



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 029**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01) **C07D 211/60** (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) **A61K 31/535** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61P 13/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02787797 .6**

86 Fecha de presentación : **25.11.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1453806**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2004**

54

Título: **Derivados de aminotetralina como antagonistas de receptores muscarínicos.**

30

Prioridad: **03.12.2001 US 336675 P**

73

Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

72

Inventor/es: **Madera, Ann, Marie y**
Weikert, Robert, James

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

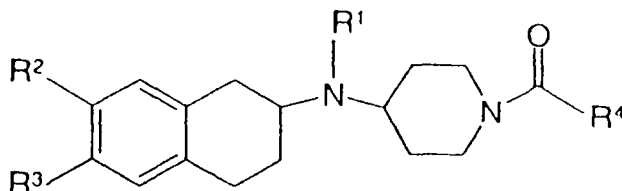
ES 2 297 029 T3

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

Derivados de aminotetralina como antagonistas de receptores muscarínicos.

Esta invención se refiere a derivados de amino-tetralina de fórmula general:



donde:

R¹ es alquilo (C₁₋₆);

R² es halógeno o -OR';

R³ es hidrógeno o -OR';

R' es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) o -SO₂R'';

R'' es alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo, arilo o heteroarilo,

donde dichos grupos arilo o heteroarilo son opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado entre alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, nitro, alquil-sulfonilo (C₁₋₆) y alquilsulfonilamino (C₁₋₆);

R⁴ es alquilo (C₁₋₆), arilo, heterociclilo o heteroarilo,

donde dichos grupos arilo, heterociclilo o heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo,

o -NR⁵R⁶; y

R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo o heterociclilo; donde dichos grupos arilo o heterociclilo son opcionalmente sustituidos por alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, alcoxi (C₁₋₆) o alquilsulfonilo (C₁₋₆); y

“arilo” significa el radical carbocíclico aromático monovalente constituido por un anillo individual, uno o más anillos fusionados en donde por lo menos un anillo es de naturaleza aromática,

o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que compuestos de fórmula I son antagonistas de receptores muscarínicos selectivos M2/M3.

La acetilcolina (Ach) es el principal transmisor del sistema nervioso parasimpático. Las acciones fisiológicas de la Ach son mediadas por activación de receptores nicotínicos o muscarínicos. Ambas clases de este receptor son heterogéneas: por ejemplo, la familia de receptores muscarínicos comprende cinco subtipos (M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅, donde cada uno de ellos está codificado por genes específicos y posee una única farmacología y distribución.

Casi todos los tejidos musculares lisos expresan receptores muscarínicos tanto M2 como M3, los cuales tienen un papel funcional. Los receptores M2 superan en cantidad a los receptores M3 en una proporción de aproximadamente 4 a 1. Por lo general, los receptores M3 median los efectos contráctiles directos de la acetilcolina en la vasta mayoría de tejidos musculares lisos. Los receptores M2, por otro lado, producen una contracción de músculos lisos indirectamente inhibiendo la relajación simpáticamente mediada por (β -adreno-receptor).

Los compuestos que actúan como antagonistas de receptores muscarínicos han sido utilizados para tratar varios estados de enfermedad asociados con una función inapropiada de los músculos lisos, así como también para el tratamiento de trastornos cognitivos y neurodegenerativos como el mal de Alzheimer. Hasta hace poco tiempo, la mayoría de estos compuestos han sido no selectivos para los varios subtipos de receptores muscarínicos, lo que lleva a efectos colaterales anti-colinérgicos desagradables tales como sequedad en la boca, constipación, visión nublada o taquicardia. El más común de estos efectos colaterales es la sequedad en la boca, que resulta del bloqueo de receptores muscarínicos en la glándula salival. Se ha mostrado que los antagonistas específicos M2 o M3 recientemente desarrollados han

reducido los efectos colaterales. Las pruebas sugieren que un bloqueo mecánicamente concurrente de receptores M2 y M3 podría ser terapéuticamente efectivo en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con trastornos en los músculos lisos.

5 En forma adicional, los antagonistas de receptores muscarínicos son una terapia de primera línea como bronco-
dilatadores en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Se cree que la eficacia de esta clase de moléculas
es mediadas a través del antagonismo del transmisor natural (acetilcolina) en receptores M3 en músculo liso de las
vías aéreas y puede haber un beneficio adicional en COPD a través de una inhibición de secreción mucosa que tam-
bién puede ser mediadas a través de receptores M3. El antimuscarínico del parámetro corriente para el tratamiento
10 de COPD es el ipratropio (Atrovent) que es administrado en aerosol 4 veces por día. Más recientemente, el tiotropio
(Spiriva) ha sido desarrollado por Boehringer-Ingelheim como un antagonista muscarínico de segunda generación y
se espera que sea lanzado al mercado en 2002 (en colaboración con Pfizer). El tiotropio también es dado en aerosol
pero tiene una disociación lenta del receptor M3 y, como resultado de ello, produce una broncodilatación prolongada.
El tiotropio será dado una vez al día. Aunque el tiotropio tiene una alta afinidad para todos los subtipos de receptores
15 muscarínicos, se trata de un compuesto de amonio cuaternario que es pobremente absorbido.

Se han desarrollado pocos antagonistas selectivos M2/M3. La presente invención satisface esta necesidad pro-
veyendo estos tipos de antagonistas útiles en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con una función
impropia de los músculos lisos y trastornos respiratorios.

20 Compuestos similares del arte anterior son los siguientes:

La WO 01/90082 se refiere a 1-aminoalquil-lactamas sustituidas y su empleo como antagonistas receptores mus-
carínicos.

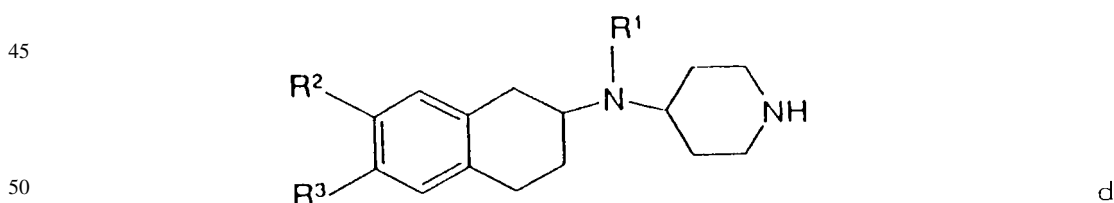
25 La WO 98/01425 se refiere a piperidinas 1,4-disustituidas y su empleo como antagonistas muscarínicos.

La WO 98/00412 se refiere a piperacinas N-sustituidas o piperidinas 1,4-disustituidas y su empleo como antago-
nistas muscarínicos.

30 La PE 0 532 456 A1 se refiere a 1-acil piperidinas y su empleo como antagonistas de sustancia P.

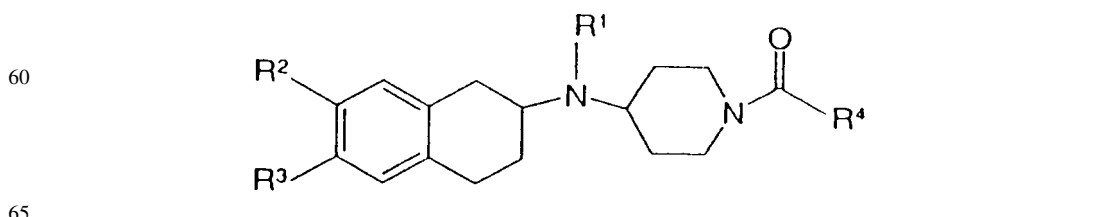
Los objetos de la presente invención son derivados nuevos de amino-tetralina, isómeros individuales asociados,
mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos de los mismos, que
son especialmente útiles como antagonistas de receptores muscarínicos selectivos M2/M3. La invención también se
35 refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compues-
to de fórmula I, o isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, sales farmacéuticamente
aceptables, o solvatos de los mismos, en combinación con al menos un portador aceptable. Preferentemente, las com-
posiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración a un sujeto que tiene un estado de enfermedad que es
aliviado por el tratamiento con un antagonista de receptores muscarínicos M2/M3.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,
procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general d:



donde R¹, R² y R³ son los descritos más arriba,

55 con un compuesto de fórmula R⁴C(O)L, donde L es un grupo de partida y R⁴ es el descrito más arriba,
para dar un compuesto de fórmula general:



donde R¹, R², R³ y R⁴ son los descritos más arriba.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I en el tratamiento de un sujeto con un estado de enfermedad que es aliviado por el tratamiento con un antagonista de receptores muscarínicos M2 y M3. En particular, el sujeto tiene un estado de enfermedad asociado con trastornos en músculos lisos que comprenden, preferentemente, trastornos en el tracto genitourinario, trastornos en el tracto gastrointestinal o trastornos en el tracto respiratorio; más preferentemente, trastornos en el tracto genitourinario tal como una vejiga hiperactiva o hiperactividad del músculo detrusor y sus síntomas, tal como cambios sintomáticamente manifestados como urgencia, frecuencia, capacidad reducida de la vejiga, episodios de incontinencia y similares; los cambios urodinámicamente manifestados como cambios en la capacidad de la vejiga, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica y similares; y los síntomas usualmente manifestados en hiper-reflexia del músculo detrusor (vejiga neurogénica), en condiciones tales como obstrucción de salida, insuficiencia de salida, hiper-sensibilidad pélvica o en condiciones idiopáticas tales como una inestabilidad del músculo detrusor, y similares. En otra forma de realización preferida, la enfermedad comprende trastornos en el tracto respiratorio tales como alergias y asma. En otra forma de realización preferida, el estado de enfermedad comprende trastornos gastrointestinales.

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la memoria y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Cabe destacar que, de acuerdo con lo utilizado en la memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “la” y “el” incluyen referentes en plural a menos que el contexto lo establezca claramente de otra forma.

“Alquilo (C₁₋₆)” significa el radical de hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente, que tiene entre uno y seis átomos de carbono inclusive, a menos que se indique de otra forma. Ejemplos de radicales de alquilo incluyen, pero sin limitarse: metilo, etilo, propilo, iso-propilo, 1-etilpropilo, sec-butilo, tert-butilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

“Ariilo” significa el radical carbocíclico aromático monovalente que consiste en un anillo individual, o uno o más anillos fundidos, donde al menos un anillo es aromático por naturaleza, que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más, preferentemente, uno o dos, sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi, aquiltio, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, heterociclilo, heteroarilo y urea, a menos que se lo indique de otra forma. En forma alternativa, pueden sustituirse dos átomos adyacentes del anillo de ariilo con un grupo metilendioxi o etilendioxi. Ejemplos de radicales de ariilo incluyen, sin limitarse: fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo, antraquinolilo, tert-butil-fenilo, 1,3-benzodioxolilo, o-tolilo, trifluorometil-fenilo, metansulfonilfenilo, urea-fenilo, pirrolidinil-fenilo, tetrazolilfenilo y similares. Un radical de ariilo especialmente preferido es el fenilo.

“Heteroarilo” significa el radical cíclico aromático monovalente que tiene uno o más anillos, preferentemente de uno a tres anillos, de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos, preferentemente, uno o dos, dentro del anillo (seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre), que pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más, preferentemente, uno o dos sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi, aquiltio, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino y urea, a menos que se lo indique de otra forma. Ejemplos de radicales de heteroarilo incluyen, pero sin limitarse: imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, pirazolilo, tetrazolilo, tienilo, furanilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiopiranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzopirano, indazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, benzensulfoniltienilo, y similares.

