



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 975**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/34** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61K 31/453** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01985584 .0**

96 Fecha de presentación : **17.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1343760**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

54

Título: **Antagonistas muscarínicos.**

30

Prioridad: **22.12.2000 US 257853 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.12.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.12.2009**

73

Titular/es: **Schering Corporation**  
**Patent Department - K-6-1 1990**  
**2000 Galloping Hill Road**  
**Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**

72

Inventor/es: **McKittrick, Brian, A.;**  
**Guo, Guihua;**  
**Zhu, Zhaoning y**  
**Ye, Yuanzan**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 329 975 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).

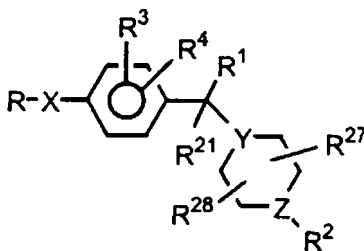
## DESCRIPCIÓN

Antagonistas muscarínicos.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de amida de piperidinas 1,4-di-sustituidas útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y al uso de dichos compuestos en combinación con inhibidores de acetilcolinesterasa.

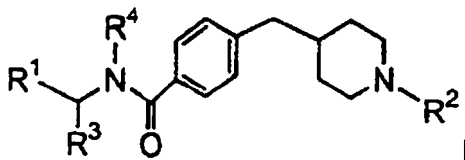
10 Los antagonistas muscarínicos derivados de piperidina útiles en el tratamiento de los trastornos cognitivos como ser la enfermedad de Alzheimer se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.037.352. En particular, la Patente de Estados Unidos N° 6.037.352 describe compuestos de la fórmula genérica



25 en la cual, *inter alia*, Y es CH; Z es N; X es -NHCO-; R es bencilo sustituido; R<sup>1</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno H; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> son hidrógeno; y R<sup>2</sup> es cicloalquilo. Compuestos similares en donde el anillo de benceno es reemplazado por un anillo de piridinilo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.066.636. Los compuestos de la presente invención representan una invención de selección con respecto a las Patentes de los Estados Unidos 6.037.352 y 6.066.636.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula estructural I



40 o su sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde

R<sup>1</sup> es R<sup>5</sup>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), R<sup>5</sup>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>5</sup>-arilo, R<sup>5</sup>-aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o R<sup>5</sup>-heteroarilo;

45 R<sup>2</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>6</sup>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), R<sup>6</sup>-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>6</sup>-heterocicloalquilo, R<sup>6</sup>-cicloalquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) puentado, o R<sup>6</sup>-heterocicloalquilo puentado;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -CH<sub>2</sub>OH;

50 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> es 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONHR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y -NHC(O)R<sup>4</sup>; y

55 R<sup>6</sup> es 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, alquilendioxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

60 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en un portador farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a un método para el uso de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en el tratamiento de una enfermedad cognitiva o enfermedad neurodegenerativa que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición de esta invención a un mamífero que necesita de ese tipo de tratamiento.

65 En aun otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad cognitiva o enfermedad neurodegenerativa que comprende administrar a un mamífero que necesita de ese tipo de tratamiento una cantidad efectiva de una combinación de un compuesto de fórmula I y un inhibidor de acetilcolinesterasa.

En un aspecto final, la invención se refiere a un kit para tratar una enfermedad cognitiva o enfermedad neurodegenerativa que comprende en envases separados en un solo paquete, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, en un envase un compuesto de fórmula I en un portador farmacéuticamente aceptable y en un segundo envase, un inhibidor de acetilcolinesterasa en un portador farmacéuticamente aceptable, siendo las cantidades combinadas una cantidad efectiva.

### Descripción detallada

Refiriéndonos a la fórmula I, que aparece en lo que antecede, un grupo de compuestos preferidos es aquel en el cual  $R^1$  es  $R^5$ -fenilo o  $R^5$ -ciclohexilo.  $R^5$  es preferentemente H, halógeno o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , más preferentemente H, F o  $-CH_3$ .

Otro grupo de compuestos preferidos es aquel en el cual  $R^2$  es  $R^6$ -cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , especialmente  $R^6$ -cicloalquilo  $C_5$ - $C_7$ .  $R^6$  es preferentemente H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ .

$R^3$  es preferentemente  $-CH_3$ , y  $R^4$  es preferentemente H.

En comparación con los compuestos específicamente descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.037.352 o en la Patente de Estados Unidos N° 6.066.636, ninguna de las cuales contiene la porción  $R^3$ , los compuestos de la presente invención muestran una mayor selectividad para m2.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada, que tiene el número designado de átomos de carbono. Si el número de átomos de carbono no está especificado, por ejemplo, si se utiliza el término alquilo inferior, quiere decir las longitudes de cadena de 1 a 6 carbonos.

"Cicloalquilo" representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilo puenteado se refiere a anillos de cicloalquilo en donde dos miembros del anillo no adyacentes están unidos mediante una cadena de alquilo  $C_1$ - $C_2$ .

