lenta y constantemente. La velocidad de la aplicación de fuerza se optimizó con la práctica para alcanzar el valor de corte (500 g) en aproximadamente 6-7 segundos.

10 Para la inyección, las ratas se anestesiaron con isoflurano (obtenido de Baxter Pharma, EE. UU.) Durante un breve período y se mantuvieron en posición decúbito prono con los miembros extendidos. El trocánter mayor y la tuberosidad isquiática se localizaron por palpación y se trazó una línea imaginaria entre los dos puntos y se estimó un punto en esa línea a aproximadamente un tercio de la distancia caudal al trocánter mayor. Se inyectó el compuesto de prueba respectivo/solución de vehículo (aproximadamente 100 µL o 200 µL, experimentos separados) con la aguja de inyección avanzada desde una dirección dorsolateral en un ángulo de 45 ° y la punta de la aguja tocando el isquion. Para la inyección se usó una aguja de calibre 27 conectada a una jeringa de tuberculina. El volumen de inyección fue empujado suavemente. Después de la inyección, los animales se mantuvieron en la cámara de recuperación y solo después de la recuperación completa de la anestesia se volvieron a las jaulas. Se tuvo cuidado de que se administrara anestesia suave para que los animales permanecieran anestesiados durante un tiempo muy breve.

20 Se formularon compuestos de ensayo que no eran solubles en solución salina normal a la concentración requerida en un vehículo modificado (solución acuosa al 0-15% del reactivo Cremophor®) para proporcionar la formulación de la solución. Todos los compuestos se administraron en una formulación salina normal simple si es posible. El reactivo Cremophor® se utilizó como último recurso. El polvo de lidocaína.HCl (Sigma, EE. UU.) se disolvió luego en la misma solución para proporcionar una formulación en solución de combinación del compuesto de prueba y lidocaína. La sonicación se usó para reducir el tamaño de partícula en caso necesario. La formulación final se esterilizó por filtración con filtros superiores de jeringa (0.22 µm) antes de la administración.

25 El día 4, después de la inyección del compuesto/vehículo, las dos lecturas de PWL se tomaron a las 0.5 y 2 horas después de la inyección, seguidas de lecturas a intervalos de 1 hora o 2 horas, dependiendo de si la respuesta permaneció en el corte o mostró signos de sensibilidad recuperada. Los registros se continuaron hasta que la respuesta de la fuerza de gravedad disminuyó a un nivel que no fue significativamente diferente de la línea de base anterior al medicamento. De lo contrario, los registros se continuaron hasta 14 horas, seguidas por la siguiente lectura el día 5 a las 24 horas después de la inyección. Cuando todavía se observó un efecto significativo de antinocicepción a las 24 horas, los registros se continuaron aún más el día 4.

30 El software estadístico GraphPad® Prism 5 se usó para el análisis. En el análisis de columna, se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para cada grupo, seguido de la prueba de Dunnett para verificar la importancia de la diferencia entre los valores de referencia y las lecturas en diferentes momentos.

35 A: Comparación de compuestos con la técnica anterior QX-314

Usando el resumen y el ensayo proporcionados anteriormente, las formulaciones de la tabla 7 se prepararon y probaron. Los resultados de estos ensayos se proporcionan en las figuras 1-7 y resumidos en la tabla 7. Específicamente, las figuras 1-7 son gráficos de la fuerza de vocalización de retirada de la pata (g) frente al tiempo (horas).

Tabla 7

Duración de la analgesia para la nocicepción mecánica				
Compuesto de prueba	Cantidad del compuesto de prueba (%)	Cantidad de lidocaína (%)	Cantidad de inyección total (µL)	Tiempo promedio de analgesia (h)
QX-314	0.5	2	200	9
		2	100	6
		0	200	2
		0	100	2
Ej. 2	0.5	2	200	>14

ES 2 675 510 T3

		2	100	10
		0	200	4
		0	100	0
Ej. 3	0.5	2	200	>15
		2	100	12
		0	200	9
		0	100	4
Ej. 9	0.5	2	100	5
Ej. 11	0.5	2	100	7
Ej. 24	0.5	2	200	>168
	0.5	2	100	32
	0.25	1	200	24
	0.5	0	200	12
	0.25	0	200	4
Ej. 43	0.2	2	200	28

Estos datos ilustran que los compuestos de los ejemplos 2, 3, 11, 24 y 43 proporcionaron efectos analgésicos durante al menos 7 horas, que es mayor que QX-314. De importancia, el compuesto del ejemplo 3 proporcionó efectos analgésicos de duración significativa en ausencia de lidocaína.

B: Comparación de los compuestos de fórmula (I)

Usando el resumen y el ensayo proporcionados anteriormente, las formulaciones de la tabla 8 se prepararon y probaron. Los resultados de estos ensayos se proporcionan en la figura 5 y se resumen en la tabla 8. Específicamente, la figura 5 es un gráfico de la fuerza de vocalización de retirada de la pata (g) frente al tiempo (horas).

Tabla 8

Ejemplo	Cantidad del compuesto de prueba (%)	Cantidad de lidocaína (%)	Cantidad de inyección total (mL)	Tiempo promedio de analgesia(h)
4	0.5	2	100	1
16	0.5	2	100	6
23	0.5	2	100	2

24	0.5	2	100	32
----	-----	---	-----	----

Estos datos ilustran que el compuesto del ejemplo 24 en un volumen de inyección de 100 µL mostró un efecto antinocicepción de hasta 32 horas. Además, el compuesto del ejemplo 16 en un volumen de inyección de 100 µL mostró un efecto antinocicepción de hasta 6 horas.

#### 5 C: efecto del volumen de inyección y la concentración

Las inyecciones se prepararon según la descripción proporcionada anteriormente e incluyeron (i) 100 µL de una solución que contiene de 0.5% del compuesto del ejemplo 24 y lidocaína al 2% y (ii) 200 µL de una solución que contiene de 0.25% del compuesto del ejemplo 24 y lidocaína al 1%. Estas inyecciones se administraron como se describió anteriormente, permitiendo de ese modo el análisis del efecto de 100 µL frente a los volúmenes de 200 µL de la formulación.

Los resultados de estos ensayos se proporcionan en las figuras 6 y 7. Específicamente, las figuras 6 y 7 son gráficos de la fuerza de vocalización de retirada de la pata (g) frente al tiempo (horas). Se indica que en cantidades de compuestos de ensayo de 0.5%, la duración total de la antinocicepción se redujo para volúmenes de inyección de 100 µL. También se observa que el aumento en el volumen de inyección de 100 µL a 200 µL no afectó la distribución de respuesta hasta aproximadamente 12 horas y la combinación de lidocaína efectuada, excluyendo el efecto innato, permaneció sin cambios a las 20 horas para este compuesto de prueba.

#### Ejemplo 55: ensayo de función ciática

La prueba de función ciática es un análisis observacional de marcha simple que proporciona una evaluación rudimentaria de la función motora de la extremidad posterior según una escala de puntuación predeterminada basada en una inspección visual de las huellas de los animales mientras se desplaza sobre una superficie plana (los principios básicos de esta prueba se proporcionan en Lowdon (Lowdon (Journal of Neuroscience Methods 24(3), 1988, 279-281)). Después de la inyección de una sustancia (s) de prueba, se entintarán las patas traseras del animal y luego se colocará sobre una superficie de papel plano y se le permitirá caminar libremente. El patrón de huella dejado por las almohadillas con tinta en el papel se inspecciona y se le asigna una "calificación de huella" basada en una evaluación subjetiva. El sistema de puntajes clasifica la severidad de la deficiencia según el siguiente esquema: Un puntaje de huella de 0 indica que no se soportó peso en la pata inyectada, la pata fue arrastrada o retorcida con la superficie plantar hacia arriba. Un puntaje de huella de 1-3 reflejaba que el soporte de peso era principalmente en las rodillas, que el tobillo y los dedos de los pies se usaban con moderación, los dedos de los pies estaban curvados y la superficie plantar de la pata se elevaba de forma cóncava. Un puntaje de huella de 4-6 refleja que el soporte de peso es principalmente en las rodillas y el ángulo, con muy poco peso en los dedos de los pies. Un puntaje de huella de 6-10 refleja que la carga de peso se distribuye sobre la rodilla, el tobillo y los dedos de los pies y que hay una pérdida ocasional de las articulaciones de la rodilla. Un puntaje de huella de 11 indica que la distribución del peso es normal y que hay una colocación perfecta de la superficie plantar de la pata.

Los datos en la figura 8 muestran la puntuación media de la huella frente al tiempo para una cohorte de ratas que se administraron, mediante inyección periciática, dosis de soluciones al 0.25% y al 0.5% de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil) amino) etil] piperidinio en presencia y ausencia de cantidades fijas (1 y 2%) de lidocaína. Los cuadrados (■) representan los resultados para una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.5%) y lidocaína (2%). Los círculos (●) representan los resultados de una inyección de 200 µL de una solución combinada de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio (0.25%) y lidocaína (1%). Los triángulos verticales (▲) representan los resultados de una inyección de 200 µL de solución de yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil) amino) etil] piperidinio (0.25%). Los triángulos invertidos (▼) representan resultados para una inyección de 200 µL de una solución de lidocaína sola (2%).

Los datos en la figura 10 muestran la puntuación media de la huella frente al tiempo para una cohorte de ratas administradas, mediante inyección peri-ciática unilateral, una dosis de 200 µL de 0.2% del compuesto del ejemplo 43, esto es, ((bromuro de (R)-2-[2-(indan-2-il-o-tolil-amino) -etil] -1,1-dimetil-piperidinio), en combinación con lidocaína al 2%. La inyección produjo un marcado déficit motor durante 2 horas después de la inyección que mejoró a un deterioro moderado (puntaje de 5 a 8) durante las 4 horas siguientes y de ahí gradualmente regresó a 'normal' durante las restantes 20 horas aproximadamente de evaluación.

#### 50 Ejemplo 56: actividad anestésica tópica

Se aplican alícuotas (0.25 mL) de soluciones de prueba en el saco conjuntival de conejos conscientes (de ambos sexos, 2-4 kg) y los párpados se mantienen cerrados durante aproximadamente 20 segundos. El reflejo corneal se verifica antes de la aplicación de la solución de prueba y cada 5 minutos a partir de entonces. Para evaluar el reflejo corneal, la

córnea se toca seis veces con una cerda elástica acribillada. La duración de la anestesia se calcula como el período desde el momento en que el animal no siente ninguno de los seis toques de la cerda hasta el punto del tiempo cuando el animal reacciona de nuevo a tres de los seis toques. Para verificar la reversibilidad del efecto anestésico tópico, la prueba continúa hasta que el animal reacciona a los seis toques de la cerda durante al menos 15 minutos.

5 Ejemplo 57: actividad anestésica cutánea

Las ratas fueron sometidas a varios días de aclimatación al ambiente y al investigador antes de ingresar al estudio. Aproximadamente 24 horas antes de cada experimento, se rasuró la piel de la parte posterior de las ratas macho usando tijeras de electroinc. La acción anestésica de los agentes de prueba, después de la inyección subcutánea se determinó usando un método de "pin-pinchazo" como se describe por Khan (Khan et al., Anesthesiology, Jan 2002, 96(1): 109-116). Los volúmenes de inyección se estandarizaron a 100  $\mu$ L, cada inyección provocó que se desarrollara una pequeña roncha, cuyo límite estaba marcado con tinta. El reflejo del músculo cutáneo del tronco (CTMR) es un movimiento reflejo de la piel debido a contracciones de los músculos toracospinales laterales provocadas por la estimulación nociva del área cutánea dorsal. Se usó una aguja de calibre 18 como estímulo nocivo; se presentaron seis estímulos en un área de piel "normal" para determinar la sensibilidad inicial y esto se repitió en el área de la pápula. La anestesia local se estimó en función del número de presentaciones de estímulo que no lograron obtener una respuesta. Los datos se representaron como % de efecto máximo posible (MPE) donde el 100% indica una falta total de respuesta a cada una de las seis presentaciones de aguja en el área inyectada. La extensión de la anestesia local se evaluó a intervalos regulares con el fin de generar gráficos de tiempo de eficacia-duración.

Ejemplo 58: C. Actividad anestésica local (infiltración)

20 Aproximadamente 18-24 horas antes de cada experimento, la piel se prepara según el ejemplo 36. La acción anestésica de cada agente después de la inyección intradérmica se determina usando un método de "pin-pinchazo" similar al descrito en el ejemplo 36. Antes y a diversos intervalos después del tratamiento, se prueba el área de la piel para detectar la presencia o ausencia de una contracción de la piel en respuesta a seis exploraciones cutáneas estandarizadas con un "algesímetro" metálico puntiagudo a una fuerza máxima predeterminada de 20 gramos. El número promedio de exploraciones que no producen una respuesta de contracción cutánea se designa como el "puntaje anestésico". En este sistema, seis respuestas a seis estímulos representan "ninguna actividad anestésica" y ninguna respuesta a seis estímulos representa una "actividad anestésica máxima". En experimentos con inyecciones intradérmicas de agentes, las espaldas de las cobayas se dividen en cuatro secciones usando un marcador e inyecciones de 0,1 mL de soluciones al 0.25%, 0.5% y 1.0% de los compuestos de prueba en solución salina fisiológica, vehículo (solución salina fisiológica) y se preparan al menos un compuesto de referencia, una inyección en cada una de las cuatro áreas definidas.