“Heterociclilo” significa el radical cíclico saturado monovalente, que consiste en uno o más anillos, preferentemente, uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos de anillo (seleccionados entre N, O o S(O)₀₋₂), y que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más, preferentemente, uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halogenoalcoxi, aquiltio, halógeno, halogenoalquilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino y urea a menos que se lo indique de otra forma. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, sin limitarse: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 3,5-dimetilpiperazinilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo y similares.

“Halogenoalquilo (C₁₋₆)” significa el radical de alquilo de acuerdo con lo definido en la presente, sustituido en cualquier posición por uno o más átomos de halógeno de acuerdo con lo definido en la presente. Ejemplos de radicales de halogenoalquilo incluyen, sin limitarse: 1,2-difluoropropilo, 1,2-dicloropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares.

“Halógeno” significa el radical fluoro, bromo, cloro y/o yodo.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el hecho o circunstancia descrita subsiguientemente puede, pero no necesariamente debe producirse, y que la descripción incluye instancias donde el hecho o circunstancia ocurre e instancias donde no ocurre. Por ejemplo, “unión opcional” significa que la unión puede estar presente o no, y que la descripción incluye uniones simples, dobles o triples.

5 “Grupo de partida” significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con el mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de alquilación. Ejemplos de grupos de partida incluyen, pero sin limitarse: halógeno, alquil- o aril-sulfoniloxi, tales como metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, tiometilo, bencensulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, di-halogenfosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropi-
10 loxi, aciloxi y similares.

“Grupo protector” o “grupo de protección” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el significado convencionalmente asociado con el mismo en química sintética. Determinados procedi-
15 mientos de estas invención se basan en los grupos protectores para bloquear átomos de oxígeno reactivo presentes en los reactivos. Grupos protectores aceptables para grupos hidroxilo fenólicos o alcohólicos, que pueden ser retirados sucesiva y selectivamente, incluyen grupos protegidos como acetatos, haloalquil-carbonatos, bencil-éteres, alquilsilil-éteres, heterociclil-éteres y metil- o alquil-éteres, y similares. Los grupos de bloqueo o protección para grupos carboxilo son similares a aquellos descritos para grupos hidroxilo, preferentemente, tert-butil-, bencil- o metil-ésteres.
20 Ejemplos de grupos de protección pueden encontrarse en Protective Groups in Organic Chemistry, de T. W. Greene y colaboradores, J. Wiley, 2da edición, 1991, y en Compendium of Synthetic Organic Methods, volúmenes 1 a 8, de Harrison y colaboradores (J. Wiley & Sons, 1971-1996).

“Grupo de amino-protección” significa el grupo de protección que se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos e incluye, pero sin limitarse: bencilo (Bnz), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, Cbz), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitro-benciloxicar-
25 bonilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), trifluoro-acetilo y similares. Se prefiere utilizar Boc o Cbz como grupo de amino-protección dada la relativa facilidad de eliminación, por ejemplo, a través de ácidos suaves en el caso de Boc, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en etil-acetato; o a través de hidrogenación catalítica en el caso de Cbz.
30 Cbz.

“Desprotección” o “de desprotección” significa el procedimiento a través del cual un grupo protector es eliminado después de completar la reacción selectiva. Pueden preferirse determinados grupos protectores más que otros debido a su conveniencia o facilidad relativa de eliminación. Los reactivos de desprotección para grupos carboxilo o hidroxilo protegidos incluyen: carbonatos de potasio o de sodio, hidróxido de litio en soluciones alcohólicas, cinc en metanol, ácido acético, ácido trifluoroacético, catalizadores de paladio, o tribromuro de boro y similares.
35

“Isomerismo” significa compuestos que tienen fórmula molecular idéntica pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio son denominados “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes en espejo entre sí, son denominados “día-estereoisómeros”, y los estereoisómeros que no son imágenes en espejo superpuestas son denominados “enantiómeros”, o a veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos es denominado “centro quiral”.
40

“Isómero quiral” significa un compuesto con un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene iguales cantidades de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta es denominada “mezcla racémica”. Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diaestereómero individual o como una mezcla de diaesterómeros, denominada “mezcla diaesteromérica”. Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. Una configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración son ordenados de acuerdo con la Regla secuencial de Cahn, Ingold y Prelog (Cahn y colaboradores, en Angew. Chem. Inter. Edit. 1996, 5, 385; errata 511; Cahn y colaboradores, en Angew. Chem., 1996, 78, 413; Cahn e Ingold, en J. Chem. Soc. (Londres), 1951, 612; Cahn y colaboradores, en Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., en Chem. Educ. 1964, 41, 116).
45
50
55

“Isómeros geométricos” significa los diaestereómeros que deben su existencia a una rotación obstruida alrededor de uniones dobles. Estas configuraciones son diferenciadas en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o en lados opuestos de la unión doble en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.
60

“Isómeros atrópicos” significa los isómeros que deben su existencia a una rotación restringida producida por una obstrucción de rotación de grupos grandes alrededor de una unión central.
65

“Sustancialmente puro” significa que está presente al menos aproximadamente 80% mol, más preferentemente al menos aproximadamente 90% mol, y más preferentemente aún, al menos aproximadamente 95% mol del enantiómero o estereoisómero deseado.

ES 2 297 029 T3

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que por lo general es segura, no tóxica, no indeseable biológicamente ni de otra forma, e incluye que es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como también humano.

5 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con lo definido en la presente, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto madre. Dichas sales incluyen:

10 (1) sales de adición ácidas formadas por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas por ácidos orgánicos, como ser ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietan-sulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mucónico, ácido-2-naftalen-sulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido di-benzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-
15 toluensulfónico, ácido trimetil-acético, ácido trifluoroacético y similares; o

(2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto madre es reemplazado por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o coordinadas con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen: dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen: hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido dibenzoil-L-tartárico y ácido fosfórico.

25 Debe entenderse que todas las referencias a sales aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas de cristal (polimorfos) de acuerdo con lo definido en la presente, de la misma sal de adición de ácido.

30 “Formas de cristal” (o polimorfos) significa estructuras de cristal donde un compuesto puede cristalizarse en diferentes disposiciones en paquete de cristal, las cuales tienen, en su totalidad, la misma composición elemental. Usualmente, diferentes formas de cristal tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El solvente de re-cristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que domine una forma de cristal.

35 “Solvatos” significa formas de adición de solventes que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado sólido cristalino, y así, se forma un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato; cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias donde el agua retiene su estado molecular como H₂O, y dicha combinación
40 es capaz de formar uno o más hidratos.

“Profármaco” o “pro-fármaco” significa una forma farmacológicamente inactiva de un compuesto que debe ser metabolizado *in vivo*, por ejemplo, a través de fluidos biológicos o enzimas, a través de un sujeto después de la administración en una forma farmacológicamente activa del compuesto para producir el efecto farmacológico deseado.
45 Los profármacos de un compuesto de fórmula I son preparados modificando uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto de fórmula I de manera que la o las modificaciones puedan ser segmentadas *in vivo* para liberar el compuesto madre. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I, donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo en un compuesto de fórmula I es unido a cualquier grupo que puede ser segmentado *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse: ésteres (por ejemplo, acetato, dialquil-aminoacetatos, formatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo (por ejemplo, N,N-dimetil-carbonilo), ésteres de grupos funcionales carboxilo (por ejemplo, etil-ésteres, morfolino-etanol-ésteres), derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), bases N-Mannich, bases Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales, y enolésteres de cetona y grupos funcionales aldehído en compuestos de fórmula I, y similares.

55 El profármaco puede ser metabolizado antes de la absorción, durante la absorción, después de la absorción, o en un sitio específico. Aunque el metabolismo se produce para muchos compuestos principalmente en el hígado, casi todos los otros tejidos y órganos, especialmente el pulmón, son capaces de llevar a cabo diversos grados de metabolismo. Las formas de profármaco de los compuestos pueden ser utilizadas, por ejemplo, para mejorar la biodisponibilidad, para mejorar la aceptación en el sujeto como ser enmascarando o reduciendo características desagradables como un gusto amargo o irritabilidad gastrointestinal, para alterar la solubilidad como para un uso intravenoso, para proveer una liberación o administración prolongada o sostenida, para mejorar la facilidad de formulación, o para proveer una administración en sitio específico del compuesto. Los profármacos son descritos en *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, de Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992, capítulo 8: “Prodrugs and Drug delivery Systems”, páginas 352-401; *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, Elsevier Science, Amsterdam, 1985; *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, editado por E. B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; y *Drug Delivery Systems*, editado por R. L. Juliano, Oxford University Press, Oxford, 1980.

ES 2 297 029 T3

“Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mamíferos incluyendo, pero sin limitarse, humanos, primates no humanos tal como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de India; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitarse: aves, y similares.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto que, cuando es administrada a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará de acuerdo con el compuesto y el estado de enfermedad que se trate, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico o veterinario interviniente, y otros factores.

“Efecto farmacológico”, de la forma utilizada en la presente, abarca efectos producidos en el sujeto que logran el fin pretendido de una terapia. En una forma de realización preferida, “efecto farmacológico” significa que se evitan, alivian o reducen las indicaciones primarias del sujeto que se trata. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería uno que resultara en la prevención, alivio o reducción de indicaciones primarias en un sujeto tratado. En otra forma de realización preferida, un efecto farmacológico significa que se previenen, alivian o reducen trastornos o síntomas de las indicaciones primarias del sujeto que se trata. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería uno que resultara en la prevención o reducción de indicaciones primarias en un sujeto tratado.

“Estado de enfermedad” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

“De tratamiento” o “tratamiento” de un estado de enfermedad incluye:

(1) la prevención del estado de enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede ser expuesto o tener predisposición al estado de enfermedad, pero que aún no experimenta ni muestra síntomas del estado de enfermedad;

(2) la inhibición del estado de enfermedad, por ejemplo, la detención del desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos; o

(3) el alivio del estado de enfermedad, es decir, producir una regresión temporaria o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

“Antagonista” significa una molécula como ser un compuesto, una droga, un inhibidor de enzimas, o una hormona, que disminuye o evita la acción de otra molécula o sitio receptor.

“Trastornos en el tracto genitourinario” o “uropatía” utilizado indistintamente con “síntomas del tracto genitourinario” significa los cambios patológicos en el tracto urinario. Los síntomas del tracto urinario incluyen: vejiga hiperactiva (también conocido como hiperactividad del músculo detrusor), obstrucción de salida, insuficiencia de salida e hipersensibilidad pélvica.

“Vejiga hiperactiva” o “hiperactividad del músculo detrusor” incluye, pero sin limitarse: los cambios sintomáticamente manifestados como urgencia, frecuencia, capacidad reducida de la vejiga, episodios de incontinencia, y similares; los cambios urodinámicamente manifestados como cambios en la capacidad de la vejiga, umbral de micturición, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad desintérica y similares; y los síntomas usualmente manifestados en hiper-reflexia del músculo detrusor (vejiga neurogénica), en condiciones tales como obstrucción de salida, insuficiencia de salida, hipersensibilidad pélvica o en condiciones idiopáticas tales como inestabilidad del músculo detrusor, y similares.