El término "heterocicloalquilo" se refiere a anillos saturados de 4 a 7 miembros que comprenden de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-NR^7-$ , en donde  $R^7$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ , y en donde los miembros del anillo remanentes son carbono. Donde un anillo heterocíclico comprende más de un heteroátomo, no se forma ningún anillo donde hay átomos de oxígeno adyacentes, átomos de azufre adyacentes, o tres heteroátomos consecutivos. Ejemplos de anillos heterocíclicos son tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. Heterocicloalquilo puenteado se refiere a anillos de heterocicloalquilo en donde dos miembros del anillo de carbono no adyacentes están unidos mediante una cadena alquilo  $C_1$ - $C_2$ .

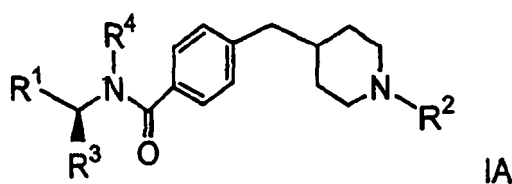
Halógeno representa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Arilo representa fenilo o naftilo.

Heteroarilo significa un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-N=$ , siempre que los anillos no incluyan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazolilo. Todos los isómeros posicionales son contemplados, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

Cuando una variable aparece más de una vez en la fórmula estructural, por ejemplo  $R^5$ , la identidad de cada variable que aparece más de una vez puede ser independientemente seleccionada de la definición para esa variable.

Los compuestos de la invención tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, es decir, el carbono al cual  $R^3$  está unido. Todos los isómeros, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros e isómeros rotacionales están contemplados como siendo parte de esta invención. La invención incluye a los isómeros d y l tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas. Los isómeros pueden ser preparados utilizando técnicas convencionales, ya sea haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o separando los isómeros de un compuesto de fórmula I. La estereoquímica preferida de los compuestos de la invención se muestra en la fórmula IA:



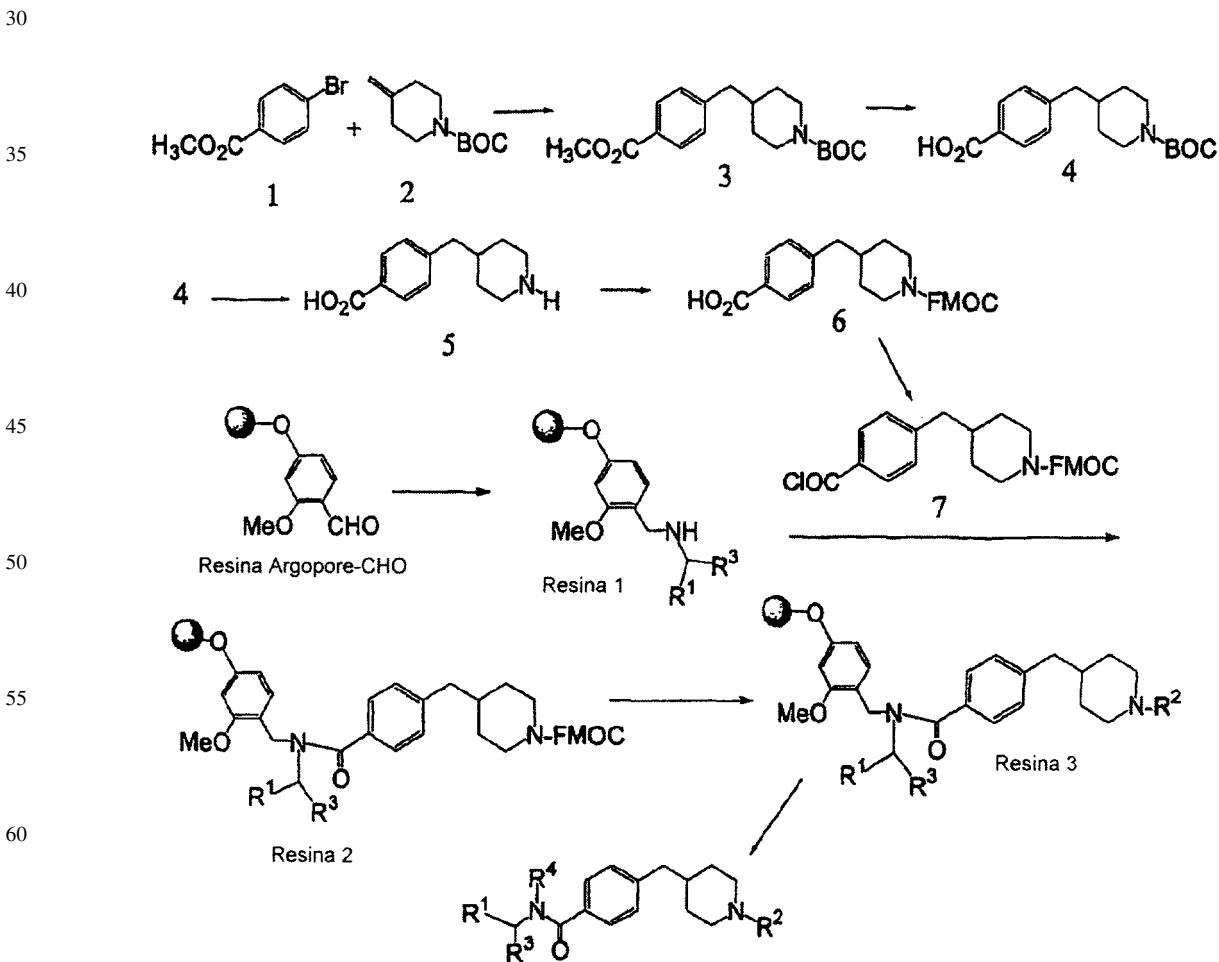
Los compuestos de fórmula I pueden existir en las formas no solvatadas como así también en las solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como ser agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Un compuesto de fórmula I puede formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales son preparadas poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada como ser hidróxido de sodio acuoso diluido, carbonato de potasio, amoniaco o bicarbonato de sodio. Las formas de base libre se diferencian de sus respectivas formas de sales de algún modo en ciertas propiedades físicas, como ser en la solubilidad en disolventes polares, aunque las sales son de otro modo equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los propósitos de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos 6.037.352, incorporada a la presente como referencia, o mediante síntesis paralela o química combinatoria. El experto en la materia reconocerá que pueden ser aplicables otros procedimientos, y que los procedimientos pueden ser adecuadamente modificados para preparar otros compuestos dentro del alcance de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I según lo definido anteriormente son preparados utilizando un procedimiento sintético de fase sólida según lo mostrado en el siguiente Esquema 1, en donde Me es metilo y FMOC es 9-fluorenilmetoxicarboxilato.