Ejemplo 59: toxicidad intravenosa aguda en ratones

35 Los ratones (machos) de la cepa NMRI, que pesan de 20 a 22 g se usan después de un período de estabilización de al menos diez días en la instalación de prueba y al menos una hora en el laboratorio. Se retiene la comida pero no el agua de todos los animales durante 16 horas antes de la prueba. Los animales tienen acceso libre a los alimentos comenzando dos horas después de la administración del fármaco, que generalmente ocurre alrededor de las 9:00 a.m. Todos los animales se observan diariamente durante 7 días después de la dosificación.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Endo Pharmaceuticals Inc.

40 Thompson, Scott K.

Priestley, Tony

Smith, Roger A.

Saha, Ashis K.

Rudra, Sonali

45 Hajra, Arun K.

Chatterjee, Dipanwita

Behrens, Carl H.

He, Yigang



Li, Hui-Yin

<120> Compuestos de aminoindano y su uso en el tratamiento del dolor

<130> SKT-111-WO/END2APCT

<150> US 61/444,379

5 <151> 2011-02-18

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 839

10 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> human TRPV1

<400> 1

```

Met Lys Lys Trp Ser Ser Thr Asp Leu Gly Ala Ala Ala Asp Pro Leu
 1          5          10          15

Gln Lys Asp Thr Cys Pro Asp Pro Leu Asp Gly Asp Pro Asn Ser Arg
 20          25          30

Pro Pro Pro Ala Lys Pro Gln Leu Ser Thr Ala Lys Ser Arg Thr Arg
 35          40          45

Leu Phe Gly Lys Gly Asp Ser Glu Glu Ala Phe Pro Val Asp Cys Pro
 50          55          60

His Glu Glu Gly Glu Leu Asp Ser Cys Pro Thr Ile Thr Val Ser Pro
 65          70          75          80

Val Ile Thr Ile Gln Arg Pro Gly Asp Gly Pro Thr Gly Ala Arg Leu
 85          90          95

Leu Ser Gln Asp Ser Val Ala Ala Ser Thr Glu Lys Thr Leu Arg Leu
 100         105         110

```

15

ES 2 675 510 T3

Tyr Asp Arg Arg Ser Ile Phe Glu Ala Val Ala Gln Asn Asn Cys Gln  
 115 120 125  
 Asp Leu Glu Ser Leu Leu Leu Phe Leu Gln Lys Ser Lys Lys His Leu  
 130 135 140  
 Thr Asp Asn Glu Phe Lys Asp Pro Glu Thr Gly Lys Thr Cys Leu Leu  
 145 150 155 160  
 Lys Ala Met Leu Asn Leu His Asp Gly Gln Asn Thr Thr Ile Pro Leu  
 165 170 175  
 Leu Leu Glu Ile Ala Arg Gln Thr Asp Ser Leu Lys Glu Leu Val Asn  
 180 185 190  
 Ala Ser Tyr Thr Asp Ser Tyr Tyr Lys Gly Gln Thr Ala Leu His Ile  
 195 200 205  
 Ala Ile Glu Arg Arg Asn Met Ala Leu Val Thr Leu Leu Val Glu Asn  
 210 215 220  
 Gly Ala Asp Val Gln Ala Ala Ala His Gly Asp Phe Phe Lys Lys Thr  
 225 230 235 240  
 Lys Gly Arg Pro Gly Phe Tyr Phe Gly Glu Leu Pro Leu Ser Leu Ala  
 245 250 255  
 Ala Cys Thr Asn Gln Leu Gly Ile Val Lys Phe Leu Leu Gln Asn Ser  
 260 265 270  
 Trp Gln Thr Ala Asp Ile Ser Ala Arg Asp Ser Val Gly Asn Thr Val  
 275 280 285  
 Leu His Ala Leu Val Glu Val Ala Asp Asn Thr Ala Asp Asn Thr Lys  
 290 295 300  
 Phe Val Thr Ser Met Tyr Asn Glu Ile Leu Met Leu Gly Ala Lys Leu  
 305 310 315 320  
 His Pro Thr Leu Lys Leu Glu Glu Leu Thr Asn Lys Lys Gly Met Thr  
 325 330 335  
 Pro Leu Ala Leu Ala Ala Gly Thr Gly Lys Ile Gly Val Leu Ala Tyr  
 340 345 350  
 Ile Leu Gln Arg Glu Ile Gln Glu Pro Glu Cys Arg His Leu Ser Arg  
 355 360 365

ES 2 675 510 T3

Lys Phe Thr Glu Trp Ala Tyr Gly Pro Val His Ser Ser Leu Tyr Asp  
 370 375 380

Leu Ser Cys Ile Asp Thr Cys Glu Lys Asn Ser Val Leu Glu Val Ile  
 385 390 395 400

Ala Tyr Ser Ser Ser Glu Thr Pro Asn Arg His Asp Met Leu Leu Val  
 405 410 415

Glu Pro Leu Asn Arg Leu Leu Gln Asp Lys Trp Asp Arg Phe Val Lys  
 420 425 430

Arg Ile Phe Tyr Phe Asn Phe Leu Val Tyr Cys Leu Tyr Met Ile Ile  
 435 440 445

Phe Thr Met Ala Ala Tyr Tyr Arg Pro Val Asp Gly Leu Pro Pro Phe  
 450 455 460

Lys Met Glu Lys Thr Gly Asp Tyr Phe Arg Val Thr Gly Glu Ile Leu  
 465 470 475 480

Ser Val Leu Gly Gly Val Tyr Phe Phe Phe Arg Gly Ile Gln Tyr Phe  
 485 490 495

Leu Gln Arg Arg Pro Ser Met Lys Thr Leu Phe Val Asp Ser Tyr Ser  
 500 505 510

Glu Met Leu Phe Phe Leu Gln Ser Leu Phe Met Leu Ala Thr Val Val  
 515 520 525

Leu Tyr Phe Ser His Leu Lys Glu Tyr Val Ala Ser Met Val Phe Ser  
 530 535 540

Leu Ala Leu Gly Trp Thr Asn Met Leu Tyr Tyr Thr Arg Gly Phe Gln  
 545 550 555 560

Gln Met Gly Ile Tyr Ala Val Met Ile Glu Lys Met Ile Leu Arg Asp  
 565 570 575

Leu Cys Arg Phe Met Phe Val Tyr Ile Val Phe Leu Phe Gly Phe Ser  
 580 585 590

Thr Ala Val Val Thr Leu Ile Glu Asp Gly Lys Asn Asp Ser Leu Pro  
 595 600 605

Ser Glu Ser Thr Ser His Arg Trp Arg Gly Pro Ala Cys Arg Pro Pro  
 610 615 620

ES 2 675 510 T3

Asp Ser Ser Tyr Asn Ser Leu Tyr Ser Thr Cys Leu Glu Leu Phe Lys  
 625 630 635 640  
 Phe Thr Ile Gly Met Gly Asp Leu Glu Phe Thr Glu Asn Tyr Asp Phe  
 645 650 655  
 Lys Ala Val Phe Ile Ile Leu Leu Leu Ala Tyr Val Ile Leu Thr Tyr  
 660 665 670  
 Ile Leu Leu Leu Asn Met Leu Ile Ala Leu Met Gly Glu Thr Val Asn  
 675 680 685  
 Lys Ile Ala Gln Glu Ser Lys Asn Ile Trp Lys Leu Gln Arg Ala Ile  
 690 695 700  
 Thr Ile Leu Asp Thr Glu Lys Ser Phe Leu Lys Cys Met Arg Lys Ala  
 705 710 715 720  
 Phe Arg Ser Gly Lys Leu Leu Gln Val Gly Tyr Thr Pro Asp Gly Lys  
 725 730 735  
 Asp Asp Tyr Arg Trp Cys Phe Arg Val Asp Glu Val Asn Trp Thr Thr  
 740 745 750  
 Trp Asn Thr Asn Val Gly Ile Ile Asn Glu Asp Pro Gly Asn Cys Glu  
 755 760 765  
 Gly Val Lys Arg Thr Leu Ser Phe Ser Leu Arg Ser Ser Arg Val Ser  
 770 775 780  
 Gly Arg His Trp Lys Asn Phe Ala Leu Val Pro Leu Leu Arg Glu Ala  
 785 790 795 800  
 Ser Ala Arg Asp Arg Gln Ser Ala Gln Pro Glu Glu Val Tyr Leu Arg  
 805 810 815  
 Gln Phe Ser Gly Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ala Glu Val Phe Lys Ser  
 820 825 830  
 Pro Ala Ala Ser Gly Glu Lys  
 835

<210> 2

<211> 41

<212> ADN

<213> Desconocido

<220>

<223> cebador hacia adelante basado en homo sapiens

<400> 2

ataaacggtaccgcccac catgaagaaa tggagcagca c 41

5 <210> 3

<211> 33

<212> ADN

<213> Desconocido

<220>

10 <223> cebador reverso basado en homo sapiens

<400> 3

atcggtttaa actcacttct ctccggaagc ggc 33

<210> 4

<211> 2520

15 <212> ADN

<213> Desconocido

<220>

<223> human TRPV1

<400> 4

ES 2 675 510 T3

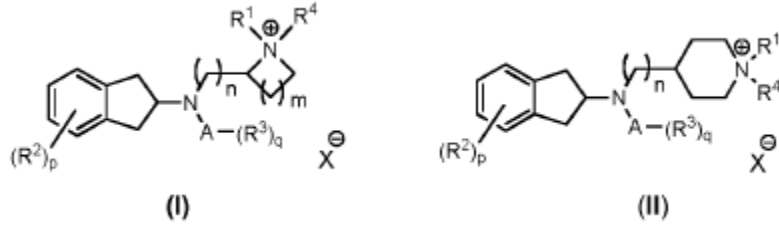
atgaagaaat ggagcagcac agacttgggg gcagctgcg acccactcca aaaggacacc	60
tgccagacc cctggatgg agaccctaac tccaggccac ctccagccaa gcccagctc	120
tccacggcca agagccgcac cgggctcttt ggaagggtg actcggagga ggctttcccg	180
gtggattgcc ctacagagga aggtgagctg gactcctgcc cgaccatcac agtcagccct	240
gttatcacca tccagaggcc aggagacggc cccaccgtg ccaggctgct gtcccaggac	300
tctgtgccc ccagcaccga gaagaccctc aggctctatg atcgcaggag tatctttgaa	360
gccgttgctc agaataactg ccaggatctg gagagcctgc tgctcttctc gcagaagagc	420
aagaagcacc tcacagacaa cgagttcaaa gaccctgaga caggggaagac ctgtctgctg	480
aaagccatgc tcaacctgca cgacggacag aacaccacca tccccctgct cctggagatc	540
gcgcggcaaa cggacagcct gaaggagctt gtcaacgcca gctacacgga cagctactac	600
aagggccaga cagcactgca catcgccatc gagagacgca acatggccct ggtgaccctc	660
ctggtggaga acggagcaga cgtccaggct ggggcccatg gggacttctt taagaaaacc	720
aaagggcggc ctggattcta cttcggtgaa ctgcccctgt ccctggccgc gtgcaccaac	780
cagctgggca tcgtgaagtt cctgctgcag aactcctggc agacggccga catcagcgcc	840
agggactcgg tgggcaacac ggtgctgcac gccctggtgg aggtggccga caacacggcc	900
gacaacacga agtttgtgac gagcatgtac aatgagattc tgatcctggg ggccaaactg	960
cacccgacgc tgaagctgga ggagctcacc aacaagaagg gaatgacgcc gctggctctg	1020
gcagctggga ccgggaagat cggggtcttg gcctatattc tccagcggga gatccaggag	1080