“Obstrucción de salida” incluye, pero sin limitarse: hipertrofia prostática benigna (BPH), enfermedad de estrechez uretral, tumores y similares. Usualmente, se manifiesta sintomáticamente como obstructiva (bajos índices de flujo, dificultad para comenzar a orinar, y similares) o irritativa (urgencia, dolor suprapúbico y similares).

“Insuficiencia de salida” incluye, pero sin limitarse: hipermotilidad uretral, deficiencia esfintérica intrínseca, o incontinencia mixta. Usualmente, se manifiesta sintomáticamente como incontinencia por estrés.

“Hipersensibilidad pélvica” incluye, pero sin limitarse: dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostatitis, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia y similares. Se manifiesta sintomáticamente como dolor, inflamación o molestia en la región pélvica, y usualmente incluye síntomas de vejiga hiperactiva.

En toda la solicitud, se utilizan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

Bnz bencilo

Boc tert-butoxicarbonilo

ES 2 297 029 T3

BPH Hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna

DMF N,N-dimetilformamida

5 DMSO Dimetilsulfóxido

EDCI Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida

EtOAc Etil acetato

10 Hal Halógeno o haluro

HOBT Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

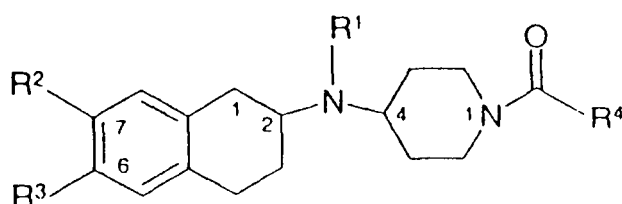
15 Pro Grupo protector

TFA Ácido trifluoroacético

20 TFAA Anhidruo de ácido trifluoroacético

THF Tetrahidrofurano

Nomenclatura: A continuación se ilustra la designación y la numeración de los compuestos de esta invención:



35 En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en AUTONOM™, un sistema computarizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, donde R¹ es propilo, R² y R³ son -OCH₃, y R⁴ es 4-metil-piperazin-1-ilo, es denominado:

40 {4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metano-na.

45 Entre los compuestos de la presente invención se prefieren determinados compuestos de fórmula I, o profármacos, isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos aceptables de los mismos:

R¹ es, preferentemente, alquilo (C₁₋₆), más preferentemente, etilo y propilo y aún más preferentemente, propilo;

R² es, preferentemente, halógeno o -OR', más preferentemente halógeno o alcoxi (C₁₋₆) o -OSO₂R''.

50 R³ es, preferentemente, hidrógeno o -OR', más preferentemente, hidrógeno o alcoxi (C₁₋₆).

R' es, preferentemente, hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), o -SO₂R'', más preferentemente, alquilo (C₁₋₆).

55 R'' es, preferentemente, alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), arilo o heteroarilo, más preferentemente, arilo o heteroarilo y aún más preferentemente, fenilo opcionalmente sustituido, tienilo o isozalolilo.

60 R⁴ es alquilo (C₁₋₆), -NR⁵R⁶, arilo, heterociclilo o heteroarilo, más preferentemente, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y aún más preferentemente, fenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, diazepanilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo o pirazolilo, todos opcionalmente sustituidos.

R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo o heterociclilo, más preferentemente alquilo (C₁₋₆) o heterociclilo.

65 Otros compuestos preferidos de la presente invención incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, donde las sales aceptables son formadas, preferentemente, a partir de ácido clorhídrico o ácido 2,2,2-trifluoroacético.

ES 2 297 029 T3

En una forma de realización preferida, R es -OR' y R' es alquilo (C₁₋₆), especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R² es -OR' y R' es metilo.

En otra forma de realización preferida, R es -OR', R' es -SO₂R'' y R'' es alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), arilo o heteroarilo, donde dichos grupos arilo o heteroarilo son insustituídos o sustituidos por un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆) y alquilsulfonilamino (C₁₋₆).

Más preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R² es -OSO₂R'' y R'' es arilo insustituído o arilo sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆) o ciano.

Otros preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R² es -OSO₂R'' y R'' es heteroarilo insustituído o heteroarilo sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆) o ciano.

En otra forma de realización preferida, R² es halógeno.

También preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R³ es hidrógeno. Especialmente preferidos son aquellos compuestos donde R³ es hidrógeno y R² es halógeno o -OR' siendo R' alquilo (C₁₋₆) o -SO₂R''.

Otros preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R³ es -OR' y R' es alquilo (C₁₋₆), y donde R² es -OR' siendo R' alquilo (C₁₋₆).

En otra forma de realización preferida, R⁴ es alquilo (C₁₋₆).

En otra forma de realización preferida, R⁴ es arilo insustituído o arilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo. Más preferentemente, el grupo arilo es fenilo.

En otra forma de realización preferida, R⁴ es heterociclilo insustituído o heterociclilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquil-carbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilamino-sulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo. Más preferentemente, el grupo heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en: piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, o diazapanilo. También preferentemente, el grupo heterociclilo es insustituído o sustituido por uno o dos grupos alquilo (C₁₋₆) o alquilcarbonilo (C₁₋₆).

En otra forma de realización preferida, R⁴ es heteroarilo insustituído o heteroarilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquil-carbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilamino-sulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo. Más preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en: furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo y pirazolilo. También preferentemente, el grupo heterociclilo es insustituído o sustituido por uno o dos grupos alquilo (C₁₋₆).

Otros preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R⁴ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo o heterociclilo, donde dichos grupos arilo o heterociclilo son insustituídos o sustituidos por alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, alcoxi (C₁₋₆), o alquilsulfonilo (C₁₋₆). Más preferidos son aquellos compuestos donde R⁵ es alquilo (C₁₋₆) y R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆).

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I, donde R¹ es propilo.

Ejemplos de compuestos o profármacos, isómeros individuales, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos de los mismos, incluyen:

{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperazin-1-il-metanona;

{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;

{4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona;

{4-[(R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona;

1-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-etanona;

{4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperazin-1-il-metanona;

{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y
 {4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona.

5 Los compuestos de la presente invención pueden producirse a través de los métodos representados en los esquemas ilustrativos de reacciones sintéticas que se muestran y describen a continuación.

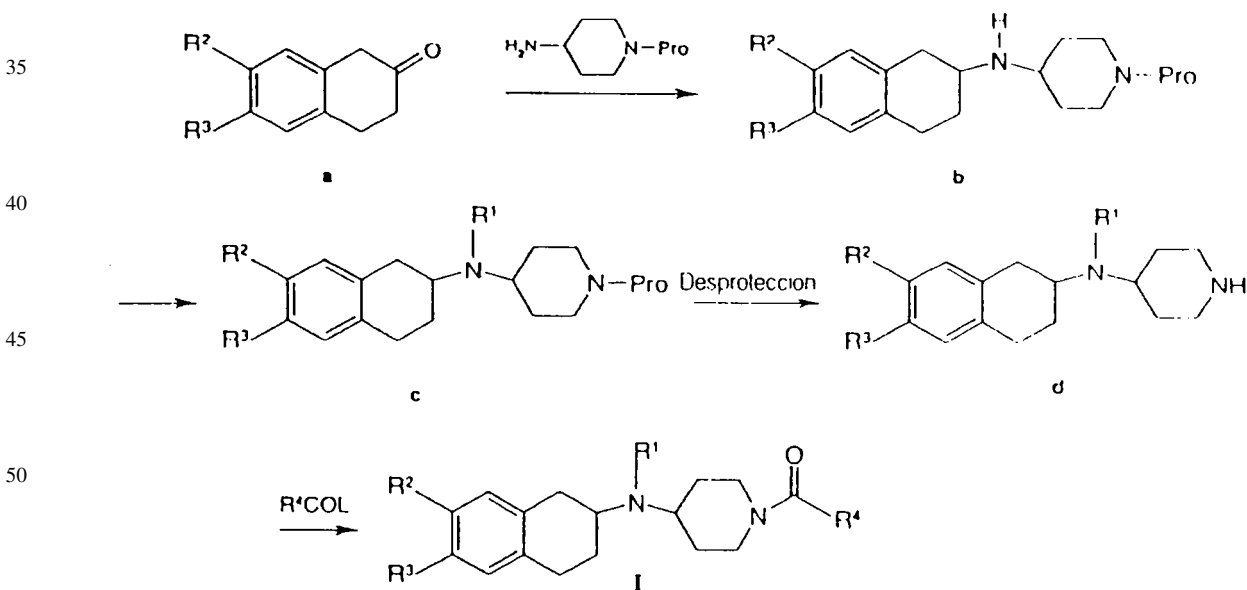
10 Los materiales de inicio y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos, por lo general, son comercializados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co., o son preparados a través de métodos conocidos para los expertos en el arte, siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como en Reagents for Organic Synthesis de Fieser & Fieser, Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1 a 15; en Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y Suplementos; y en Organic Reactions, Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los siguientes esquemas de reacciones sintéticas son simplemente
 15 ilustrativos de algunos métodos a través de los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse varias modificaciones a estos esquemas de reacciones sintéticas que serán sugeridos por un experto en el arte habiéndose referido a la divulgación contenida en esta solicitud de patente.

20 Los materiales de inicio y los productos intermedios de los esquemas de reacciones sintéticas pueden ser aislados y purificados, de resultar conveniente, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

25 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente se llevan a cabo, preferentemente, a presión atmosférica en un rango de temperatura comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente, entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más preferentemente y convenientemente, a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente a 20°C.

Esquema A

30 El Esquema A, en general, describe un método para la preparación de un compuesto de fórmula I, donde R¹, R², R³ y R⁴ son los descritos en la presente con anterioridad.



60 Un compuesto de fórmula b, donde Pro es un grupo protector, puede ser preparado, por lo general, acoplado una tetralona de fórmula a con una amino-piridina protegida bajo condiciones de aminación reductiva. Entre las condiciones de reducción adecuadas se incluyen: triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, isopropóxido de titanio y cianoborohidruro de sodio, hidrógeno y un catalizador de metal y agentes de transferencia de hidrógeno tales como ciclohexeno, ácido fórmico y sus sales, cinc y ácido clorhídrico, ácido fórmico o sulfuro de borano seguido del tratamiento con ácido fórmico. Entre los solventes orgánicos adecuados para la reacción se incluyen: diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, alcoholes o etil-acetato, y similares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones básicas con triacetoxiborohidruro de sodio en 1,2-dicloroetano. Los procedimientos de aminación reductiva son descritos en la literatura química. Por ejemplo, J. Org. Chem., 1996, 61, 3849 y Tetrahedron Letters, 1996,
 65 37, 3977, describen métodos que utilizan triacetoxiborohidruro de sodio como reactivo para la aminación reductiva de aldehídos con una amplia variedad de aminas. El compuesto b es además acoplado bajo condiciones reductivas de acuerdo con o descrito en la presente, con un carboxaldehído que por lo general, da un compuesto de fór-

ES 2 297 029 T3

mula c, donde R es el descrito con anterioridad, que después de la desprotección del grupo piperidina bajo condiciones conocidas en el arte de acuerdo con lo descrito en la presente, para dar un compuesto de fórmula d, que puede sufrir acilación, con un cloruro ácido de fórmula $R^4C(O)L$, donde L es un grupo de partida y R^4 es el descrito en el resumen de la invención, bajo condiciones conocidas en el arte, para dar, por lo general, un compuesto de fórmula I.

5

Los materiales de inicio convencionales del Esquema A son comercializados o conocidos o pueden ser fácilmente sintetizados por los expertos en el arte.