Esquema 1



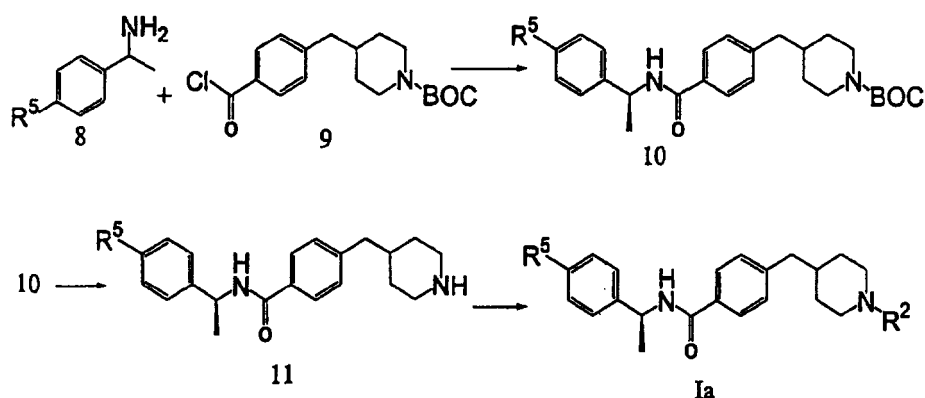
## ES 2 329 975 T3

La síntesis en el Esquema 1 puede lograrse mediante la reacción de 9-BBN con una olefina como ser 2 seguido por el acoplamiento de Suzuki con un haluro de arilo como ser 1 para dar los compuestos 3. La hidrólisis del éster 3 y la subsiguiente remoción del N-Boc proporciona el intermediario de aminoácido 5 el cual está protegido mediante tratamiento con FmocOSU. Luego, este producto es convertido en el cloruro ácido 6 luego de tratamiento con los reactivos como ser POCl<sub>3</sub> o cloruro de oxalilo.

La amina (R<sup>1</sup>CHR<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>) se hace reaccionar con un aldehído unido a una resina como ser la resina Argopore-MB-CHO (Argonaut Corporation, San Carlos, CA) mediante alquilación reductiva con triacetoxiborohidruro de sodio. La subsiguiente acilación de la amina unida a la resina (resina 1) con ácidos activados como ser los cloruros ácidos 7, da la resina 2. La desprotección del grupo N-Fmoc, seguido por la alquilación reductiva con aldehídos o cetonas, o mediante reacción con un aldehído seguido por tratamiento con un reactivo de Grignard, o mediante reacción con el mesilato o el haluro de alquilo apropiado, provee un intermediario unido a la resina el cual, con tratamiento con TFA, produce los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I también son preparados mediante química sintética convencional. Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia, en la cual R<sup>1</sup> es R<sup>5</sup>-fenilo, R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub>, y R<sup>4</sup> es hidrógeno son preparados como se muestra en el Esquema 2:

Esquema 2



La reacción de aminas como ser 8 con ácidos carboxílicos activados como ser el cloruro ácido 9 en presencia de una base como ser piridina o trietilamina produce amidas del tipo 10. El tratamiento de éstas con un ácido como ser TFA o HCl da los compuestos 11. El nitrógeno de piperidina de los compuestos 11 es derivado para dar los compuestos del tipo Ia mediante alquilación reductiva con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor como ser triacetoxiborohidruro de sodio, o alternativamente mediante reacción con un aldehído seguido por tratamiento con un reactivo de Grignard. Aun otro método involucra la reacción de la amina 11 con el mesilato o el haluro de alquilo apropiado en presencia de base.