ES 2 675 510 T3

cccgagtgca ggcacctgtc caggaagttc accgagtggg cctacggggcc cgtgcaactcc 1140  
 tcgctgtacg acctgtcctg catcgacacc tgcgagaaga actcgggtgct ggaggtgatc 1200  
 gcctacagca gcagcgagac ccctaatcgc cacgacatgc tcttggtgga gccgctgaac 1260  
 cgactcctgc aggacaagtg ggacagattc gtcaagcgca tcttctactt caacttcctg 1320  
 gtctactgcc tgtacatgat catcttcacc atggctgcct actacaggcc cgtggatggc 1380  
 ttgcctcctt ttaagatgga aaaaactgga gactatttcc gagttactgg agagatcctg 1440  
 tctgtgttag gaggagtcta cttctttttc cgagggattc agtatttcct gcagaggcgg 1500  
 ccgtcgatga agaccctggt tgtggacagc tacagtgaga tgcttttctt tctgcagtca 1560  
 ctgttcatgc tggccaccgt ggtgctgtac ttcagccacc tcaaggagta tgtggcttcc 1620  
 atggtattct ccctggcctt gggctggacc aacatgctct actacacccg cggtttccag 1680  
 cagatgggca tctatgccgt catgatagag aagatgatcc tgagagacct gtgccgttcc 1740  
 atgtttgtct acatcgtctt cttgttcggg ttttccacag cggtggtgac gctgattgaa 1800  
 gacgggaaga atgactcctt gccgtctgag tccacgtcgc acaggtggcg ggggcctgcc 1860  
 tgcaggcccc ccgatagctc ctacaacagc ctgtactcca cctgcctgga gctgttcaag 1920  
 ttcaecatog gcatgggcca cctggagttc actgagaact atgacttcaa ggctgtcttc 1980  
 atcatcctgc tgctggccta tgtaattctc acctacatcc tctgtctcaa catgctcatc 2040  
 gccctcatgg gtgagactgt caacaagatc gcacaggaga gcaagaacat ctggaagctg 2100  
 cagagagcca tcaccatcct ggacacggag aagagcttcc ttaagtgcac gaggaaggcc 2160  
 ttccgctcag gcaagctgct gcaggtgggg tacacacctg atggcaagga cgactaccgg 2220  
 tggtgcttca ggggtgacga ggtgaactgg accacctgga acaccaacgt gggcatcatc 2280  
 aacgaagacc cgggcaactg tgagggcgtc aagcgcaccc tgagcttctc cctgcgggtca 2340  
 agcagagttt caggcagaca ctggaagaac tttgccctgg tccccctttt aagagaggca 2400  
 agtgctcgag ataggcagtc tgctcagccc gaggaagttt atctgcgaca gttttcaggg 2460  
 tctctgaagc cagaggacgc tgaggtcttc aagagtcctg ccgcttccgg agagaagtga 2520

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o (II):



en la que:

- 5 A es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;
- R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o
- R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se unen para formar un anillo heterocíclico de 4 o 6 miembros;
- R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;
- 10 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), N (alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) (alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) y N (alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) (alquenilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>); o
- q es 2 y dos grupos R<sup>3</sup> se unen para formar un arilo de 6 miembros, un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y 4 o 5 átomos de carbono;
- 15 m es 2 o 3;
- n es 1 a 3;
- p es 0 a 2;
- q es 0, 1 o 2; y
- X es un ion halógeno, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato,
- 20 maleato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, bisulfato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formiato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato, edisilato, isetionato, D-mandelato, L-mandelato, propionato, tartrato, ftalato, hidrociorato, hidrobromato, nitrato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, mesitilenosulfonato, canforsulfonato o trifluorometanosulfonato.
- 25 2. El compuesto según la reivindicación 1,
- (b) que contiene al menos 1 centro quiral;
- (c) que es una mezcla de enantiómeros;
- (d) que es un enantiómero R;
- (e) que es un enantiómero S;
- 30 (f) en el que p es 0;
- (g) en el que q es 0;
- (h) en el que n es 1;
- (i) en el que n es 2;

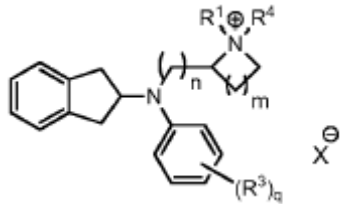


(j) en el que n es 3;

(k) en el que m es 3;

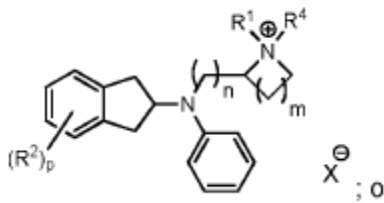
(l) en el que m es 2;

(m) que tiene la estructura:

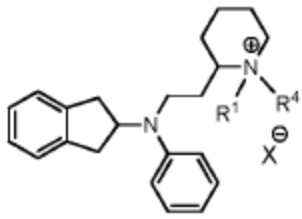


5

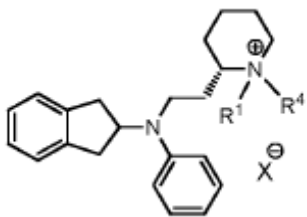
(n) que tiene la estructura:



(o) que tiene la estructura:

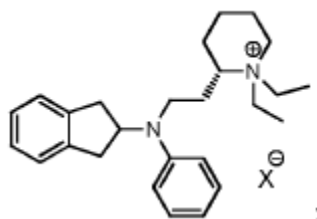


10 opcionalmente que tiene la estructura:

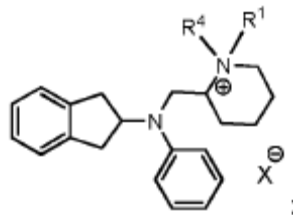


3. El compuesto según la reivindicación 1 que es:

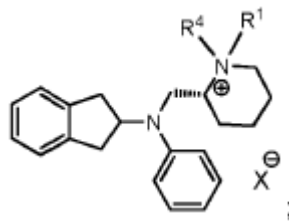
a)



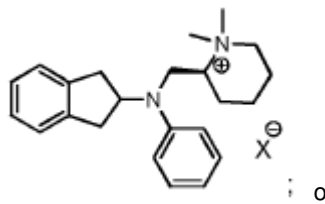
b)



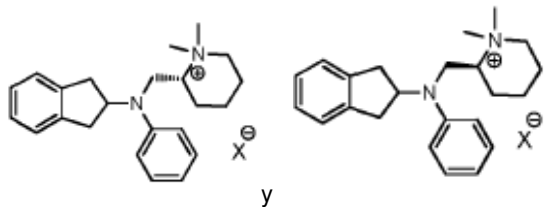
c)



5 d)



e) una mezcla racémica de

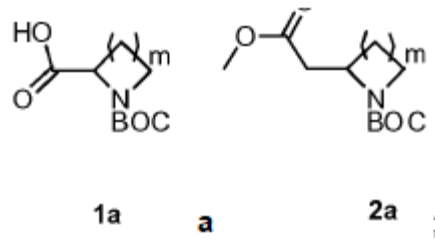


- 10 4. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en
- Yoduro de (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,
  - Yoduro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,
  - Yoduro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,
  - Yoduro de (R)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,
  - 15 Yoduro de (S)-1,1-dipropil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,
  - Yoduro de (R)-1,1-dipropil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,
  - Yoduro de (S)-1,1-dimetil-2-[(indan-2-il)(fenil)amino]metil]piperidinio,
  - Yoduro de (R)-1,1-dimetil-2-[(indan-2-il)(fenil)amino]metil]piperidinio,
  - Yoduro de (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,

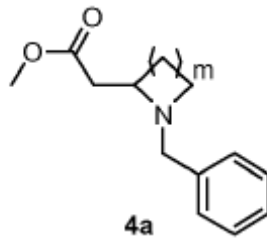
- Yoduro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il)(fenil)amino)metil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]pirrolidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-(((indan-2-il)(fenil)amino)metil]piperidinio,  
 5 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((3-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((4-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((2-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((3-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 10 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((4-fluorofenil)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(3-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(3-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(4-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(4-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 15 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Bromuro de 6-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]-5-azoniaspiro[4.5]decano,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[3-((indan-2-il)(fenil)amino)propilo]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[3-((indan-2-il)(fenil)amino)propilo]piperidinio,  
 20 Yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il)(4-metilfenil)amino)metil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-(((4-fluorofenil)(indan-2-il) amino)metil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il)(3-metilfenil)amino)metil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-(((indan-2-il)(4-metilfenil)amino)metil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-(((3-fluorofenil)(indan-2-il) amino)metil]piperidinio,  
 25 Yoduro de 1,1-dimetil-2-(((indan-2-il)(fenil)amino)metil]pirrolidinio,  
 Yoduro de 1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]pirrolidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(piridina-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(pirimidina-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(tiazol-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 30 Bromuro de 1,1-dimetil-4-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Cloruro de 7-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]-3-oxa-6-azaspiro[5.5]undecan-6-io,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)(indan-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Bromuro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,

- Cloruro (S)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-4-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Bromuro de 1,1-bis(2-hidroxietil)-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Yoduro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(6-metilpiridina-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 5 Bromuro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(6-metilpiridina-2-il)amino)etil]piperidinio,  
 Bromuro de (S)-1,1-dietil-2-[2-((indan-2-il)(fenil)amino)etil]piperidinio,  
 Cloruro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio,  
 Cloruro de (R)-1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio, y  
 Bromuro de 1,1-dimetil-2-[2-((indan-2-il)(2-metilfenil)amino)etil]piperidinio.
- 10 5. Un régimen que comprende:
- (i) un activador del receptor TRPV1; y
- (ii) dicho compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una combinación de los mismos.
6. El régimen según la reivindicación 5,
- 15 a) en el que dicho activador del receptor TRPV1 se selecciona del grupo que consiste en capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, lidocaína, articaína, procaína, tetracaína, mepivicaína, bupivacaína, eugenol, alcanfor, clotrimazol, N-araquidonoilvanillamina, anandamida, 2-aminoetoxidifenilborato, AM404, resiniferatoxina, forbol 12-fenilacetato 13-acetato 20-homovanillato, olvanil, N-oleoildopamina, N-araquidonildopamina, 6'-yodoresiniferatoxina, una N-aciletanolamina C<sub>18</sub>, un derivado de la lipoxigenasa, nonivamida, una acilamida grasa de un inhibidor de la tetrahidroisoquinolina nudo de cisteína peptídico, piperina, N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propilo]-2-[4-(2-aminoetoxi)-3-metoxifenil]acetamida, N-[2-(3,4-dimetilbencil)-3-(pivaloiloxi)propilo]-N'-(4-hidroxi-3-metoxibencil)tiourea, hidroxí- $\alpha$ -sanshool, 2-aminoetoxidifenil borato, 10-shogaol, oleilgingerol, oleilshogaol, N-(4-tert-butilbencil)-N'-(4-hidroxi-3-metoxibencil)tiourea, aprindina, benzocaína, butacaína, cocaína, dibucaína, encainida, mexiletina, oxetacaína, prilocaína, proparacaína, procainamida, n-acetilprocainamida, cloroprocaína, diclonina, etidocaína, levobupivacaína, ropivacaína, ciclometiacaína, dimetocaína, propoxicaína, trimecaína y simecaína;
- 20 b) en el que dicho activador del receptor TRPV1 es lidocaína;
- c) que está formulado para administración oral, intramuscular, rectal, cutánea, subcutánea, tópica, transdérmica, sublingual, nasal, vaginal, epidural, intratecal, intravesical u ocular a un sujeto;
- d) que comprende aproximadamente 2% de dicho activador del receptor TRPV1; o
- 25 e) que comprende aproximadamente 0.5% de dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos.
7. Una composición que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una combinación de los mismos y un portador.
- 35
8. Un método de preparación de dicho compuesto (I) de la reivindicación 1,
- 40 a) en el que A es fenilo, comprendiendo dicho método:

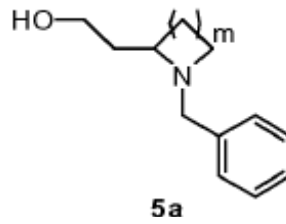
(i) convertir



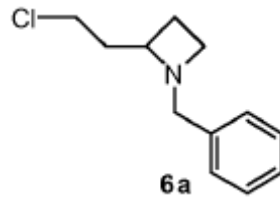
(ii) convertir dicho compuesto 2a en



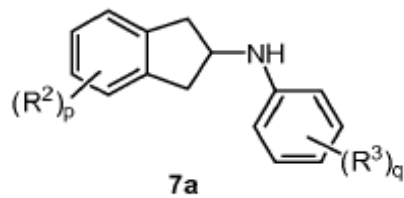
5 (iii) reducir dicho compuesto 4a a



(iv) clorar dicho compuesto 5a para formar

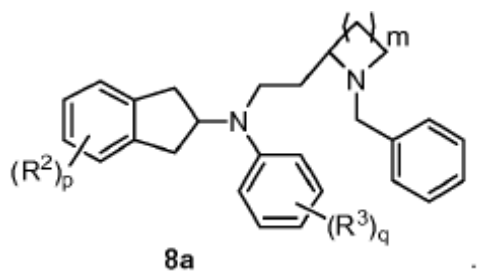


(v) acoplar dicho compuesto 6a con

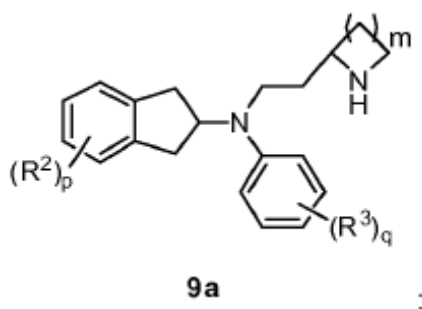


10

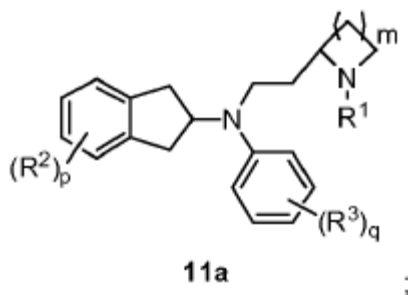
para formar



(vi) eliminación del grupo bencilo del compuesto 8a mediante hidrogenación para formar