Se han utilizado compuesto que actúan como antagonistas de receptores muscarínicos para tratar varios estados de enfermedad asociados con una función inadecuada de músculos lisos así como también para tratar trastornos cognitivos y neurodegenerativos tales como el mal de Alzheimer. Hasta hace poco tiempo, la mayoría de estos compuestos han sido no selectivos para los varios subtipos de receptores muscarínicos, lo que lleva a efectos colaterales anti-colinérgicos desagradables tales como sequedad en la boca, constipación, visión nublada o taquicardia, donde el más común es la sequedad en la boca, que resulta del bloqueo de receptores muscarínicos en la glándula salival. Se ha mostrado que los antagonistas específicos M2 o M3 recientemente desarrollados han reducido los efectos colaterales. Las pruebas sugieren que, mecánicamente, un bloqueo concurrente de receptores M2 y M3 podría ser terapéuticamente efectivo en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con trastornos en los músculos lisos, como ser trastornos en el tracto genitourinario, trastornos en el tracto respiratorio, trastornos en el tracto gastrointestinal, y trastornos en los músculos lisos.

20

Entre los trastornos en el tracto genitourinario tratables con compuestos de esta invención se incluyen, específicamente, vejiga hiperactiva o hiperactividad del músculo detrusor y sus síntomas tales como cambios sintomáticamente manifiestos como urgencia, frecuencia, capacidad reducida de la vejiga, episodios de incontinencia, y similares; los cambios urodinámicamente manifiestos como cambios en la capacidad de la vejiga, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, y similares; y los síntomas usualmente manifiestos en hiper-reflexia del músculo detrusor (vejiga neurogénica), en condiciones tales como obstrucción de salida, insuficiencia de salida, hipersensibilidad pélvica, o en condiciones idiopáticas tales como inestabilidad del músculo detrusor y similares.

25

Entre los trastornos en el tracto gastrointestinal tratables con compuestos de esta invención se incluyen, específicamente: síndrome de intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia, trastornos de hipermotilidad gastrointestinal y diarrea. Entre los trastornos en el tracto respiratorio tratables con compuestos de esta invención se incluyen, específicamente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica, enfisema, asma y fibrosis pulmonar.

30

También se ha mostrado que los compuestos con selectividad para el receptor muscarínico M2 son útiles para el tratamiento de enfermedades cognitivas y neuro-degenerativas tales como por ejemplo, mal de Alzheimer, de acuerdo con lo descrito en J. Med. Chem., 1993, 36, 3734-3737. la US 6.294.554 describe antagonistas muscarínicos para el tratamiento de trastornos cognitivos.

35

Estos y otros usos terapéuticos son descritos, por ejemplo, en The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman & Gilman, novena edición, 1996, McGraw-Hill, Nueva York, capítulo 26:601-606; y en Pharmacological Reviews de Coleman, R. A., 1994, 46, 205-229.

40

Los compuestos de esta invención son antagonistas de receptores muscarínicos. La afinidad de los receptores muscarínicos de los compuestos de prueba puede ser determinada por un ensayo de unión de receptores *in vitro* que utiliza una preparación de membrana celular de las células de ovario de hámster chino que expresan los receptores muscarínicos humanos recombinantes (M_1 - M_5), y es descrito en mayor detalle en el Ejemplo 12.

45

Las propiedades de antagonistas muscarínicos de los compuestos de prueba pueden ser identificadas por un ensayo *in vivo* que determina una actividad inhibitoria contra secreción de saliva mediada por receptores muscarínicos en ratas anestesiadas, y des descrito en mayor detalle en el modelo de salivación inducido por oxotremorina/pilocarpina (OIS/PIS) en ratas anestesiadas, Ejemplo 13.

50

Las propiedades de antagonistas muscarínicos de los compuestos de prueba pueden ser identificadas a través de un ensayo *in vivo* que determina una actividad inhibitoria contra una contracción de la vejiga mediada por receptores muscarínicos en ratas anestesiadas, y es descrito en mayor detalle en la inhibición del ensayo de contracciones inducidas por volumen, Ejemplo 14.

55

Las propiedades de antagonistas muscarínicos de los compuestos de prueba pueden ser identificadas a través de un ensayo *in vivo* que determina una actividad inhibitoria contra una contracción de la vejiga mediada por receptores muscarínicos y secreción de saliva en perros anestesiados, y es descrito en mayor detalle en el Ejemplo 15.

60

Las propiedades de antagonistas muscarínicos de los compuestos de prueba como agentes anti-bronco-constrictores pueden ser identificadas a través de un ensayo *in vivo* en ratas anestesiadas de acuerdo con lo descrito en mayor detalle en el Ejemplo 16.

65

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o una prodroga, un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato

aceptable del mismo, junto con al menos un portador aceptable, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven a utilidades similares. La dosificación adecuada varía, típicamente, entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente, entre 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente, entre 1 y 30 mg diarios, según numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía o forma de administración, la indicación hacia la cual se dirige la administración, y las preferencias y la experiencia del médico interviniente. El experto en el arte del tratamiento de dichas enfermedades, sin una indebida experimentación y confiando en sus conocimientos personales y en la divulgación de esta solicitud de patente, será capaz de asegurar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada. En general, los compuestos de la presente invención serán administrados como formulaciones farmacéuticas incluyendo aquellas adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada de administración por inhalación o insuflación. La forma preferida de administración es, por lo general, oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo con el grado de afección.

Uno o más compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, portadores o diluyentes, pueden ser colocados en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden estar constituidas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo en proporción con el rango de dosificación diario pretendido a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden ser empleadas como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente diez (10) miligramos de ingrediente activo, o más ampliamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son, en consecuencia, formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender uno o más compuestos de la presente invención o sales aceptables de los mismos como componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen: polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cachets, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser uno o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligadores, conservantes, agentes de desintegración de comprimido, o un material de encapsulamiento. En los polvos, el portador es, por lo general, un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo, por lo general, es mezclado con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y está compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen, preferentemente, entre aproximadamente uno (1) y aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen, pero sin limitarse: carbonatos de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulamiento como portador, proveyendo una cápsula donde el componente activo, con o sin portadores, es rodeado por un portador, que está en asociación con el mismo. De forma similar, se incluyen cachets y tabletas. Los comprimidos, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los cachets y las tabletas pueden ser, como formas sólidas, adecuados para administración oral.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que deben ser convertidas poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden ser preparadas en soluciones, por ejemplo, en soluciones de acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, como ser lecitina, mono-oleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden ser preparadas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, como ser gomas naturales sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, buffers, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, tal como inyección de bolo o infusión continua) y pueden ser presentados en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas previamente llenadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multi-dosis con un conservante agregado. Las composiciones pueden presentar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilén-glicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos oleosos o no acuosos se incluyen propilén-glicol, polietilén-glicol, aceites vegetales

(por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, etil-oleato), y pueden contener agentes de formulación tales como conservantes, agentes humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En forma alternativa, el ingrediente activo puede presentar forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización a partir de solución para su constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como parches transdérmicos. Las pomadas y las cremas pueden ser formuladas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con el agregado de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa u oleosa y en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para una administración tópica en boca incluyen tabletas que comprenden agentes activos en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para una administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, es derretida en primer lugar, y el componente activo es dispersado homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea derretida es luego vertida en moldes de tamaño conveniente, se la deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para una administración nasal. Las soluciones o suspensiones son aplicadas directamente en la cavidad nasal a través de un medio conveniente, por ejemplo, con un gotero, una pipeta o un spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma única o en dosis múltiples. En este último caso de gotero o de la pipeta, esto puede lograrse cuando el paciente administra un volumen apropiado y predeterminado de la solución o suspensión. En el caso del spray, esto puede lograrse, por ejemplo, a través de una bomba en spray atomizadora dosificadora.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados para una administración en aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo una administración intranasal. El compuesto tendrá, por lo general, un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, en el orden de los cinco (5) micrones o menos. Un tamaño de partícula como ese puede obtenerse a través de medios conocidos en el arte, por ejemplo, por micronización. El ingrediente activo es provisto en un envase presurizado con un propulsor adecuado como ser clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener, convenientemente, un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede ser controlada a través de una válvula dosificadora. En forma alternativa, los ingredientes activos pueden ser provistos en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados del almidón como hidroxipropilmetil-celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blisters de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Los compuestos de la presente invención pueden ser formulados en dispositivos de administración de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando es crucial que el paciente cumpla con un régimen de tratamiento. Los compuestos en sistemas de administración transdérmica están frecuentemente unidos a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés también puede ser combinado con un mejorador de penetración, por ejemplo, azona(1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida son insertados en forma subcutánea en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lípida, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas tienen, preferentemente, formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, donde el envase contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un cachet, o una tableta propiamente dicha, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se encuentran descritos en The Science and Practice of Pharmacy de Remington, editado por E. W. Martín, Mack Publishing Company, 19ª edición, 1995, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención son descritas en los Ejemplos 5 a 11.

Ejemplos

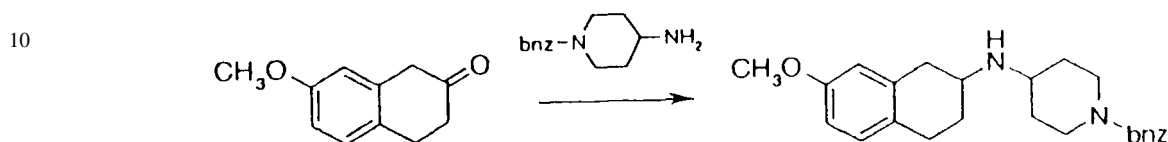
A continuación se dan preparaciones y ejemplos para permitirles a los expertos en arte que comprendan con mayor claridad y que practiquen la presente invención.

Ejemplo 1

4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il]-morfolin-4-il-metanona

5 Paso 1

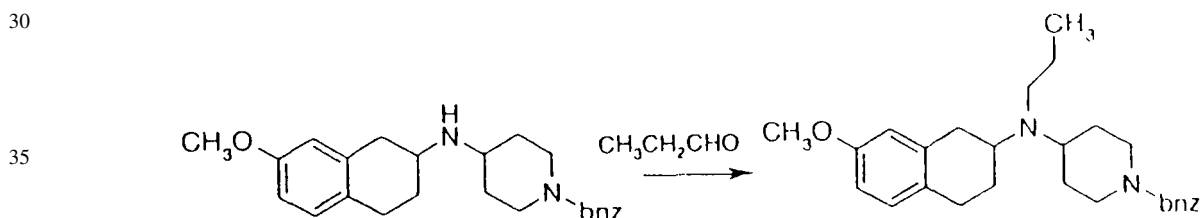
(1-bencil-piperidin-4-il)-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amina



15 A una solución de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (10 g, 56,7 mmol) y 1-bencil-piperidin-4-ilamina (12,7 ml, 62,4 mmol) en dicloroetano (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (30 g, 141,8 mmol, 3,5 eq.) en una sola porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la reacción in vacuo y se la dividió entre EtOAc (100 ml) y 5% aq. de KOH (50 ml). Se extrajo la capa acuosa dos veces más con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salada, se las secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para dar un aceite oscuro. Una cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 5% de metanol en cloruro de metileno dio (1-bencil-piperidin-4-il)-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amina (19,87 g).