Los materiales de partida de fórmula 7, 8 y 9 son conocidos en la técnica, o se preparan mediante un método bien conocido en la técnica, como son las cetonas y los aldehídos utilizados para introducir R<sup>2</sup> mediante alquilación reductiva o alquilación con haluro de alquilo o tosilatos.

La reacción antes mencionada puede ser seguida, si es necesario o deseado, por uno o más de los siguientes pasos; (a) eliminar cualquier grupo protector del compuesto así producido; (b) convertir el compuesto así producido a una sal, éster y/o solvato farmacéuticamente aceptable; (c) convertir un compuesto de acuerdo con fórmula I así producido en otro compuesto de acuerdo con la fórmula I, y (d) aislar un compuesto de fórmula I, incluyendo separar los estereoisómeros de fórmula I.

En base a la secuencia de reacción que antecede, los expertos en la técnica podrán seleccionar los materiales de partida necesarios para producir cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad antagonista muscarínica m2 selectiva, que ha sido correlacionada con la actividad farmacéutica para tratar trastornos cognitivos y/o los síntomas de los mismos. Ejemplos de trastornos cognitivos son la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil, dando como resultado el tratamiento una mejora de la memoria y del aprendizaje.

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica en los procedimientos de ensayo designados para indicar actividad antagonista muscarínica m1 y m2. Lo que sigue son descripciones de los procedimientos de ensayo.

*Actividad de unión muscarínica*

El compuesto de interés es ensayado para determinar su capacidad de inhibir la unión a los subtipos de receptores muscarínicos m1, m2, m3, m4 y m5 humanos clonados. Las fuentes de receptores en estos estudios fueron membranas de líneas de células de CHO establemente transfectadas las cuales expresaban cada uno de los subtipos de receptores. Después del crecimiento, las células fueron peletizadas y posteriormente homogeneizadas utilizando un tampón de fosfato Na/K de 10 mM frío Polytron en 50 volúmenes, pH 7,4 (Buffer B). El material homogeneizado fue centrifugado a 40.000 x g durante 20 minutos a 4°C. Los sobrenadantes resultantes fueron descartados y los pellets fueron resuspendidos en Buffer B a una concentración final de 20 mg de tejido húmedo/ml. Estas membranas fueron almacenadas a -80°C hasta ser utilizadas en los ensayos de unión descritos más adelante.

La unión a los receptores muscarínicos humanos clonados se realizó utilizando bencilato de <sup>3</sup>H-quinuclidinilo (QNB) (Watson y otros, 1986). Brevemente, las membranas (aproximadamente 8, 20 y 14 µg de ensayo de proteína para las membranas que contenían m1, m2 y m4, respectivamente) se incubaron con <sup>3</sup>H-QNB (concentración final de 100-200 pM) y concentraciones en aumento de fármaco sin rotular en un volumen final de 2 ml a 25°C durante 90 minutos. Se ensayó la unión no específica en presencia de 1 µM de atropina. Se terminaron las incubaciones mediante filtración al vacío sobre filtros de fibra de vidrio GF/B utilizando un aparato de filtración Skatron y los filtros se lavaron con tampón de fosfato de Na/K de 10 mM frío, pH 7,4. Se agregó cóctel de centelleo a los filtros y los frascos fueron incubados durante la noche. El radioligando unido fue cuantificado en un contador de centelleo líquido (50% de eficiencia). Los datos resultantes fueron analizados para determinar los valores de IC<sub>50</sub> (es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir la unión en un 50%) utilizando el programa de computación EBDA (McPherson, 1985). Luego, se determinaron los valores de afinidad (K<sub>i</sub>) utilizando la siguiente fórmula (Cheng y Prusoff, 1973);

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{\text{concentración de radioligando}}{\text{afinidad (K}_D\text{) de radioligando}}}$$

Por ende, un valor inferior de K<sub>i</sub> indica mayor afinidad de unión.

Para determinar el grado de selectividad de un compuesto para unión del receptor m2, el valor K<sub>i</sub> para los receptores m1 se dividió por el valor K<sub>i</sub> para los receptores m2. Una relación superior indica una mayor selectividad para unión del receptor muscarínico m2.

*Metodología de microdiálisis*

Se utilizó el siguiente procedimiento para mostrar que un compuesto funciona como un antagonista de m2.

*Cirugía:* Para estos estudios, se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley (250- 350 g) con pentobarbital sódico (54 mg/kg, ip) y se colocaron en un aparato esterotáxico Kopf. El cráneo fue expuesto y perforado hasta la duramadre en un punto anterior 0,2 mm y 3,0 mm lateral a la bregma. En estas coordenadas, se colocó una cánula guía en el borde exterior de la duramadre a través de la abertura perforada, se bajó perpendicularmente hasta una profundidad de 2,5 mm, y se aseguró permanentemente con cemento dental a tornillos del hueso. Después de la cirugía, las ratas fueron administradas ampicilina (40 mg/kg, ip) y encerradas individualmente en jaulas modificadas. Se permitió un período de recuperación de aproximadamente 3 a 7 días antes de llevar a cabo el procedimiento de microdiálisis.