(vii) R¹ que sustituye el compuesto 9a para formar

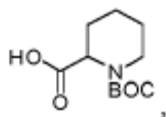


5

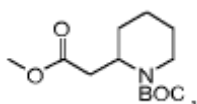
y

(viii) R⁴ que sustituye el compuesto 11a;

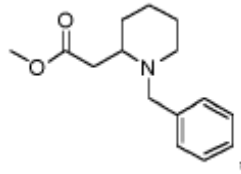
opcionalmente en el que dicho compuesto 1a es



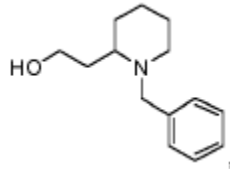
10 el compuesto 2a es



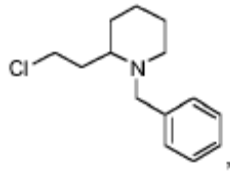
el compuesto 4a es



el compuesto 5a es

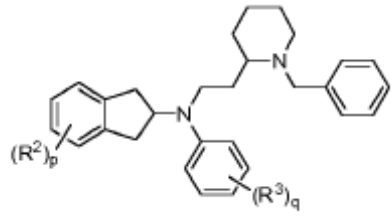


el compuesto 6a es

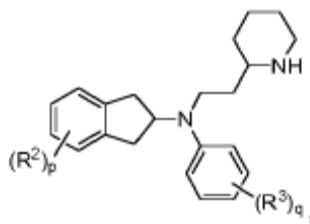


5

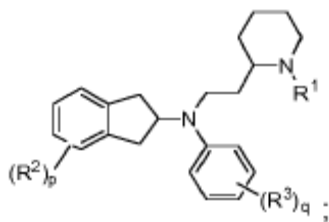
el compuesto 8a es



el compuesto 9a es



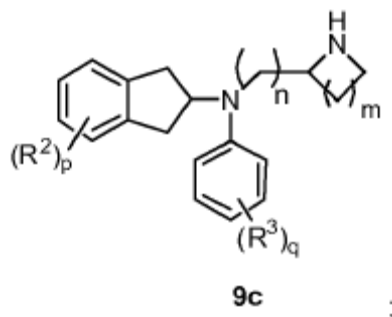
10 y el compuesto 11a es



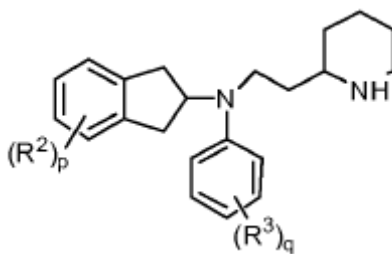
o

b) en el que A es fenilo, comprendiendo dicho método:

(vii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 9c:



opcionalmente en el que dicho compuesto 9c es

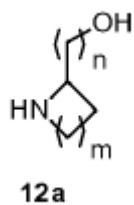


5

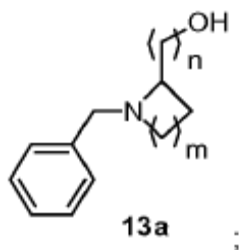
9. Un método de preparación de dicho compuesto (I) de la reivindicación 1,

a) en el que A es fenilo, comprendiendo dicho método:

(i) protección del átomo de nitrógeno de

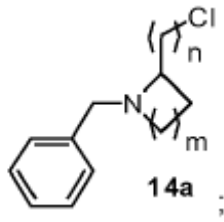


10 para formar

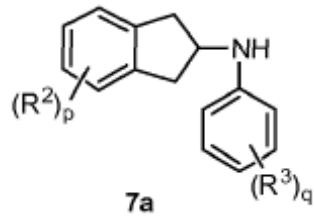


(ii) clorar dicho compuesto 13a para formar

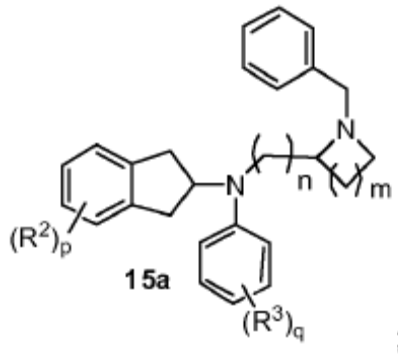




(iii) acoplar dicho compuesto 14a con

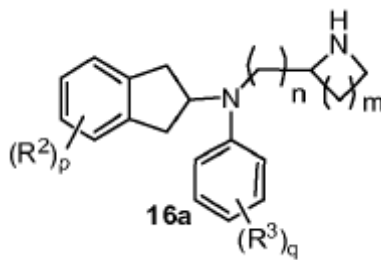


para formar

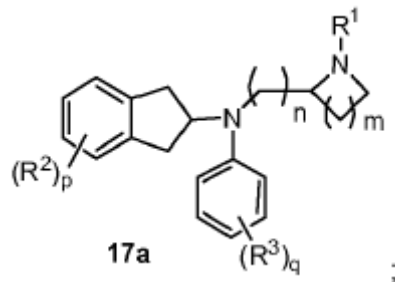


5

(iv) desprotección del compuesto 15a para formar

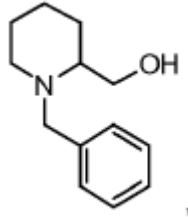


(v) R¹ sustituyendo dicho compuesto 16a para formar

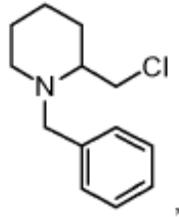


10 y

(vi)  $R^4$  que sustituye el compuesto 17a; opcionalmente, en el que dicho compuesto 12a es piperidina-2-metanol, el compuesto 13a es

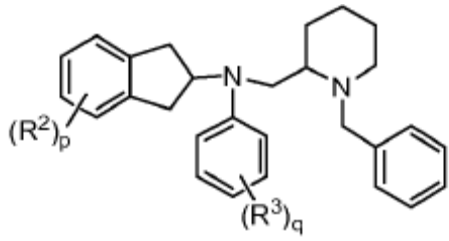


el compuesto 14a es

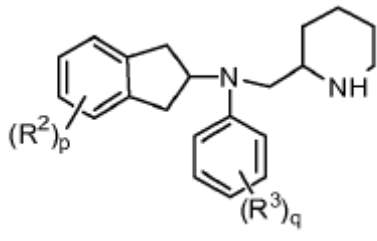


5

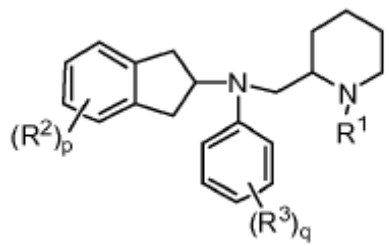
el compuesto 15a es



el compuesto 16a es

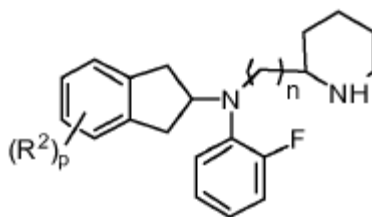


10 y el compuesto 17a es



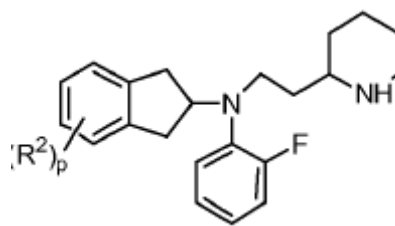
b) en el que A es fenilo,  $R^3$  es 2-F, m es 2, y q es 1, comprendiendo dicho método:

(vi)  $R^1$  y  $R^4$  que sustituyen el compuesto 9d:



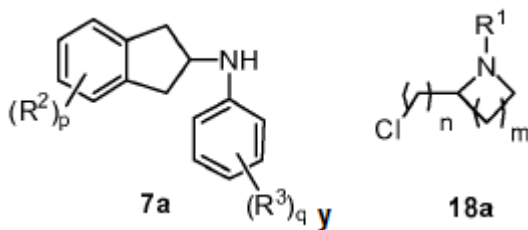
9d

opcionalmente, en el que el compuesto 9d tiene la siguiente estructura:

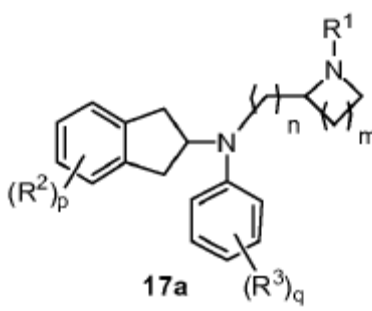


c) en el que A es fenilo, comprendiendo dicho método:

5 (i) acoplamiento



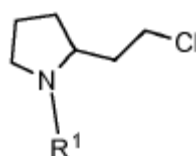
para formar



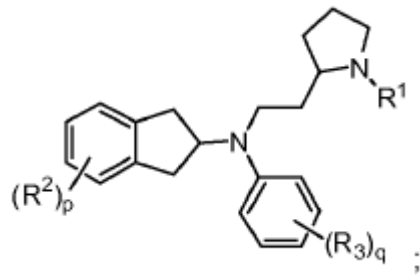
17a

y

10 (ii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 17a; opcionalmente en el que dicho compuesto 18a es

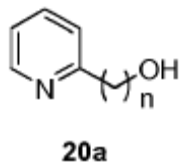


y el compuesto 17a es

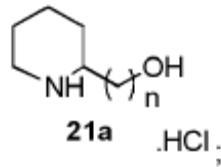


d) en el que m es 3, comprendiendo dicho método:

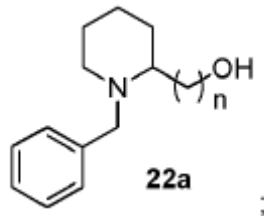
(i) reducción de



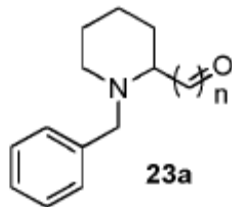
5 usando un ácido para formar



(ii) protección del compuesto 21a con un grupo bencilo para proporcionar

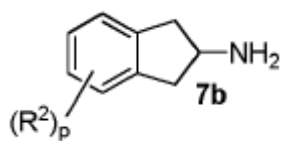


(iii) oxidación del compuesto 22a para proporcionar

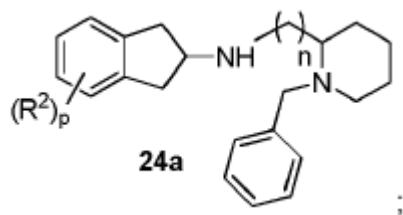


10

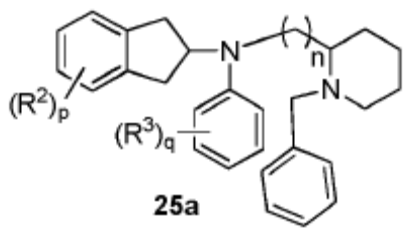
(iv) acoplamiento del compuesto 23a con



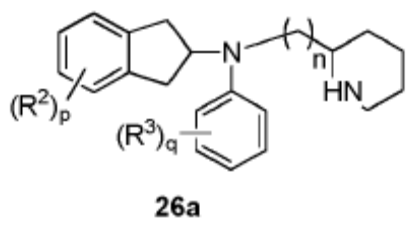
para proporcionar



(v) sustituir el átomo de nitrógeno de dicho compuesto 24a por un grupo fenilo sustituido por R<sup>3</sup> para formar



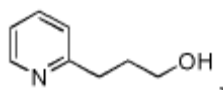
(vi) desproteger dicho compuesto 25a para proporcionar



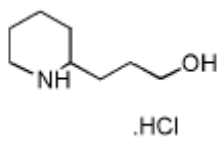
5

y

(vii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen dicho compuesto 26a; opcionalmente en el que dicho compuesto 20a es