25 Paso 2

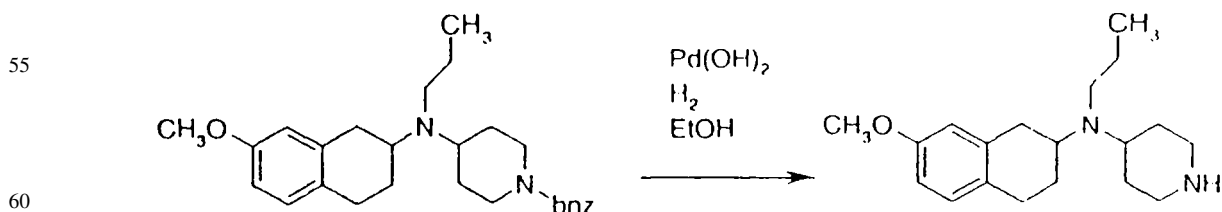
(1-bencil-piperidin-4-il)-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amina



35 A una solución de (1-bencil-piperidin-4-il)-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amina (19,87 g, 56,7 mmol) y propionaldehído (4,5 ml, 62,4 mmol) en dicloroetano (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (24 g, 0,113 mol, 2 eq.) en una sola porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se la concentró in vacuo. Se dividió el residuo entre EtOAc (75 ml) y 5% eq. de KOH (50 ml). Se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc (2 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, filtró y concentró sobre sílice (10 g). Esto fue colocado sobre la parte superior de una columna flash y se eluyó con 20% de hexanos en acetona. Las fracciones que contienen producto fueron agrupadas y concentradas para dar (1-bencil-piperidin-4-il)-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amina como un aceite claro (6,86 g).

50 Paso 3

(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina

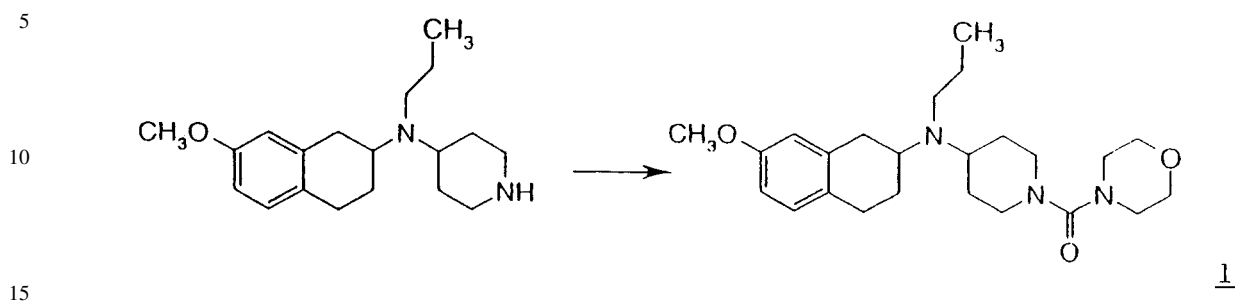


60 Se vertió una solución de (1-bencil-piperidin-4-il)-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amina (6,96 g, 14,47 mmol) en etanol absoluto (100 ml) sobre una lechada de hidróxido de paladio/C al 20% (1,4 g) en etanol absoluto (10 ml). Se colocó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno en un agitador Parker a 50 psi durante 20 horas. Se filtró la reacción, y se la concentró para dar (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (4,2 g).

ES 2 297 029 T3

Paso 4a

(4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il)-morfolin-4-il-metanona

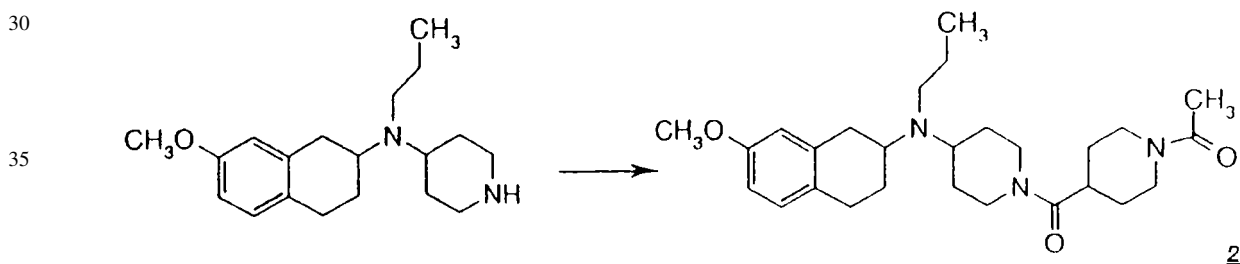


A una solución de (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (200 μ L de 0,025 M en diclorometano, 50 μ mol) se agregaron 200 μ L de una solución 0,25 M de morfolina 4-carbonil-cloruro en diclorometano y 30 μ L DIEA. Se dejó agitar la solución durante 24 horas a una temperatura de 25°C bajo N concentrada in vacuo. Se aisló el producto final por RPHPLC preparativo (columna YMC Combiprep ODS-A, 10-90% acetonitrilo:agua (0,1% TFA) para dar {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona 1 (11,9 mg), $[M+H]^+ = 461$.

Paso 4b

En forma alternativa, puede utilizarse un ácido en el último paso como agente acilante.

1-(4-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona



A una solución de (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (200 μ L de 0,25 M en dimetil-formamida, 50 μ mol) se agregó 1-acetilpiperidina-4-ácido carboxílico (220 μ L de 0,25 M en DMF), 300 μ L de EDCI (0,25 M en DMF) y 220 μ L de HOBT (0,25 M en DMF) y 30 μ L de DIEA. Se dejó agitar la solución durante 48 horas a una temperatura de 25°C bajo N₂. Se concentró in vacuo. Se aisló el producto final por RPHPLC preparativo (columna YMC Combiprep ODS-A, 10-90% acetonitrilo:agua (0,1% TFA) para dar 1-(4-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-carbonil}-piperidin-1-il)-etanona 2 (5,2 mg), $[M+H]^+ = 456$.

De forma similar, siguiendo los procedimientos descritos más arriba en el Ejemplo 1 y utilizando los compuestos acilantes apropiados en el paso 4a y en el paso 4b, se prepararon los siguientes compuestos:

{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-o-tolil-metanona 3, $[M+H]^+ = 421$;

furan-2-il-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-metanona 4, $[M+H]^+ = 397$;

4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-dietilamida 5, $[M+H]^+ = 397$;

(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-metanona 6, $[M+H]^+ = 426$;

(4-metansulfonil-fenil)-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-metanona 7, $[M+H]^+ = 485$;

4-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-carbonil}-fenil)-urea 8, $[M+H]^+ = 465$;

ES 2 297 029 T3

- 1-(4-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-carbonil}-fenil)-pirrolidin-2-ona 9, $[M+H]^+ = 465$;
- 5 {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanona 10, $[M+H]^+ = 475$;
- N-(4-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-carbonil}-fenil)-metansulfonamida 11, $[M+H]^+ = 500$;
- 10 4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-metilamida 12, $[M+H]^+ = 360$;
- 15 4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-(4-trifluorometil-fenil)-amida 13, $[M+H]^+ = 490$;
- 4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-(3-ciano-fenil)-amida 14, $[M+H]^+ = 447$;
- 20 1-{4-[87-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-etanona 15, $[M+H]^+ = 381$;
- {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-piperazina-1-il-metanona 16, $[M+H]^+ = 451$;
- 25 4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-isopropilamida 17, $[M+H]^+ = 424$;
- 4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-dimetilamida 18, $[M+H]^+ = 410$;
- 30 {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-piperidina-4-il-metanona 19, $[M+H]^+ = 450$;
- {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-[1H-pirazol-4-il]-metanona 20, $[M+H]^+ = 433$;
- 35 ((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazina-1-il)-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-metanona 21, $[M+H]^+ = 479$;
- 4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-piperidina-4-ilamida 22, $[M+H]^+ = 465$;
- 40 {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-metanona 23, $[M+H]^+ = 465$;
- 45 (1H-imidazol-4-il)-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-metanona 24, $[M+H]^+ = 433$;
- [1,4]diazepan-1-il{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-metanona 25, $[M+H]^+ = 465$;
- 50 {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-[1-(1-metil-piperidina-4-il)-metanona 26, $[M+H]^+ = 395$; y
- 55 {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-piperidina-3-il-metanona 27, $[M+H]^+ = 450$.
- De forma similar, siguiendo el procedimiento descrito más arriba en el Ejemplo 1, pero reemplazando 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona por 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona en el paso 1 y utilizando los compuestos acilantes apropiados en el paso 4a o en el paso 4b, se prepararon los siguientes compuestos:
- 60 {4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-piperidina-4-il-metanona 28, $[M+H]^+ = 480$;
- 65 {4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-morfolina-4-il-metanona 29, $[M+H]^+ = 482$;
- {4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-il}-piperazina-1-il-metanona 30, $[M+H]^+ = 481$;

ES 2 297 029 T3

4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-ácido carboxílico-dietilamida 31, $[M+H]^+ = 468$;

{4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metano-
na 32, $[M+H]^+ = 495$; y

{4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-(1-metil-piperidin-4-il)-metano-
na 33, $[M+H]^+ = 494$.

10

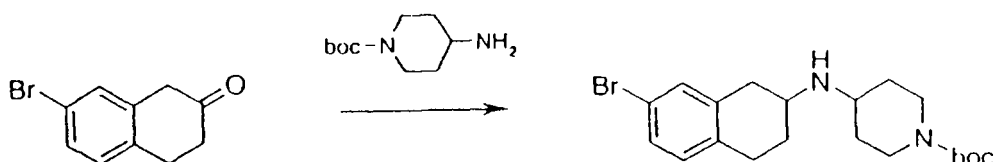
Ejemplo 2

{4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona

15 Paso 1

4-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-1-ácido carboxílico-tert-butil éster

20



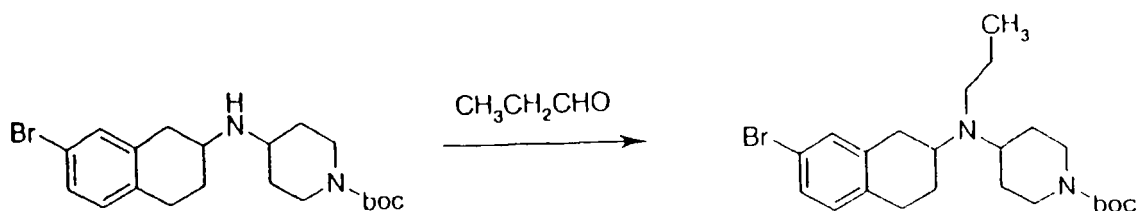
25

A una solución de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (500 mg, 2,2 mmol) y 4-formil-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (445 mg, 2,2 mmol) en dicloroetano (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (1,29 g, 5,55 mmol) en una sola porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la reacción in vacuo y se la dividió entre EtOAc (100 ml) y 5% aq. de KOH (50 ml). Se extrajo la capa acuosa dos veces más con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salada, se las secó sobre $MgSO_4$, filtró y concentró. Una cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 5% de metanol/cloruro de metileno dio 4-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (610 mg).