*Microdiálisis:* Todo el equipo y la instrumentación utilizada para llevar a cabo la microdiálisis *in vivo* se obtuvieron de Bioanalytical Systems, Inc. (BAS). El procedimiento de microdiálisis involucró la inserción a través de la cánula guía de una sonda que se puede hacer penetrar del tipo aguja, delgada (CMA/12,3 mm x 0,5 mm) hasta una profundidad de 3 mm en el estriado más allá del final de la guía. La sonda se conectó de antemano con tubería a una bomba de microinyección (CMA/ 100). Las ratas fueron agarradas del cuello, atadas y luego de la inserción de la sonda, se colocaron en un recipiente de plexiglass, grande y transparente con material de mullido de paja y acceso a alimento y agua. La sonda se hizo penetrar a 2 µl/min con tampón de Ringer (NaCl 147 mM; KCl 3,0 mM; CaCl<sub>2</sub> 1,2 mM; MgCl<sub>2</sub> 1,0 mM) que contenía 5,5 mM de glucosa, 0,2 mM L-ascorbato y 1 µM de bromuro de neostigmina a pH 7,4). Para lograr lecturas de línea de base estables, se dejó proceder la microdiálisis durante 90 minutos antes de la recolección de las fracciones. Las fracciones (20 µl) fueron obtenidas a intervalos de 10 minutos durante un período de 3 horas utilizando un recolector refrigerado (CMA/170 o 200). Se recogieron cuatro a cinco fracciones de línea de base, después de lo cual el fármaco o combinación de fármacos a ser ensayados se administró al animal. Luego de la conclusión de la recolección, se le hizo autopsia a cada una de las ratas para determinar la precisión de la colocación de la sonda.

## ES 2 329 975 T3

*Análisis de acetilcolina (ACh):* La concentración de ACh en las muestras recogidas del microdializado se determinó utilizando detección de HPLC/electroquímica. Las muestras fueron auto-inyectadas (Procesador de Muestras Refrigeradas Waters 712) sobre una columna de HPLC analítica polimérica (BAS, MF-6150) y se eluyeron con 50 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 8,5. Para evitar el crecimiento bacteriano, se incluyó reactivo Kathon CG (0,005%) (BAS) en la fase móvil. El material eluido de la columna analítica, que contenía ACh y colina separados, se pasó luego inmediatamente a través de un cartucho de reactor de enzimas inmovilizadas (BAS, MF-6151) acoplado a la salida de la columna. El reactor contenía acetilcolinesterasa y oxidasas de colina covalentemente unidas a una estructura polimérica. La acción de estas enzimas sobre ACh y colina dio como resultado rendimientos estequiométricos de peróxido de hidrógeno, el cual fue electroquímicamente detectado utilizando un detector Waters 460 equipado con un electrodo de platino a un potencial de funcionamiento de 500 mV. La adquisición de datos se llevó a cabo utilizando una computadora Modelo 70 de IBM equipada con un tablero IEEE de microcanales. La integración y cuantificación de picos se llevaron a cabo utilizando software de cromatografía "Maxima" (Waters Corporation). El tiempo de operación total por cada muestra fue de 11 minutos a un índice de flujo de 1 ml/min. Los tiempos de retención para acetilcolina y colina fueron 6,5 y 7,8 minutos, respectivamente. Para monitorear y corregir posibles cambios en la sensibilidad del detector durante la cromatografía, los patrones de ACh fueron incluidos al comienzo, en el medio y al final de cada fila de la muestra.

Los aumentos en los niveles de ACh son consistentes con el antagonismo del receptor m2 presináptico.

### 20 *Estabilidad microsomal*

Una solución de un compuesto de fórmula I a una concentración de sustrato final de 0,5 mg/ml y microsomas de hígado de rata, de mono cynomolgus o humano a concentraciones de P450 finales de 0,18, 0,175 y 0,25 nmol/ml, respectivamente, se incubó en tampón de fosfato de potasio 0,1 M a pH 7,4 en placas de micro-título de 96 pocillos a 37°C durante 3 min en un baño de agua en agitación. Una solución de cofactor que contenía MgCl<sub>2</sub>, Glucosa-6-fosfato, NADPH y deshidrogenasa de Glucosa-6-fosfato se agregó a cada muestra (la mitad del volumen de incubación total/ muestra) y la mezcla de incubación total se incubó durante 0 y 30 min. (Una muestra n = 3 se incubó para cada compuesto). Después de cada punto en el tiempo, se agrega un volumen igual de CH<sub>3</sub>CN. Las muestras se mezclan sometiendo a vórtice y las placas son centrifugadas a 3000 rpm durante 20 min. El sobrenadante es analizado mediante Espectrometría de Masas por Cromatografía de Líquidos (LCMS) para determinar el fármaco progenitor y/o metabolitos utilizando un método analítico apropiado.