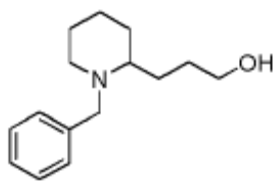


el compuesto 21a es

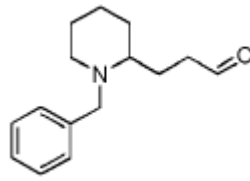


10

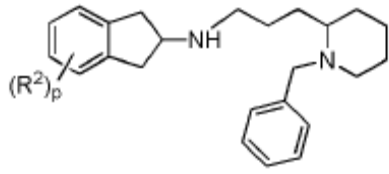
el compuesto 22a es



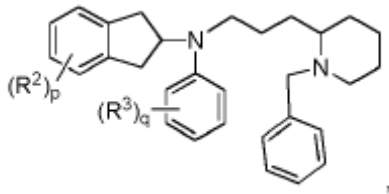
el compuesto 23a es



el compuesto 24a es

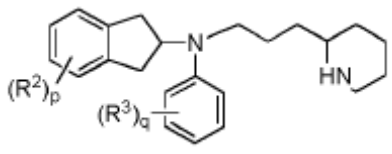


el compuesto 25a es



5

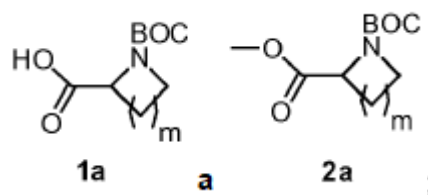
y el compuesto 26a es



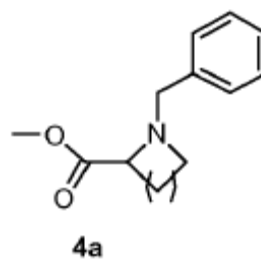
o

e) en el que A es fenilo, comprendiendo dicho método:

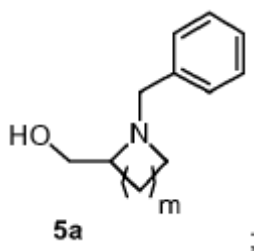
10 (i) conversión de



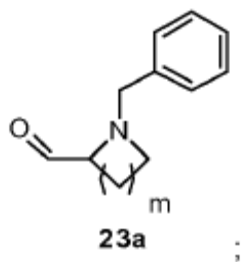
(ii) conversión de dicho compuesto 2a en



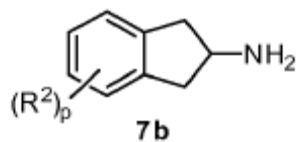
(iii) reducir dicho compuesto 4a a



(iv) oxidación del compuesto 5a para proporcionar

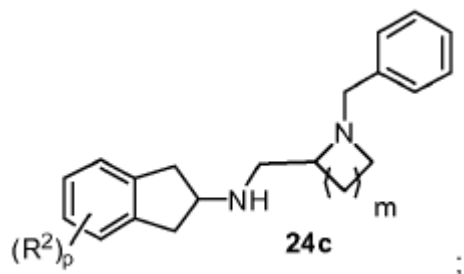


(v) acoplar dicho compuesto 23a con

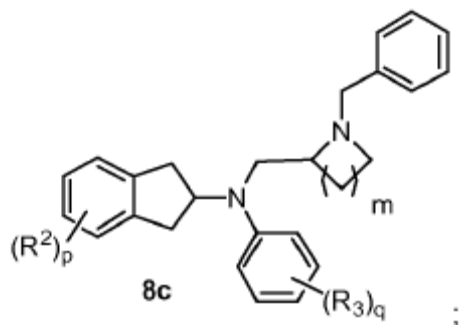


5

para proporcionar

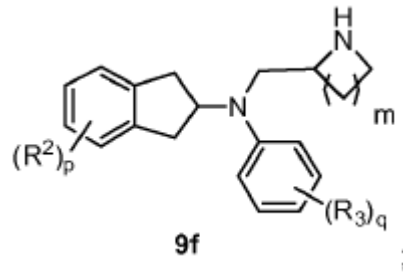


(vi) sustituir el átomo de nitrógeno del compuesto 24c por un grupo fenilo sustituido por R<sup>3</sup> para proporcionar



10 y

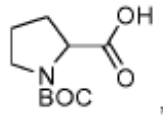
(vii) desprotección del compuesto 8c para formar



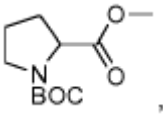
y

(viii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> sustituyendo el anillo de nitrógeno; opcionalmente en el que dicho compuesto 1a es

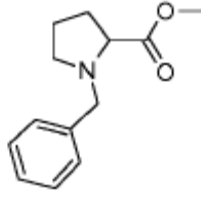
5 compuesto 2c es



compuesto 4c es

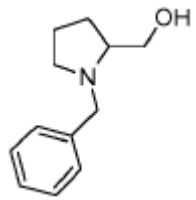


compuesto 5c es

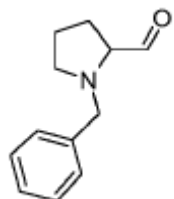


10

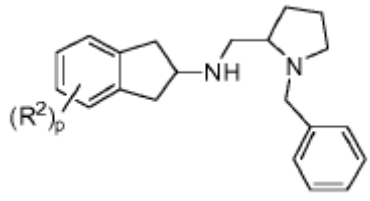
compuesto 31 es



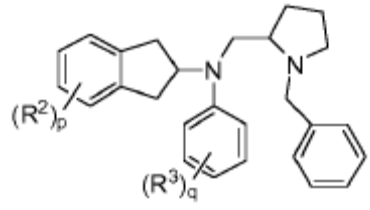
el compuesto 24c es



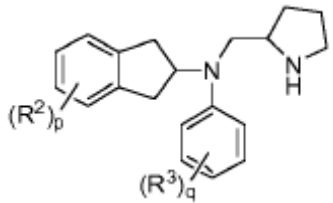




compuesto 8c es



y el compuesto 9f es

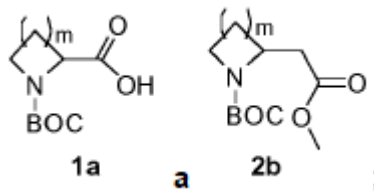


5

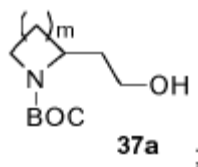
10. Un método de preparación de dicho compuesto (I) de la reivindicación 1,

a) dicho método que comprende:

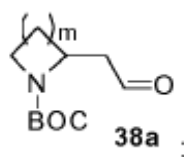
(i) conversión de



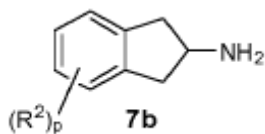
10 (ii) reducción del compuesto 2b a



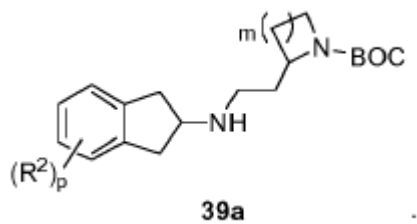
(iii) oxidación del compuesto 37a a



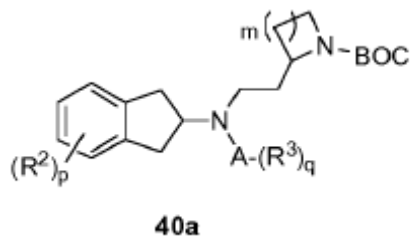
(iv) acoplamiento del compuesto de acoplamiento 38a con



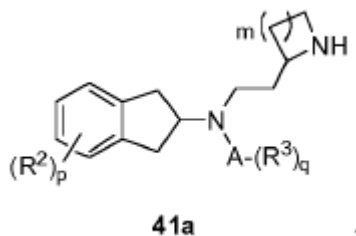
a



5 (v) acoplamiento del compuesto 39a con un grupo A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar

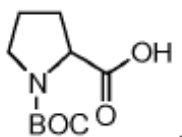


(vi) desprotección del compuesto 40a para formar

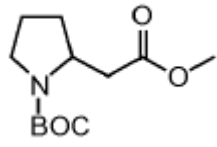


y

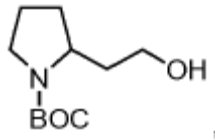
10 (vii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a;  
opcionalmente en el que: el compuesto 1a es



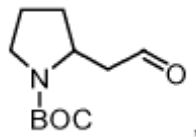
el compuesto 2b es



el compuesto 37a es

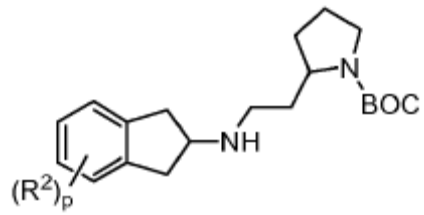


el compuesto 38a es

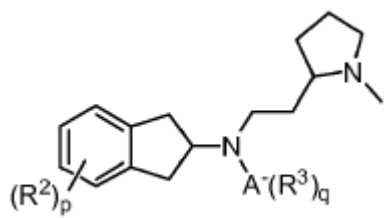


5

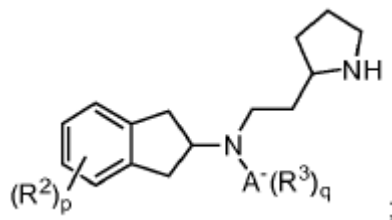
el compuesto 39a es



el compuesto 40a es

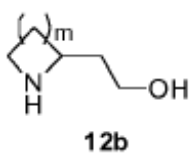


10 y el compuesto 41a es

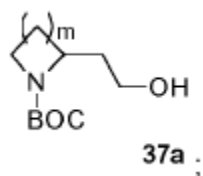


b) dicho método que comprende:

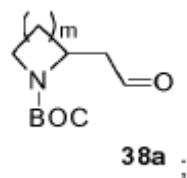
(i) protección con BOC de



para formar

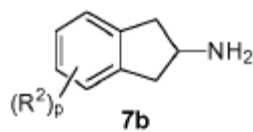


(ii) oxidación del compuesto 37a para formar

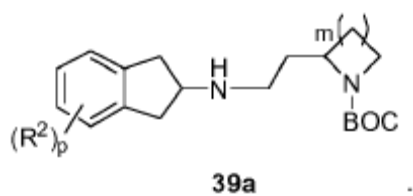


5

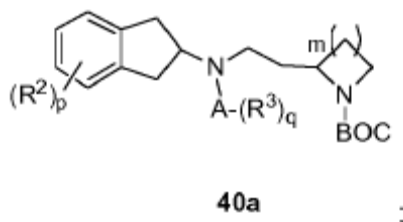
(iii) acoplamiento del compuesto 38a con



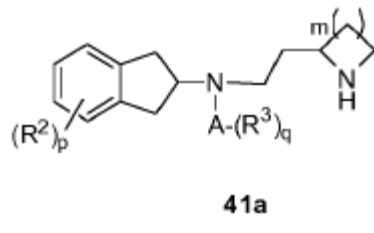
para formar



10 (iv) sustituir el compuesto 39a por A-(R<sup>3</sup>)<sub>q</sub> para formar



(v) desprotección del compuesto 40a para formar

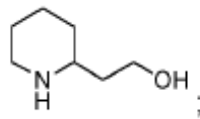


y

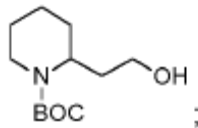
(vi) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a;

opcionalmente en el que: el compuesto 12b es

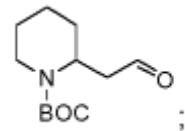
5



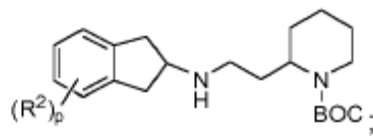
el compuesto 37a es



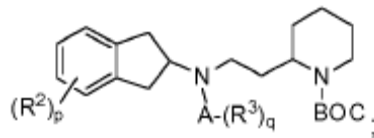
el compuesto 38a es



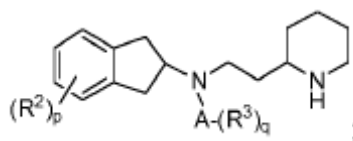
10 el compuesto 39a es



el compuesto 40a es



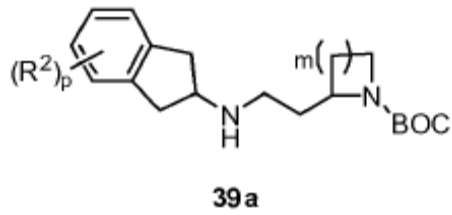
y el compuesto 41a es



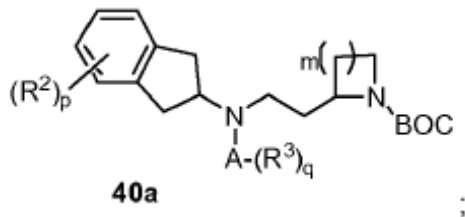
15

c) en el que n es 2, comprendiendo dicho método:

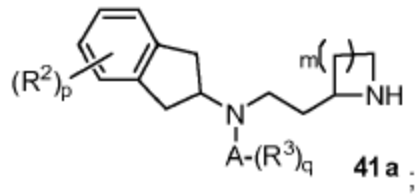
(i) sustituyendo



con A-(R³)<sub>q</sub> para formar



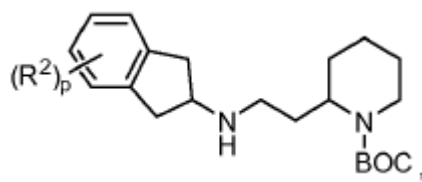
5 (ii) desprotección del compuesto 40a para formar



y

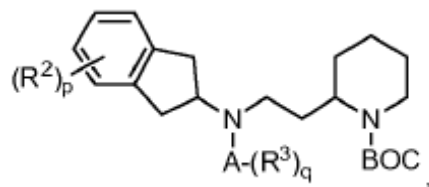
(iii) R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> que sustituyen el compuesto 41a;

opcionalmente en el que: el compuesto 39a es

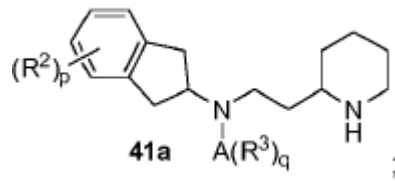


10

el compuesto 40a es

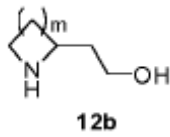


y el compuesto 41a es

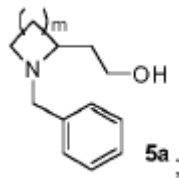


d) dicho método que comprende:

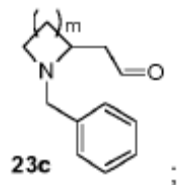
(i) protección de



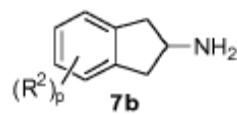
5 para formar



(ii) oxidación del compuesto 5a para formar

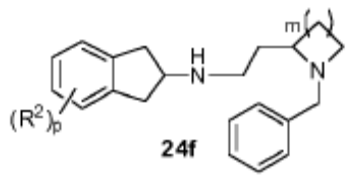


(iii) acoplamiento del compuesto 23a con

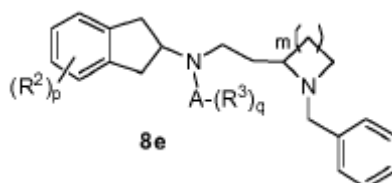


10

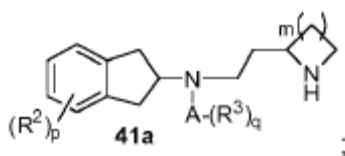
para formar



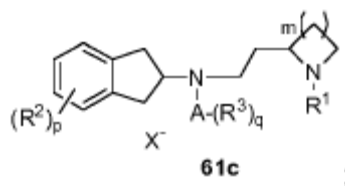
(iv) sustituir el compuesto 24f por A-(R³)ₓ para formar



(v) desprotección del compuesto 8e para formar



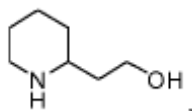
(vi) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 41a para formar



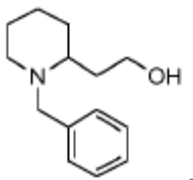
5 y

(vii) R<sup>4</sup> que sustituye el compuesto 61c;

opcionalmente en el que: el compuesto 12b es

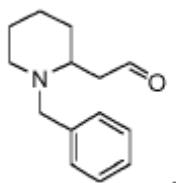


el compuesto 5a es

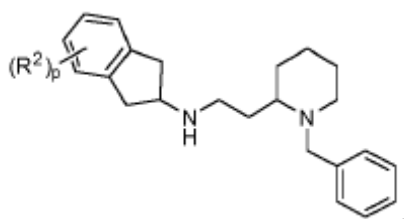


10

el compuesto 23c es

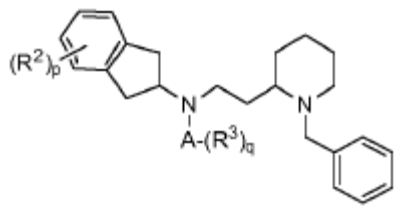


el compuesto 24f es

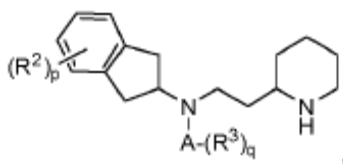




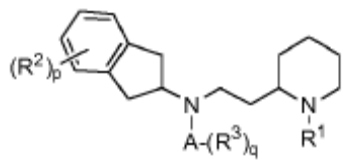
compuesto 8e es



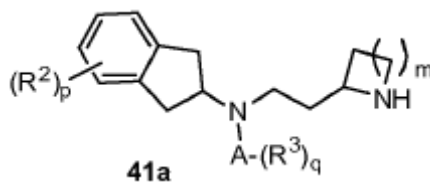
el compuesto 41a es



5 y el compuesto 61c es



e) dicho método comprende reaccionar



con X"- (CH₂)ᵣ-Y- (CH₂)ₛ-X", en el que:

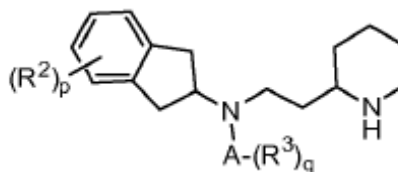
10 r es 1 a 4;

s es 1 a 4;

Y es CH₂, O o S; y

X" es un grupo saliente;

opcionalmente en el que el compuesto 41a es

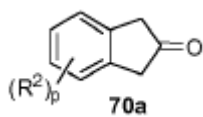


15

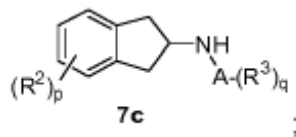
y X"- (CH₂)ᵣ-Y- (CH₂)ₛ-X" es ClCH₂CH₂OCH₂CH₂Cl;

f) dicho método que comprende:

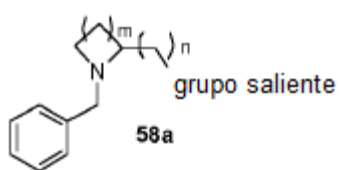
(i) reacción de



con  $\text{H}_2\text{N-A-(R}^3)_q$  para formar

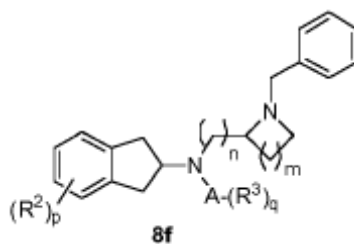


(ii) acoplamiento del compuesto 7c con

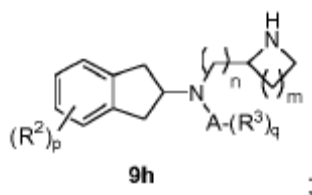


5

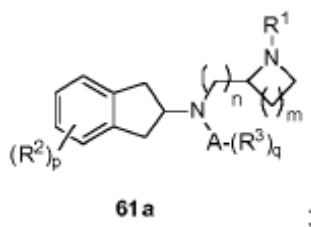
para formar



(iii) desprotección del compuesto 8f para formar

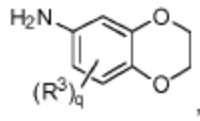


10 (iv)  $\text{R}^1$  que sustituye el compuesto 9h para formar

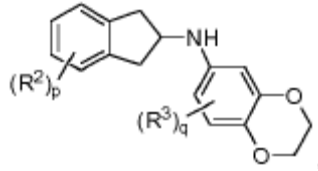


y

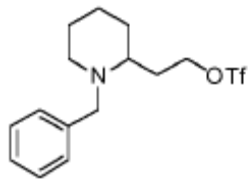
(v)  $\text{R}^4$  que sustituye el compuesto 61a;  
opcionalmente en el que  $\text{H}_2\text{N-A-(R}^3)_q$  es



compuesto 7c es

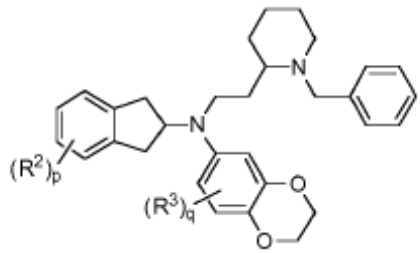


el compuesto 58a es

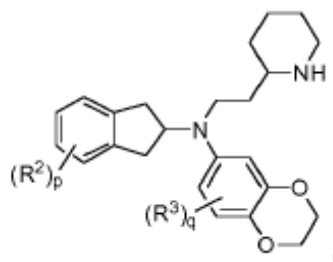


5

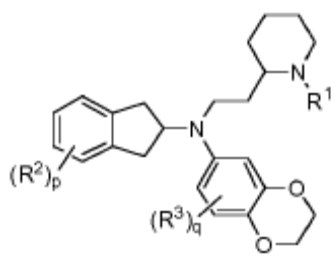
compuesto 8f es



compuesto 9h es



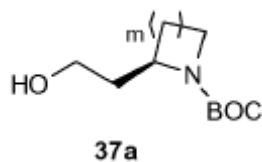
10 y el compuesto 61a es



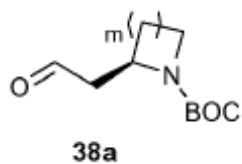
o

g) en el que R<sup>4</sup> es CH<sub>3</sub>, comprendiendo dicho método:

(i) oxidante

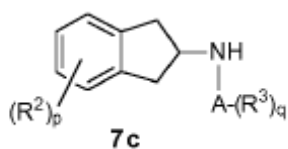


para formar

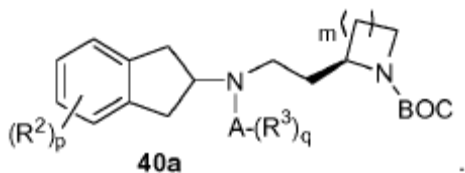


5

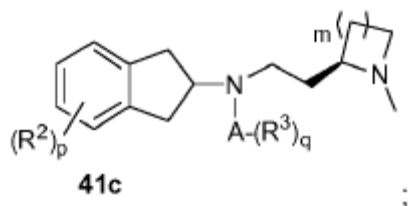
(ii) acoplamiento del compuesto 38a con



para formar



10 (iii) reducción del compuesto 40a para formar



y

(iv) R<sup>1</sup> que sustituye el compuesto 41c;

15 opcionalmente, en el que el compuesto 40a se prepara añadiendo el compuesto 38a a una solución que comprende el compuesto 7c y un agente reductor suave, opcionalmente en el que dicho agente reductor suave es Na(OAc)<sub>3</sub>BH;

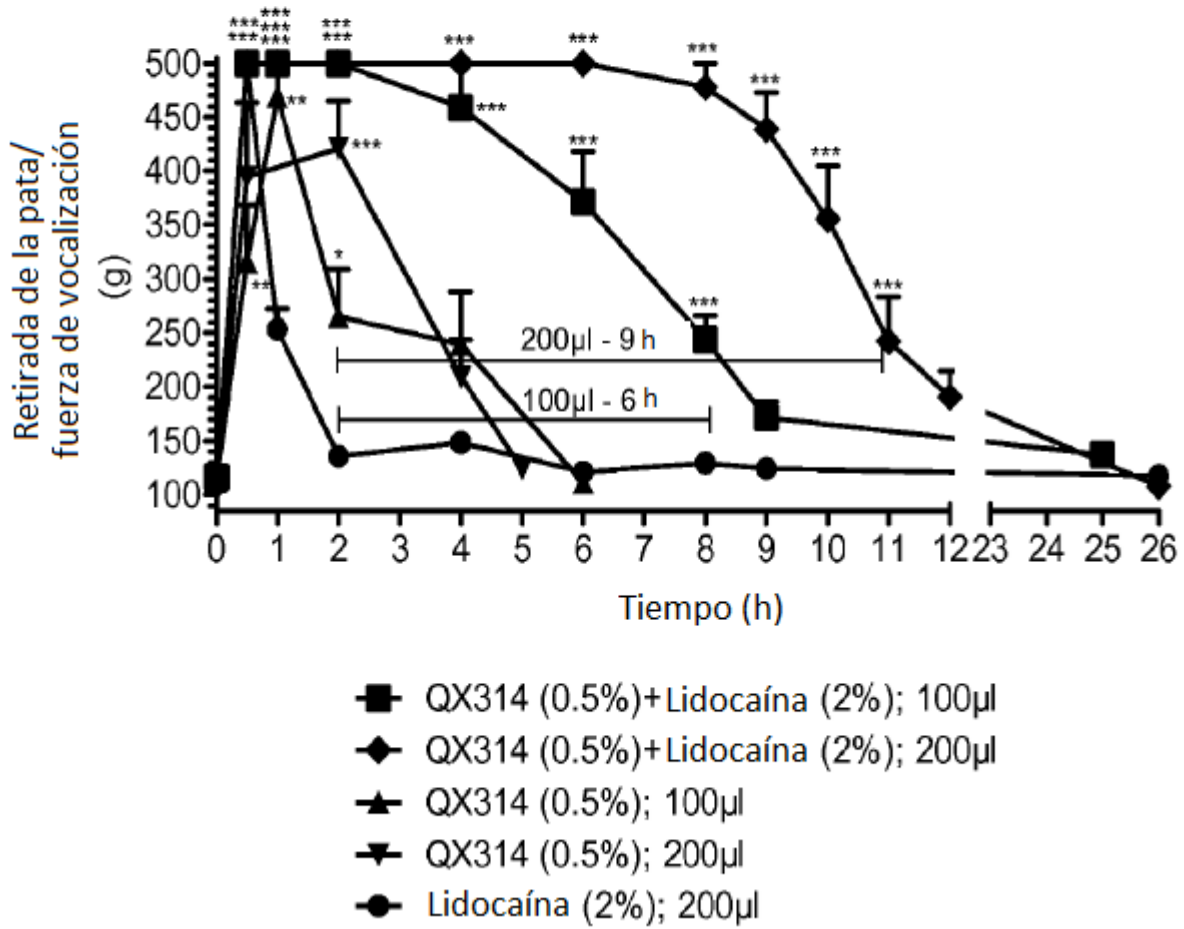
opcionalmente en el que el % ee del compuesto 40a es al menos aproximadamente 97% ee.

11. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una combinación de los mismos para uso en el tratamiento del dolor o prurito en un sujeto.

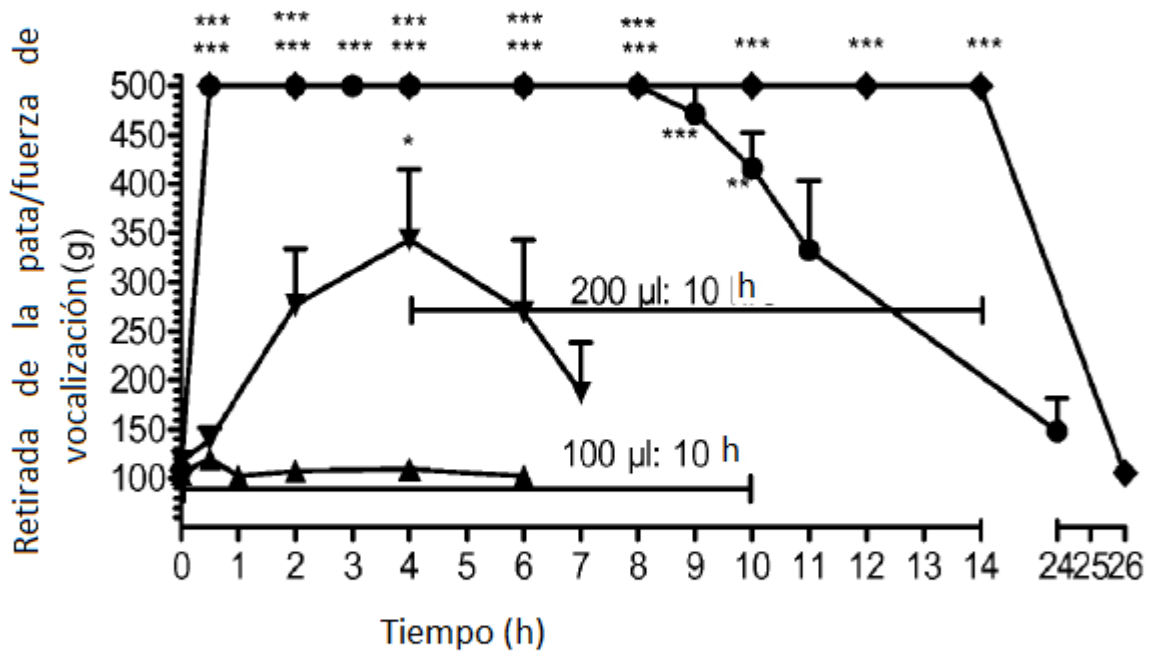
12. El régimen de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 para uso en el tratamiento del dolor o prurito en un sujeto.

13. El compuesto para uso de la reivindicación 11 o régimen para su uso de la reivindicación 12, en el que
- a) dicho receptor TRPV1 está presente en nociceptores, pruriceptores o una combinación de los mismos;
  - (p) dicho dolor es dolor neuropático;
  - (q) dicho dolor es dolor inflamatorio;
- 5 (r) dicho dolor es dolor nociceptivo;
- (s) dicho dolor es un dolor por procedimiento; o
  - (t) dicho dolor es causado por cáncer de esófago, síndrome de intestino irritable o neuropatía idiopática.
14. El régimen de uso de la reivindicación 12, en el que
- a) la proporción de dicho activador del receptor TRPV1 a dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una
- 10 combinación de los mismos, es aproximadamente 4: 1; o
- b) la proporción de dicho activador del receptor TRPV1 a dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o una combinación de los mismos, es aproximadamente 10: 1.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como medicamento.

**FIG. 1**

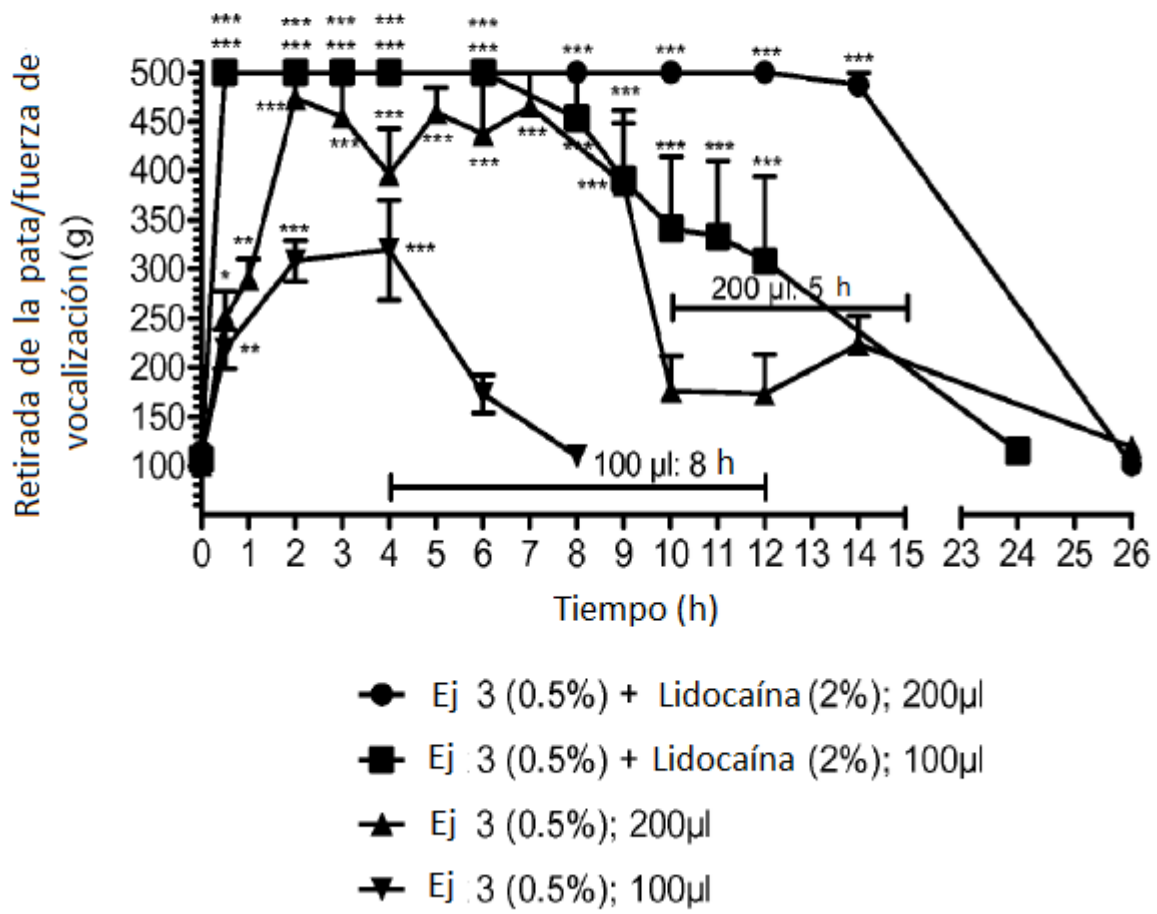


**FIG. 2**



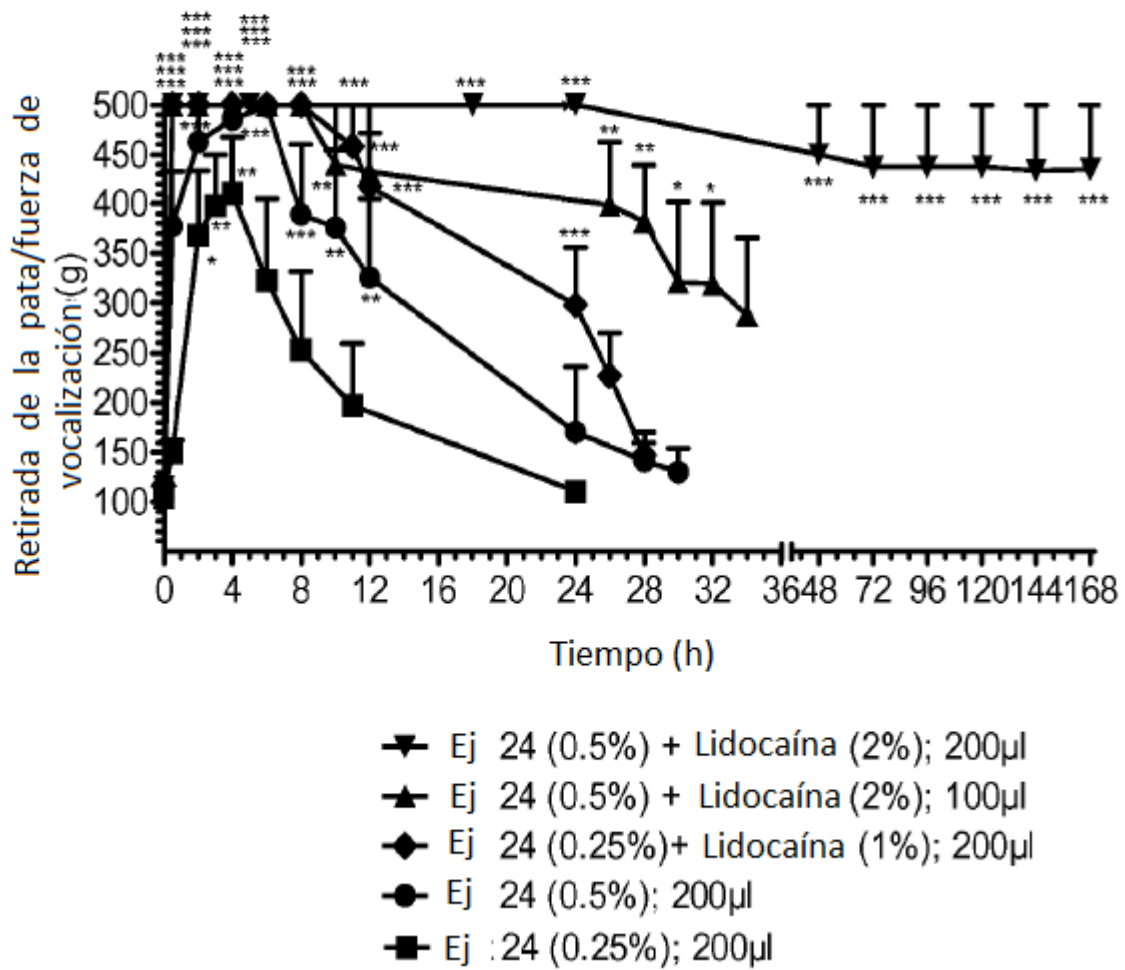
- ◆ Ej. 2 (0.5%) + Lidocaína (2%); 200µl
- Ej. 2 (0.5%) + Lidocaína (2%); 100µl
- ▼ Ej. 2 (0.5%); 200µl
- ▲ Ej. 2 (0.5%); 100µl