40 Paso 2

4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster

45



50

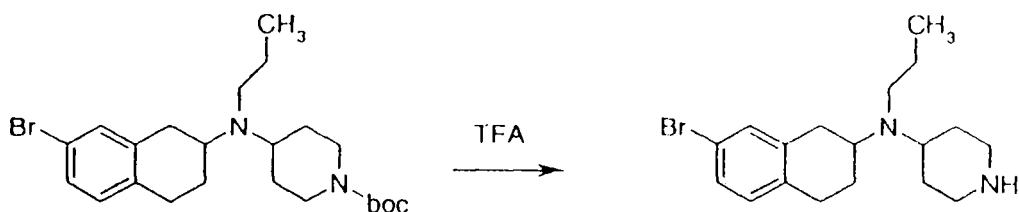
A una solución de 4-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (610 mg, 1,5 mmol) y propionaldehído (0,1 ml, 1,5 mmol) en dicloroetano (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (795 mg, 3,75 mmol) en una sola porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se concentró in vacuo. Se dividió el residuo entre EtOAc (75 ml) y 5% aq. de KOH (50 ml). Se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc (2 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, filtró, y concentró sobre sílice (10 g). Esto fue colocado sobre la parte superior de una columna flash y se eluyó con hexanos al 20% en acetona. Se agruparon las fracciones que contenían producto y se concentró para dar 4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (587 mg).

65

ES 2 297 029 T3

Paso 3

(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina



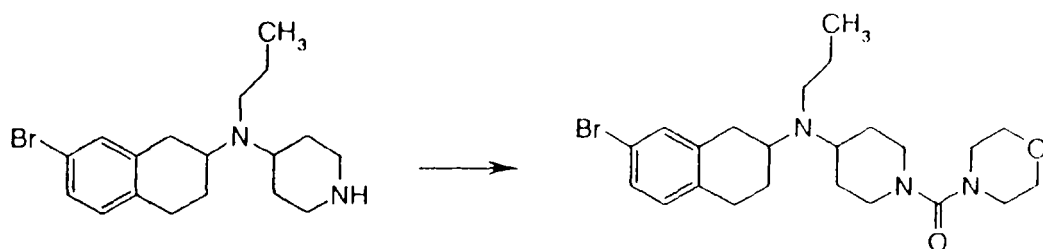
15

20

A una solución de 4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (347 g, 0,77 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó ácido trifluoroacético (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró in vacuo. Se dividió el residuo entre EtOAc (50 ml) y 10% aq. de KOH (50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para dar (7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (203 mg).

Paso 4

{4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-pirrolidin-1-il-metanona



40

45

A una solución de (7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (200 μ L de 0,25 M en diclorometano, 50 μ mol) se agregaron 220 μ L de solución 0,25 M de morfolina 4-carbonil-cloruro de diclorometano y 30 μ L de DIEA. Se agitó la reacción a una temperatura de 25°C durante 24 horas. Se concentró in vacuo. Se aisló el producto final por RPHPLC preparativo (columna YMC Combiprep ODS-A, 10-90% acetonitrilo:agua (0,1% de TFA) para dar {4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-pirrolidin-1-il-metanona 34 (4,6 mg), [M+H]⁺ = 562.

50

De forma similar, siguiendo el procedimiento descrito más arriba en el Ejemplo 2 pero reemplazando en el paso 4 morfolina-4-carbonil-cloruro por los carbonil-cloruros apropiados, se prepararon los siguientes compuestos adicionales:

{4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona 35, [M+H]⁺ = 499;

55

{4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona 36, [M+H]⁺ = 606;

{4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona 37, [M+H]⁺ = 478; y

60

4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidina-1-ácido carboxílico-dimetilamida 38, [M+H]⁺ = 543.

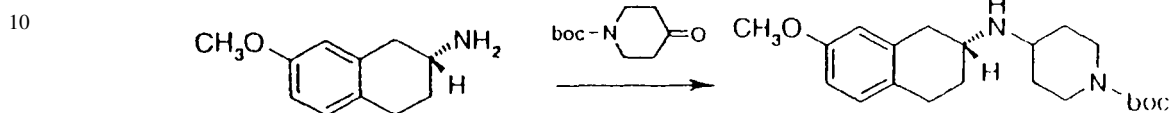
65

Ejemplo 3

[4-(((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino)-piperidin-1-il]-piperidin-4-il-metanona

5 Paso 1

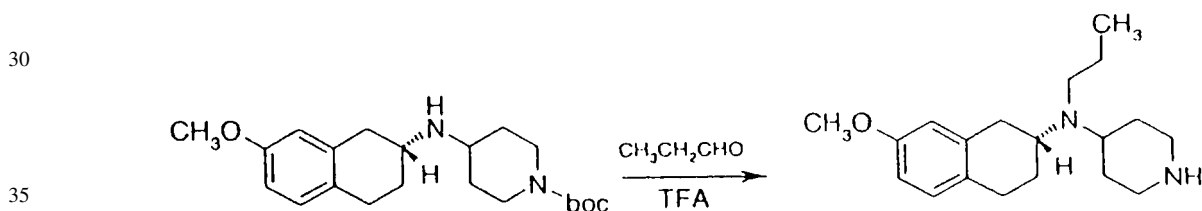
4-(((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-amino)-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster



15 A una solución de (R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina-clorhidrato (6,0 g, 28,1 mmol) (preparado de acuerdo con lo descrito en la patente francesa FR 2.653.765 o disponible en el mercado) y 4-oxo-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (6,7 g, 33,7 mmol, 1,2 eq.) en dicloroetano (200 ml) bajo una atmósfera inerte, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (14,9 g, 70,2 mmol, 2,5 eq.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se concentró in vacuo. Se dividió el residuo entre EtOAc (200 ml) y 5% de KOH (150 ml). Se extrajo la capa acuosa dos veces más con EtOAc (2 x 75 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), filtraron y concentraron para dar 4-(((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-amino)-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster como un aceite amarillo (9,7 g).

25 Paso 2

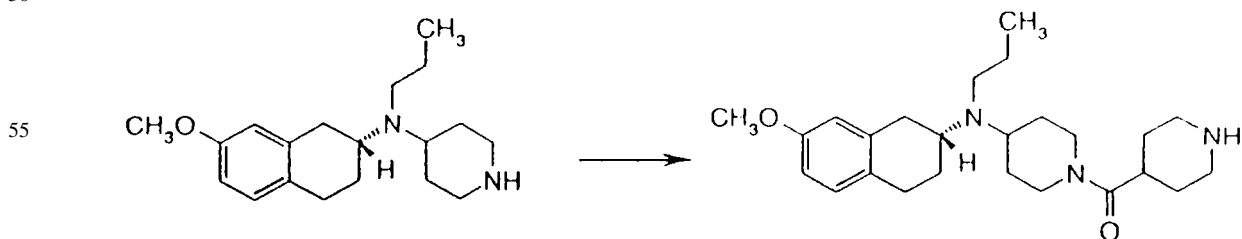
(((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina



35 A una solución de 4-(((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-amino)-piperidina-1-ácido carboxílico-tert-butil éster (9,7g, 23,4 mmol) y propionaldehído (2,0 ml, 28,1 mmol) en dicloroetano (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (10,9 mg, 51,5 mmol) en una sola porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se la concentró in vacuo. Se dividió el residuo entre EtOAc (175 ml) y 5% aq. de KOH (150 ml). Se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc (2 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, filtraron y concentraron para dar 10,0 g de la amina protegida, que fue tratada con ácido trifluoroacético de acuerdo con lo descrito en la presente para dar ((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (7,0 g).

50 Paso 3

[4-(((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino)-piperidin-1-il]-piperidin-4-il-metanona



60

39

65 Bajo una atmósfera inerte, se combinó ((R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (7,0 g, 23,14 mmol), piperidina-1,4-ácido dicarboxílico-mono-tert-butil éster (5,3 g, 23,14 mmol), EDCI (4,43 g, 23,14 mmol), HOBT (3,13 g, 23,14 mmol), y trietilamina (65 ml, 46,3 mmol) en diclorometano (140 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se concentró in vacuo. Se recogió el residuo en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml), 1N NaOH (30 ml), y salmuera (30 ml), luego se secó (MgSO₄). Se filtró la solución, y se la concentró. Esto fue sometido a cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 20% en hexanos para

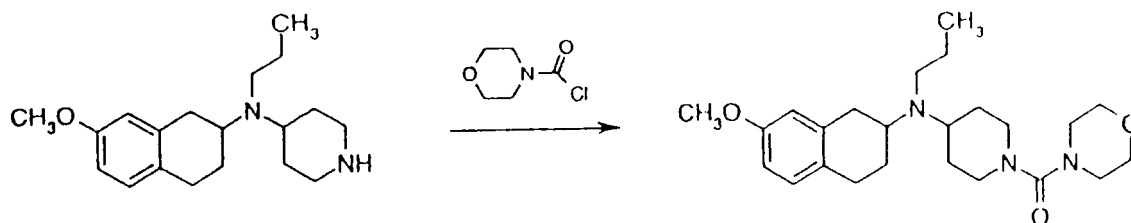
dar la amina protegida (10,0 g), que fue desprotegida con 10 ml de ácido trifluoroacético de acuerdo con lo descrito en la presente para dar {4-[(R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-amino}-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona 39 (6,5 g), $[M+H]^+ = 450$.

5
Ejemplo 4

2-cloro-ácido bencensulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster

10
Paso 1

{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona

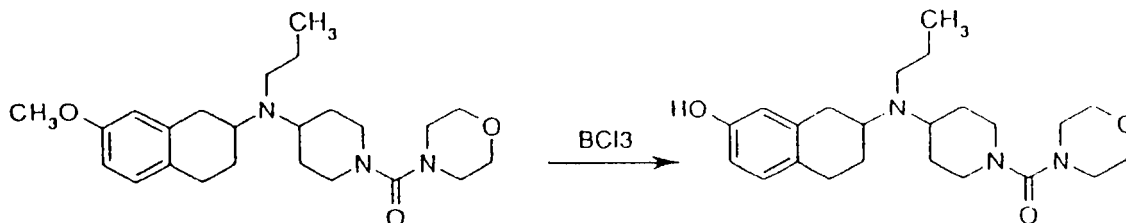


25
30

A una solución helada de (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-piperidin-4-il-propil-amina (1,0 g, 3,3 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) bajo una atmósfera inerte, se agregó morfolina-4-carbonil-cloruro (0,4 ml, 3,5 mmol) en forma de gotas. Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se lavó el metileno-cloruro dos veces con agua (30 ml), se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró para dar {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona como un aceite (1,16 g).

35
Paso 2

{4-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona

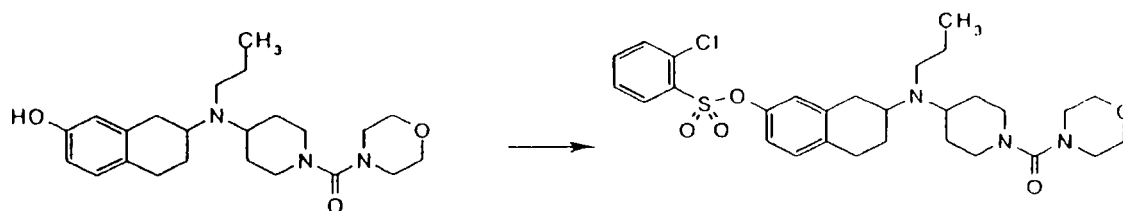


50

A una solución a una temperatura de $-78^\circ C$ de {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona (300 mg, 0,72 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (292 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (20 ml) bajo una atmósfera inerte, se agregó tricloruro de boro (1 M, 2,5 mmol) en forma de gotas. Se elevó la temperatura de la reacción a ambiente y se agitó durante 2 horas y media. Se enfrió con rapidez la reacción agregando lentamente agua y se separó y secó la capa orgánica ($MgSO_4$). Esto fue concentrado sobre sílice (1,5 g) y se dispuso sobre la parte superior de una columna flash. Una cromatografía eluyendo con acetona al 30% en hexanos, dio {4-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona (128 mg).