Para los compuestos de esta invención, se observaron los siguientes rangos de actividad antagonista muscarínica:

35 m1: 20 a 2000 nM, siendo los compuestos preferidos entre 200-1000 nM

m2: 1 a 500 nM, siendo los compuestos preferidos < 50 nM, más preferentemente < 10 nM.

40 En el ensayo de estabilidad microsomal, el compuesto del Ejemplo 2 dio los siguientes resultados (% remanente después de 30 min.): rata - 79%; mono - 80%; humano - 80%.

En el aspecto de la invención que se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de acetilcolinesterasa, ejemplos de inhibidores de acetilcolinesterasa son donepezil, heptilfisoestigmina, tacrine, rivaestigmina y galantamina.

45 Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos mediante esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas y supositorios. Los polvos y las tabletas pueden estar compuestos por entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos y cápsulas pueden utilizarse como formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, Edición N° 18, (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA.

55 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se puede mencionar el agua o las soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de endulzantes y opacantes para soluciones, suspensiones o emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

60 Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, las cuales pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, como ser un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

65 También se incluyen las preparaciones en forma sólida que tienen el propósito de ser convertidas, prontamente antes del uso, a preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Ese tipo de formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

## ES 2 329 975 T3

Los compuestos de la invención también pueden ser administrables en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este propósito.

5 Preferentemente, el compuesto es administrado oralmente.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación es subdividida en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

10 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, más preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación en particular.

15 La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y de la gravedad de la condición que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación en particular está dentro del conocimiento de la técnica. Por razones de conveniencia, la dosificación diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día según lo requerido.

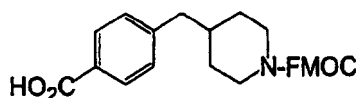
20 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables serán reguladas de acuerdo con el juicio del médico interviniente considerando factores como ser, la edad, condición y porte del paciente como así también la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen de dosificación diaria recomendado típico para la administración oral puede oscilar entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 300 mg/día, preferentemente 1 mg/día y 50 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

30 Cuando un compuesto de fórmula I se utiliza en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos pueden ser co-administrados en forma simultánea o secuencial, o puede administrarse una composición farmacéutica única que comprende un compuesto de fórmula I y un inhibidor de acetilcolinesterasa en un portador farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación se pueden administrar individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación parenteral u oral convencional como ser cápsula, tableta, polvo, gragea, suspensión, solución, supositorio, pulverización nasal, etc. La dosificación del inhibidor de acetilcolinesterasa puede oscilar entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal.

35 La invención descrita en la presente es ejemplificada mediante la siguiente preparación y ejemplos Las rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas pueden ser evidentes para los expertos en la técnica. Los siguientes términos son abreviados: temperatura ambiente (ta); 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN); acetato de etilo (EtOAc); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahydrofurano (THF); dimetilformamida (DMF); N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-oxisuccinimida (FMOC-OSuc); clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); azodicarboxilato de dietilo (DEAD); y dicloroetano (EDC).

### Preparación 1

45



50 Ver el Esquema 1, que aparece en lo que antecede.

55 Se mezcla el material de partida (2) (1 g) con 9-BBN (10,2 ml de una solución de THF 0,5 M), se coloca bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> y se calienta hasta reflujo durante 1 h. A la solución enfriada se agrega 4- bromobenzoato de metilo (1,09 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,84 g), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,21 g), Ph<sub>3</sub>As (0,155 gm), DMF (7 ml) y agua (1,1 ml) y se calienta a 65°C durante 3 h. Se vuelva la mezcla de reacción en agua helada, se extrae en EtOAc y se purifica la capa orgánica mediante cromatografía evaporativa (Hex:EtOAc (90:10) para dar el compuesto (3) (1,1 g). Se disuelve el compuesto (3) (1,1 g) en CH<sub>3</sub>OH (20 ml) y se agrega LiOH (0,2 g) y agua (7,5 ml). Después de calentamiento hasta reflujo durante 1 h, se enfría la mezcla de reacción, se elimina el CH<sub>3</sub>OH bajo vacío y se acidifica la mezcla con HCl. Se recoge el sólido mediante filtración y se seca al vacío para dar el compuesto (4). Se disuelve (4) en HCl 4 M en dioxano (35 ml) y se agita durante 1,5 h. Se agrega éter y se recoge el compuesto (5) (0,67 g) mediante filtración. Se agrega el compuesto (5) (0,66 g) a una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,6 g) en agua (120 ml) y dioxano (40 ml) seguido por adición por goteo a 0°C de una solución preparada a partir de FMOC-OSuc (0,87 g) y dioxano (10 ml). Después de 2 h a ta, se elimina el dioxano bajo vacío y se acidifica la mezcla con HCl. Se recoge el sólido mediante filtración y se seca al vacío para dar el compuesto (6) (0,93 g, LCMS 442.1 [M+H]).