**FIG. 3**

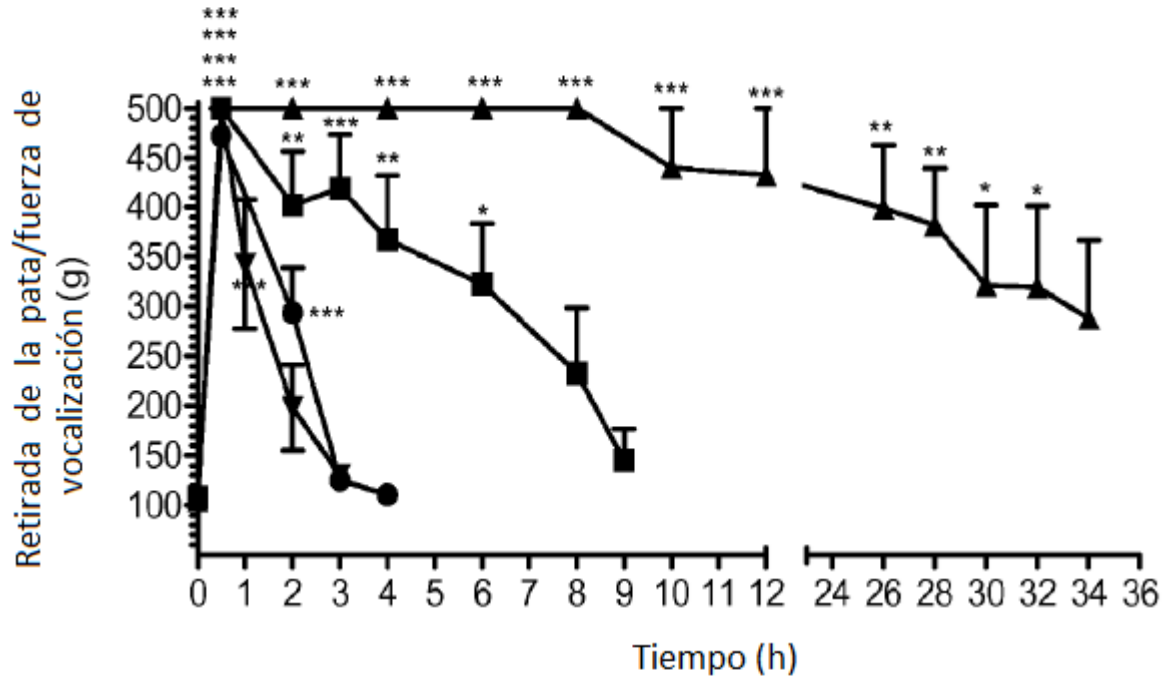




**FIG. 4**

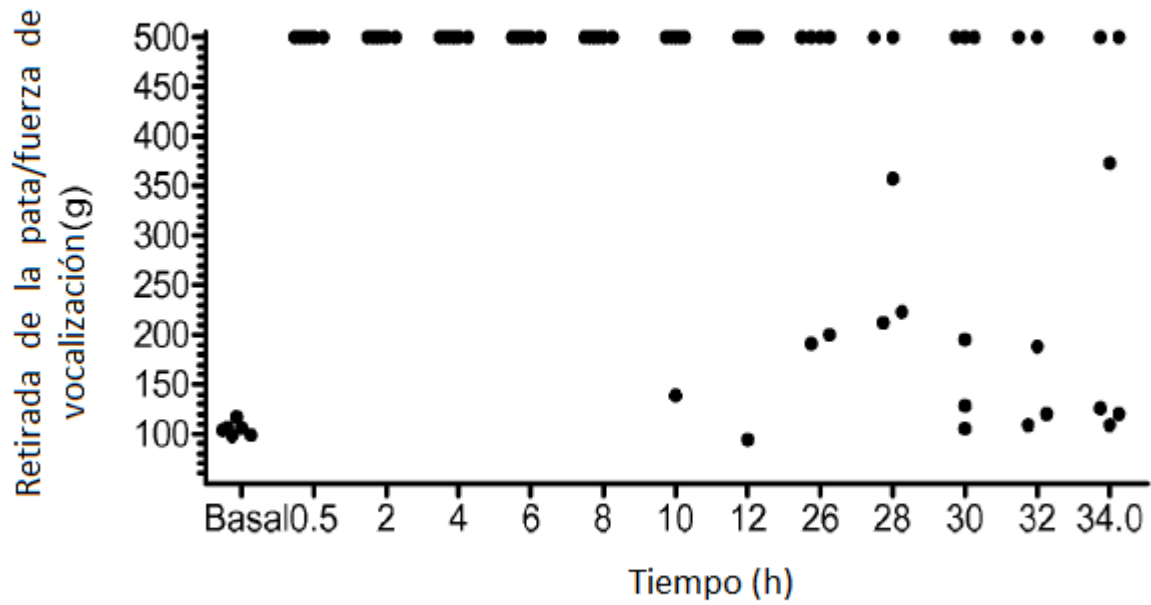


**FIG. 5**



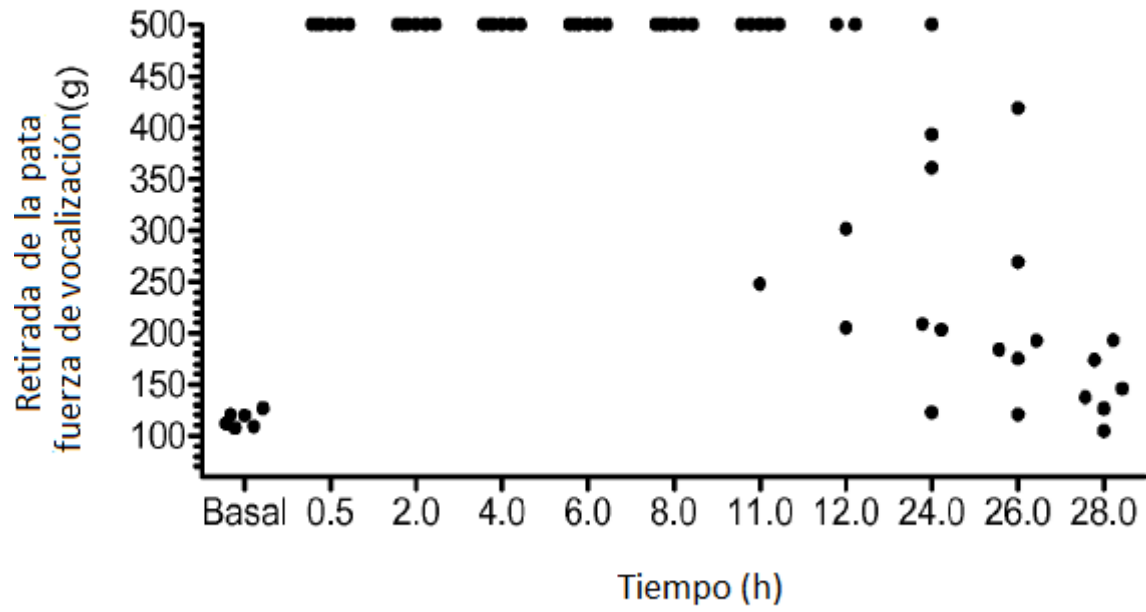
- ▼ Ej 4 (0.5%) + Lidocaína (2%); 100µl
- Ej 16 (0.5%) + Lidocaína (2%); 100µl
- Ej 23 (0.5%) + Lidocaína (2%); 100µl
- ▲ Ej 24 (0.5%) + Lidocaína (2%); 100µl

**FIG. 6**



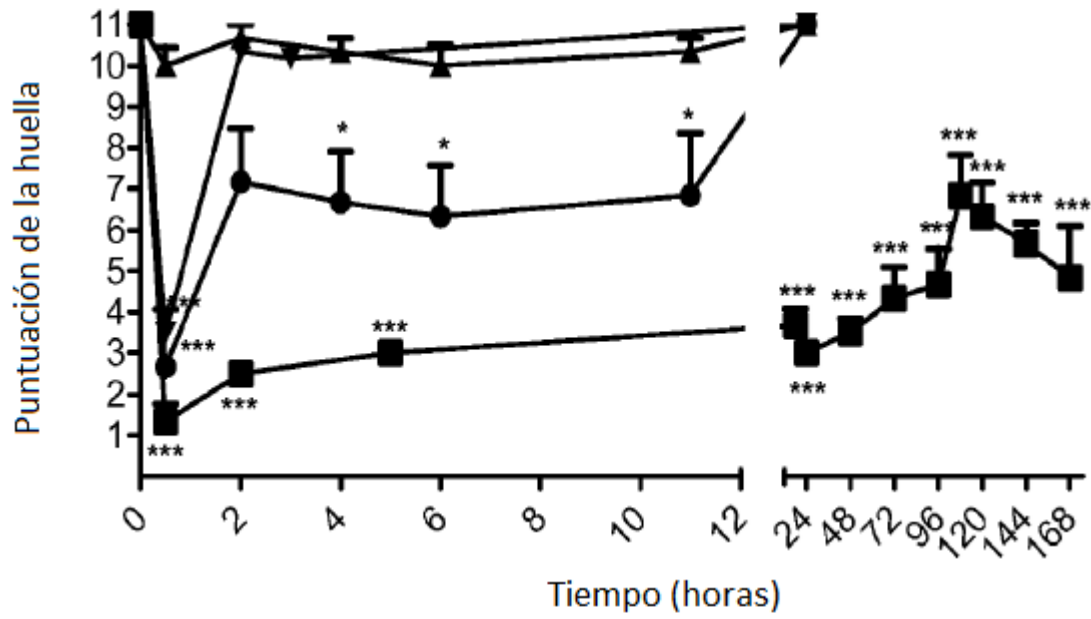
• Ej: 24 (0.5%)+ Lidocaína (2%); 200µl

**FIG. 7**



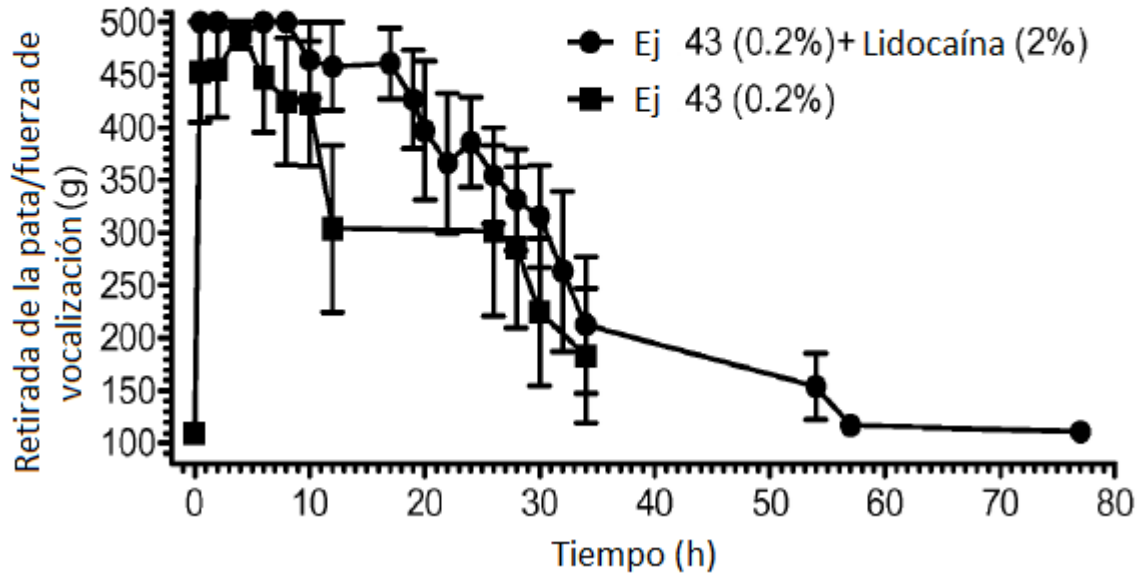
- Ej .24 (0.25%)+ Lidocaína (1%); 200µl

**FIG. 8**

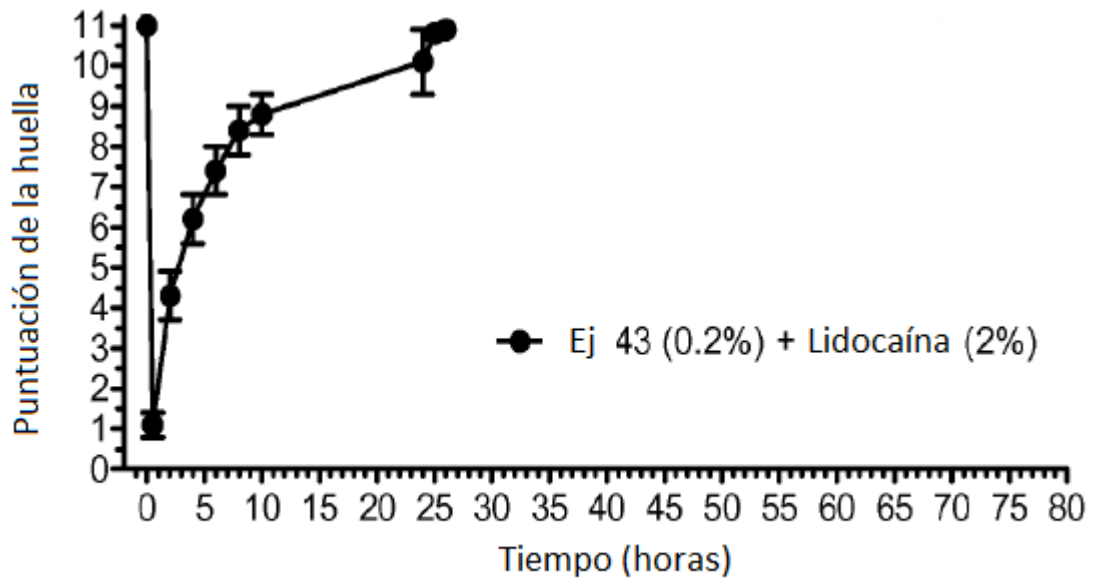


- ▲ Ej: 24 (0.25%); 200µl
- ▼ Lidocaine (2%); 200µl
- Ej: 24 (0.25%)+Lidocaína (1%); 200µl
- Ej: 24 (0.5%)+Lidocaína (2%); 200µl

**FIG. 9**



**FIG. 10**



**FIG. 11**