55
Paso 3

2-cloro-ácido bencensulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il éster



ES 2 297 029 T3

A una solución de {4-[(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona (50 mmol en 420 mL de DCM), se agregaron 30 mL de DIEA seguido de 220 mL de una solución 0,25 M de 2-cloro-bencensulfonil-cloruro en THF. Se dejó agitar la solución durante 24 horas a una temperatura de 25°C bajo N₂. Se concentró in vacuo. Se aisló el producto final por RPHPLC preparativo (columna YMC Combiprep ODS-A, 10-90% acetonitrilo_agua (0,1% de TFA) para dar 2-cloro-ácido bencensulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il éster 40 (5,1 mg), [M+H]⁺ = 690.

De forma similar, siguiendo el procedimiento descrito más arriba en el Ejemplo 4, pero reemplazando 2-clorobenzeno-sulfonil-cloruro con los sulfonil-cloruros apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

2,5-dicloro-tiofeno-3-ácido sulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il éster 41, [M+H]⁺ = 731;

2-bromo-ácido bencensulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il éster 42, [M+H]⁺ = 735;

2-ciano-ácido bencensulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il éster 43, [M+H]⁺ = 681; y

3,5-dimetil-isoxazol-4-ácido sulfónico-7-[[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-propil-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il éster 44, [M+H]⁺ = 675.

Ejemplo 5

Composición para administración oral

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes fueron mezclados y dispensados en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

Ejemplo 6

Composición para administración oral

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Sodio de croscarmelosa	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinil-pirrolidina)	1,0%

Los ingredientes fueron combinados y granulados utilizando un solvente tal como metanol. Luego, se secó la formulación y se le dio forma de comprimidos (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina formadora de comprimidos apropiada.

ES 2 297 029 T3

Ejemplo 7

Composición para administración oral

5

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil-parabeno	0,15 g
Propil-parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

10

15

20

25

Los ingredientes fueron mezclados para formar una suspensión para su administración oral.

Ejemplo 8

30

Formulación parenteral (IV)

35

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	c.s. hasta hacerse isotónico
Agua para inyección	100 ml

40

45

El ingrediente activo fue disuelto en una porción del agua para inyección. Luego, se agregó una cantidad suficiente de cloruro de sodio bajo agitación para producir la solución isotónica. La solución es completada en peso con el resto del agua para inyección, se la filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrón y se la envasó bajo condiciones estériles.

50

Ejemplo 9

Formulación en supositorio

55

Ingrediente	% en peso/peso
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

60

65

Los ingredientes fueron fundidos juntos y mezclados en un baño de vapor, y se los vertió en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

ES 2 297 029 T3

Ejemplo 10

Formulación tópica

5

10

15

20

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metil-parabeno	0,15
Propil-parabeno	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
Agua	q.s. 100

25

Todos los ingredientes, excepto el agua, fueron combinados y calentados a aproximadamente 60°C bajo agitación. Luego, se agregó una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C bajo una agitación enérgica para emulsionar los ingredientes, y después, se agregó una cantidad suficiente de agua, aproximadamente 100 g.

Ejemplo 11

30

Formulaciones nasales en spray

35

Se prepararon varias suspensiones acuosas que contenían entre aproximadamente 0,025% y 0,5% de compuesto activo como formulaciones nasales en spray. Las formulaciones contenían, opcionalmente, ingredientes activos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, y similares. Puede agregarse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones nasales en spray pueden ser administradas a través de una bomba en spray dosificadora nasal que típicamente administra aproximadamente entre 50 y 100 microlitros de formulación por accionamiento. El esquema típico de dosificación es de entre 2 y 4 aplicaciones cada 4 a 12 horas.

40

Ejemplo 12

Estudios de unión de radioligando

45

Se determinó la actividad inhibitoria de los compuestos de esta invención *in vitro* utilizando una modificación del método descrito en Br. J. Pharmacol. de Hedge, S. S. y colaboradores, 1997, 120, 1409-1418.

50

Se emplearon membranas celulares de células de ovario de hámster chino que expresan los receptores muscarínicos humanos recombinantes (m_1 - m_5). Se llevaron a cabo los ensayos con el radioligando [3 H]N-metil-escopolamina (0,4 nM, actividad específica 84 Ci · mmol⁻¹) en un volumen final de 0,25 ml de buffer Tris-Krebs. Se definió una unión no específica con 1 mM de atropina. Se llevaron a cabo los ensayos utilizando tecnología de ensayo por proximidad de centelleo. Se generaron curvas de desplazamiento de competencia utilizando 10 concentraciones de compuestos de prueba y se analizaron a través de un ajuste de curva iterativo a una ecuación logística de cuatro parámetros. Se convirtieron los valores pIC₅₀ (-log de IC₅₀) en valores pKi utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

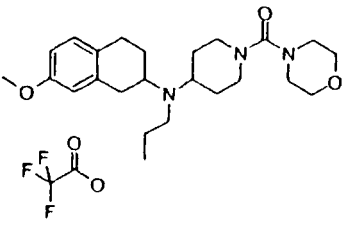
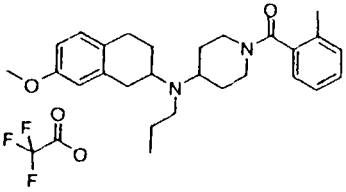
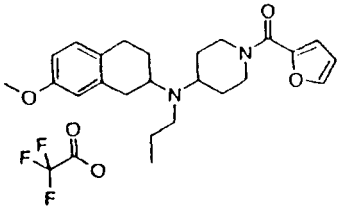
55

Las siguientes son las actividades inhibitorias muscarínicas (expresadas como valores pKi) de algunos compuestos ilustrativos de esta invención:

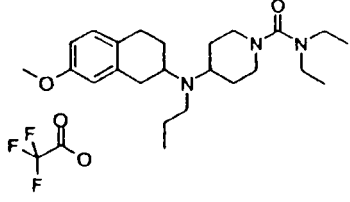
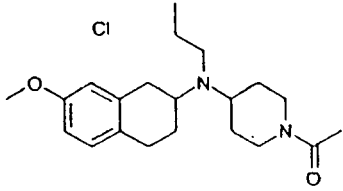
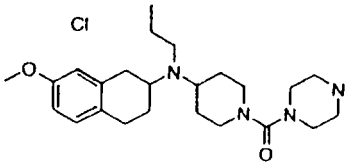
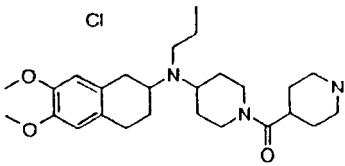
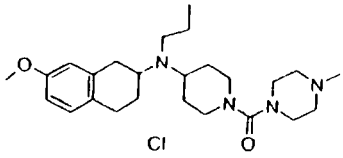
60

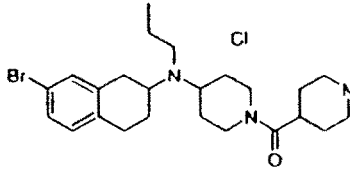
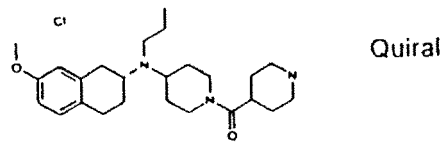
65

ES 2 297 029 T3

Estructura	Compuesto N°	Ej.	m2	m3
<p>5</p>  <p>10</p>	1	1	8,57	8,83
<p>15</p>  <p>20</p>	3	1	7,38	7,31
<p>25</p>  <p>30</p>	4	1	7,58	7,29

ES 2 297 029 T3

	Estructura	Compuesto N°	Ej.	m2	m3
5 10 15		5	1	8,50	8,23
20 25		15	1	8,37	8,17
30 35		16	1	9,01	8,80
40 45 50		28	1	8,30	7,94
55 60 65		23	1	9,24	8,56

Estructura	Compuesto N°	Ej.	m2	m3
<div style="text-align: center;">  </div>	35	2	8,74	9,05
<div style="text-align: center;">  </div>	39	3	8,66	9,02

30 Ejemplo 13

Modelo de salivación inducida por oxotremorina/pilocarpina (OIS/PIS) en ratas anestesiadas

35 Se anestesiaron ratas hembra Sprague-Dawley (Charles-River, 220-300 g) con uretano (1,5 g/k, sc) y se las sometió a traqueotomía. Se canuló una vena femoral para la administración del fármaco. Después de un período de estabilización de una hora, se pre-trataron las ratas con metocitracina (solamente para OIS) para antagonizar la bradicardia mediada por el receptor M. Se dosificó cada animal en forma intravenosa, con una dosis única del vehículo del compuesto de referencia. Transcurridos diez minutos, se colocaron almohadillas de algodón previamente pesadas en la boca de los animales después de lo cual se las dosificó con el vehículo o con oxotremorina (0,1 mg/kg, iv)/pilocarpina y se recolectó saliva durante otros 5 minutos más. Luego, se volvieron a pesar las almohadillas de algodón para determinar la cantidad de saliva secretada durante el período de 10 minutos.

45 Se compararon todos los grupos tratados con oxotremorina/pilocarpina utilizando un análisis de variancia de una vía. Se llevaron a cabo comparaciones a pares utilizando la prueba de Dunnett. Los datos ordenados (técnica no paramétrica) o los niveles reales de los datos (técnica paramétrica) son aplicados en el análisis de acuerdo con los resultados de la prueba de Barlett, comprueba la homogeneidad de variancias. Se comparó el grupo de vehículo/oxotremorina y vehículo/pilocarpina con el grupo vehículo/vehículo utilizando Wilcox en una prueba de rank-sum. Se obtuvo un estimado de la ID₅₀ para cada uno de los compuestos respecto del peso de secreción general en el período de 10 minutos para cada animal. El modelo sigmoideo se encuentra en forma de:

$$\text{Respuesta} = \text{min} + (\text{máx} - \text{min}) / (1 + \text{dosis} / \text{ID}_{50})^{**N}$$

55 donde ID₅₀ es la dosis que logra la mitad de la respuesta máxima, N es el parámetro de curvatura y máx es la respuesta máxima para la curva de respuesta de dosis. La respuesta mínima fue fijada en 0 en el modelo.

Los compuestos de esta invención fueron activos en este ensayo.

60 Ejemplo 14

Inhibición de contracciones inducidas por volumen en ratas

65 Se determinó la actividad inhibitoria de los receptores muscarínicos de compuestos de esta invención *in vivo* en ratas utilizando una modificación del método descrito en Proceedings of the 26th Annual Meeting of the International Continence Society de Hedge, S. S. y colaboradores, 1996, (del 27 al 30 de agosto), Resumen 126.

ES 2 297 029 T3

Se anestesiaron ratas hembra Sprague-Dawley con uretano y se las instrumentó para una administración intravenosa de fármacos y, en algunos casos, para una medición de presión arterial, ritmo cardíaco y presión intra-vejiga. Se determinó el efecto de los compuestos de la prueba en contracciones de la vejiga inducidas por volumen en grupos separados de animales. Se indujeron contracciones reflejas de vejiga inducidas por volumen cargando la vejiga con solución salina. Se administraron los compuestos de prueba en forma intravenosa de una manera acumulativa a intervalos de 10 minutos. Se administró atropina (0,3 mg/kg, iv) al final del estudio como control positivo.