65

## ES 2 329 975 T3

### Preparación 2

Ver el Esquema 1, que aparece en lo que antecede

#### 5 Paso 1

##### *Preparación de resina 1*

10 Se combina la resina Argopore-MB-CHO (Argonaut Technologies, San Carlos, CA 94070) (10 g, 8,1 mmoles) y EDC (45 ml), se agita durante 5 min, luego se agrega 4-fluoro- $\alpha$ -metilbencilamina (5 g). Después de agitación durante 15 min, se agrega  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (7,5 g) y se continua la agitación a ta durante 20 h. Se transfiere la mezcla de la reacción a un frasco de 250 ml y se agrega cuidadosamente  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 ml). Después de cesar la evolución del gas, de decanta el disolvente y se lava secuencialmente la resina con  $\text{NH}_4\text{OH}$  2N en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 ml),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (100 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 100 ml). Se recoge la resina mediante filtración y se seca en un horno al vacío a 15 40°C.

#### Paso 2

##### *Preparación de la resina 2*

20 Se suspende la resina 1 del paso 1 (2 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y se agrega DIPEA (1,5 ml) y una solución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de cloruro ácido (7) (10 ml, 0,27 M, preparada a partir del ácido correspondiente (6) mediante reacción con cloruro de oxalilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a ta). Se agita a ta durante 24 h, luego se filtra y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF,  $\text{CH}_3\text{OH}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  antes de secado en un horno de vacío a 40°C durante la noche.

25

#### Paso 3

##### *Preparación de la resina 3*

30 Se trata la resina 2 del paso 2 con 20% de piperidina en DMF durante 20 min. Se filtra la mezcla de reacción y se repite este procedimiento 2 veces más, luego se filtra y se lava secuencialmente la resina con THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , luego se re-suspende la resina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seguido por la adición de ciclohexanona (20 eq.) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5 eq.). Se agita a ta durante 48 h, luego se filtra y lava secuencialmente con  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proveer la resina 3.

35

### Ejemplo 1

#### *Procedimiento General*

40

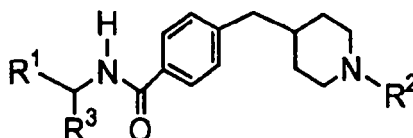
Se trata la resina 3 de la Preparación 2, paso 3 con TFA al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 1 h. Se filtra y se repite este procedimiento. Se combinan las capas orgánicas y se concentran para dar un compuesto de fórmula I.

45 Utilizando este procedimiento con las aminas  $\text{R}^1\text{-CH}(\text{R}^3)\text{-NHR}^4$  apropiadas y aldehídos, cetonas, haluros de alquilo o tosilatos de alquilo que contienen  $\text{R}_2$ , se preparan los compuestos mostrados en la Tabla 1. Los compuestos de la Tabla 1 fueron caracterizados mediante Cromatografía de Líquidos- Espectrometría de Masas utilizando un instrumento Sciex 100. El índice de flujo era 1 ml/min. Utilizando una columna C18 (3,3 cm x 4,6 mm id, 3 micron de Supelco) y un gradiente de 5% a 95% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en agua (que contenía 0,05% de TFA) durante 10 min. Los tiempos de retención (Rt) y la masa observada (la cual corresponde a M+H) se muestran en la Tabla 1.

50

Los compuestos preparados tienen la fórmula

55



60

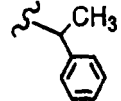
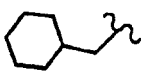
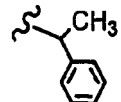
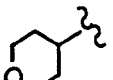
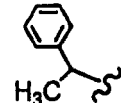
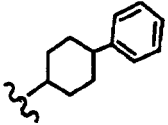
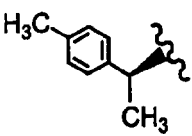
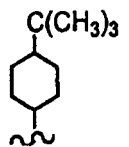
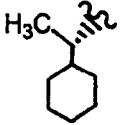
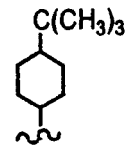
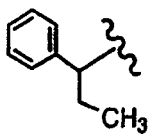
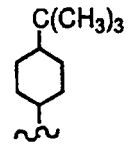
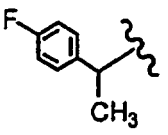
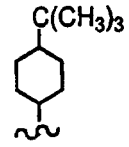
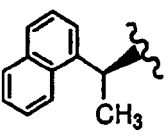
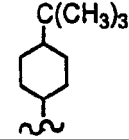
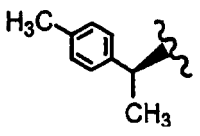
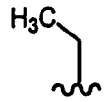
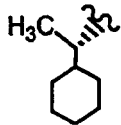
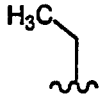
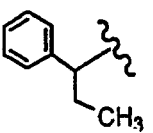
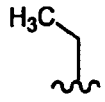
65

ES 2 329 975 T3

en la cual  $-\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^3)$  y  $\text{R}^2$  son como se definen en la siguiente Tabla 1:

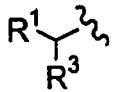
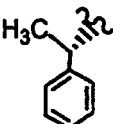
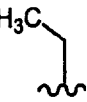
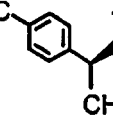