Los compuestos de la invención fueron activos en este ensayo.

Ejemplo 15

Actividad anti-muscarínica en perros anestesiados

Se determinó la actividad inhibitoria de receptores muscarínicos de compuestos de esta invención *in vivo* en perros utilizando una modificación del método descrito en J. Urol. De Negreen, D. T. y colaboradores, 1996, 155 (Suplemento 5), 1156.

Se hizo ayunar a beagles hembra (Marshall Farms, North Rose, NY) durante 18 horas antes del experimento; se les dejó agua *ad libitum*. El día del experimento, se anestesiaron los perros y se los mantuvo con pentobarbital (36 mg/kg, iv inicialmente, luego, 5-10 mg/kg, iv para el mantenimiento). También se administraron fluidos intravenosos al perro para el resto del experimento. Se ventilaron artificialmente los perros, a través de un tubo endotraqueal, con un respirador Harvard (modelo 613). Se canularon ambas venas femorales y una arteria femoral para la administración del fármaco y la medición de presión sanguínea, respectivamente. Se midió la presión sanguínea con un transductor Gould (modelo P23XL) y se registró en un aparato registrador Gould (modelo 3400). Se practicó una incisión sublingual para exponer el ducto mandibular izquierdo, que luego fue canulado para la recolección de saliva en viales previamente pesados. Se expuso la glándula salival izquierda a través de una incisión submandibular. Se aisló el nervio cuerda-lingual y se colocó un electrodo bipolar en el mismo para estimularlo. Se obtuvieron respuestas de prueba a la estimulación del nervio corda-lingual para confirmar una apropiada colocación del electrodo.

Una vez finalizada la cirugía, se infundió fisostigmina (180 mg/kg/h, iv) (un inhibidor de colinesterasa) para el resto del experimento. Después de un período de estabilización de una hora, se produjeron dos estimulaciones en el nervio corda-lingual de 12 Hz, 10 V, con una duración de 0,5 ms (Grass S48). Se estimuló el nervio corda-lingual durante 20 segundos y 2 minutos, respectivamente, con un mínimo de intervalo de 10 minutos entre cada grupo de estimulaciones. Una vez obtenidas dos respuestas de control compatibles, se dosificó el vehículo o el compuesto de referencia de una forma acumulativa, 3 minutos antes de cada estimulación del nervio corda-lingual. Los experimentos donde no pudieron obtenerse respuestas compatibles de salivación, no fueron incluidos en el análisis. Se dio atropina (1,0 mg/kg, iv) como control positivo al finalizar el estudio.

Se calculó la presión arterial media como presión arterial diastólica + presión arterial sistólica - presión arterial diastólica)/3. El ritmo cardíaco derivó del pulso de presión. Se recolectó saliva en viales previamente pesados y se los pesó después de cada recolección para determinar el volumen de saliva secretada. Se expresó la inhibición de las respuestas de glándulas salivales como un porcentaje del efecto de atropina (1 mg/kg, iv).

Valoración de ED₅₀

Para un porcentaje de salivación de inhibición máxima, se calculó una valoración de parámetros utilizando un modelo mixto no lineal. El método fue implementado utilizando PROCNLIN inicialmente y PROC MIXED iterativamente. Este procedimiento asumió el siguiente modelo sigmoideo de dosis-respuesta:

$$\text{Respuesta} = \text{Min} + \frac{\text{Max} - \text{Min}}{1 + 10^{\frac{-(x - \mu)}{\sigma}}}$$

donde la Respuesta = porcentaje de contracción de vejiga de inhibición máxima en pico, $x = \log_{10}$ de dosis del tratamiento y los 4 parámetros eran: \log_{10} de ED₅₀ (μ), respuesta máxima y mínima (Máx y Min), y curvatura (σ). El mínimo fue asumido en 0%. Este método asumió una simetría de compuesto para la estructura de covariancia. Se trató de un procedimiento de ajuste de curva iterativo que respondió a la dependencia entre múltiples mediciones del mismo animal, y estimó los parámetros deseados y sus límites de confianza ajustando sus cálculos de error para responder dentro de una correlación del sujeto.

Comparaciones con la línea de base

Para comparar cada dosis con un control de línea de base para cada variable, se llevó a cabo un ANOVA de dos vías con efectos principales del sujeto y un tratamiento, seguido de una prueba t par en cada nivel de dosis. Si el efecto

ES 2 297 029 T3

general del tratamiento no era significativo (valor $p > 0,05$) en ANOVA, se utilizó un ajuste de Bonferroni para valores p para el valor p de la prueba t par en cada dosis.

Los compuestos de esta invención fueron activos en este ensayo.

5

Ejemplo 16

Actividad anti-muscarínica in vivo en ensayos de bronco-constricción

10

Se evaluó una actividad antagonista en comparación con bradicardia y bronco-constricción inducida por metacolina en el modelo de ratas anestesiadas después de un procedimiento similar al descrito en J. Pharm. Exp. Ther. de Hirose y colaboradores, 2001, volumen 297, 790-797. Los compuestos fueron suministrados en forma intravenosa, oral o por instalación intratraqueal antes de confrontar con metacolina intravenosa. Se utilizaron la resistencia pulmonar y la adaptabilidad dinámica como índices de bronco-constricción.

15

20

25

30

35

40

45

50

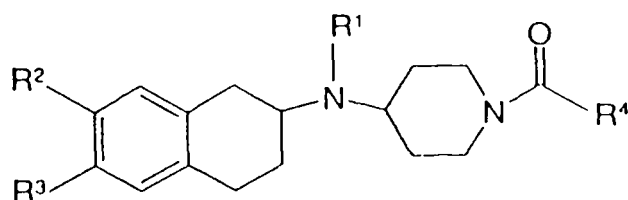
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general:



caracterizados porque:

R¹ es alquilo (C₁₋₆);

R² es halógeno o -OR';

R³ es hidrógeno o -OR';

R' es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) o -SO₂R'';

R'' es alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), arilo o heteroarilo,

donde dichos grupos arilo o heteroarilo son opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado entre alquilo (C₁₋₆), halógenos, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆) y alquilsulfonilamino (C₁₋₆);

R⁴ es alquilo (C₁₋₆), arilo, heterociclilo o hetero-arilo,

donde dichos grupos arilo, heterociclilo o heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo,

o -NR⁵R⁶; y

R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo o heterociclilo; donde dichos grupos arilo o heterociclilo son opcionalmente sustituidos por alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, alcoxi (C₁₋₆) o alquilsulfonilo (C₁₋₆); y

“arilo” el radical carbocíclico aromático monovalente constituido por un anillo individual, uno o más anillos fusionados en donde por lo menos un anillo es de naturaleza aromática,

o isómeros individuales, una mezcla racémicas o no racémicas de isómeros, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R² es -OR' y R' es alquilo (C₁₋₆).

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizados** porque R² es -OR' y R' es metilo.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R² es -OR', R' es -SO₂R'' y R'' es alquilo (C₁₋₆), halogenoalquilo (C₁₋₆), arilo o heteroarilo, donde dichos grupos arilo o heteroarilo son insustituidos o sustituidos por un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), y alquilsulfonilamino (C₁₋₆).

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizados** porque R'' es arilo insustituido o arilo sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆) o ciano.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizados** porque R'' es heteroarilo insustituido o heteroarilo sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆)m o ciano.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R² es halógeno.

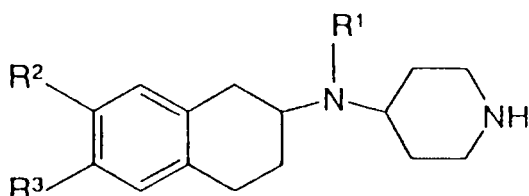
ES 2 297 029 T3

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R³ es hidrógeno.
9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, **caracterizados** porque R³ es -OR' y R' es alquilo (C₁₋₆).
10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R⁴ es alquilo (C₁₋₆).
11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R⁴ es arilo insustituido o arilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo.
12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizados** porque arilo es fenilo.
13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R⁴ es heterociclilo insustituido o heterociclilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo.
14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizados** porque el heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o diazepanilo.
15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizados** porque el grupo heterociclilo es insustituido o sustituido por uno o dos grupos alquilo (C₁₋₆) o alquilcarbonilo (C₁₋₆).
16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R⁴ es heteroarilo insustituido o heteroarilo sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), ciano, amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆), nitro, alquilsulfonilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), urea, alquilcarbonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), alcocarbonilo (C₁₋₆), heterociclilo y heteroarilo.
17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizados** porque el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo y pirazolilo.
18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizados** porque el grupo heterociclilo es insustituido o sustituido por uno o dos grupo alquilo (C₁₋₆).
19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R⁴ es -NR⁵R⁶, y R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo o heterociclilo, donde dichos grupos arilo o heterociclilo son insustituídos o sustituidos por alquilo (C₁₋₆), halógeno, halogenoalquilo (C₁₋₆), ciano, alcoxi (C₁₋₆), o alquilsulfonilo (C₁₋₆).
20. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizados** porque R⁵ es alquilo (C₁₋₆) y R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆).
21. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizados** porque R¹ es propilo.
22. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan entre el grupo que consiste en:
- {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperazin-1-il-metanona;
- {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;
- {4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona;
- {4-[(R)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona;
- 1-{4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-etanona;
- {4-[(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperazin-1-il-metanona;
- {4-[(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, y
- {4-[(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-amino]-piperidin-1-il}-piperidin-4-il-metanona.

23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con un portador aceptable.

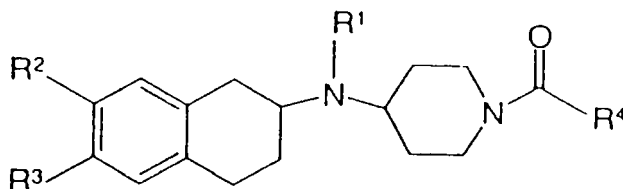
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizada** porque el compuesto es adecuado para una administración a un sujeto con un estado de enfermedad que está asociado con trastornos en músculos lisos que comprende enfermedades del tracto genitourinario o gastrointestinal, o de estados respiratorios.

25. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general:



d

donde R¹, R² y R³ son los descritos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula general R⁴C(O)L, donde L es un grupo de partida y R⁴ es el descrito en la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula general:



I

donde R¹, R², R³ y R⁴ son los descritos en la reivindicación 1.

26. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y prevención de enfermedades.

27. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos para tratar un sujeto con un estado de enfermedad que está asociado con trastornos en músculos lisos que comprende enfermedades del tracto genitourinario o gastrointestinal, o de estados respiratorios.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27 **caracterizado** porque el estado de enfermedad comprende enfermedades del tracto genitourinario.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, **caracterizado** porque el estado de enfermedad comprende vejiga hiperactiva, hiperactividad del músculo detrusor, urgencia, frecuencia, capacidad reducida de la vejiga, episodios de incontinencia, cambios en la capacidad de la vejiga, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, obstrucción de salida, insuficiencia de salida, hipersensibilidad pélvica, condiciones idiopáticas o inestabilidad del detrusor.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, **caracterizado** porque el estado de enfermedad comprende estados respiratorios.