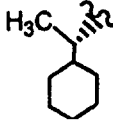

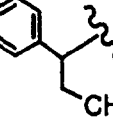

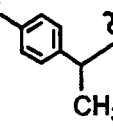

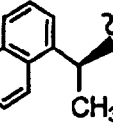

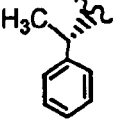

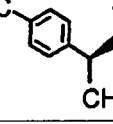
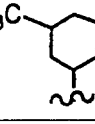
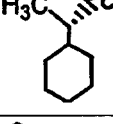
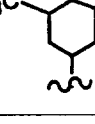
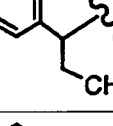
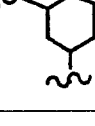
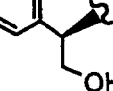

Ej.	$\text{R}^1$ $\text{R}^3$	$\text{R}^2$	LCMS $\text{R}_t$	Masa Obs.
1-1			5,91	407,1
1-2			4,26	420,1
1-3			5,51	405,1
1-4			5,71	419,1
1-5			5,61	393,1
1-6			5,01	365,1
1-7			5,11	379,1
1-8			5,91	473,1
1-9			5,41	393,1

ES 2 329 975 T3

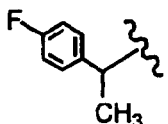
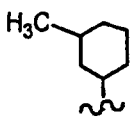
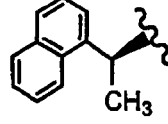
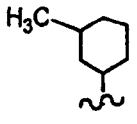
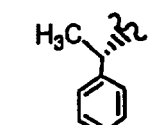
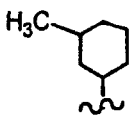
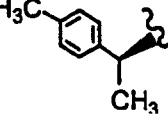
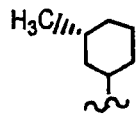
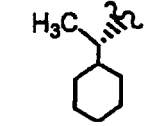
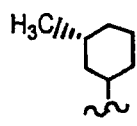
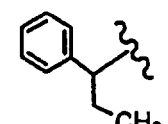
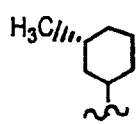
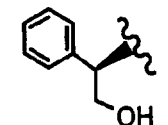
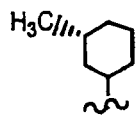
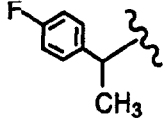
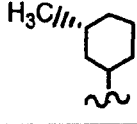
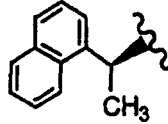
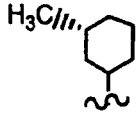
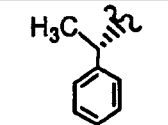
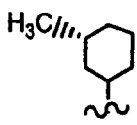
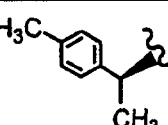
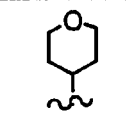
Ej.	$\begin{matrix} R^1 \\   \\ R^2-CH \\   \\ R^3 \end{matrix}$	R <sup>2</sup>	LCMS R <sub>t</sub>	Masa Obs.
5 1-10			5,86	419,1
10 1-11			4,76	407,1
15 1-12			6,41	481,1
20 1-13			5,31	475,1
25 1-14			5,86	467,1
30 1-15			5,36	475,1
35 1-16			5,26	479,1
40 1-17			5,71	511,1
45 1-18			3,76	365,1
50 1-19			3,76	357,1
55 1-20			3,71	365,1

65

ES 2 329 975 T3

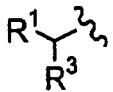
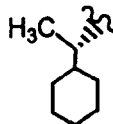
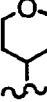
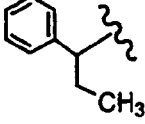
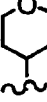
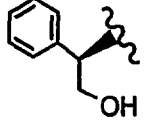
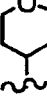
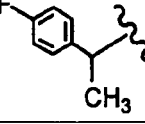
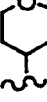
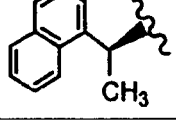
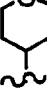
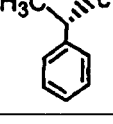

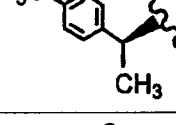

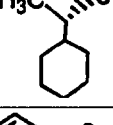

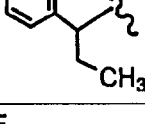

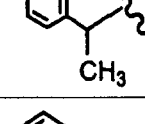

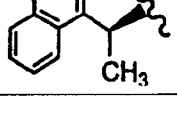

Ej.		R <sup>2</sup>	LCMS R <sub>t</sub>	Masa Obs.
1-21			4,11	377,1
1-22			2,5	420,1
1-23			2,65	412,1
1-24			2,45	420,1
1-25			2,4	424,1
1-26			2,75	456,1
1-27			2,3	406,1
1-28			4,56	433,1
1-29			5,01	425,1
1-30			4,46	433,1
1-31			5,16	531,1

ES 2 329 975 T3

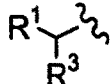
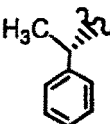

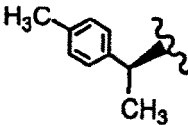

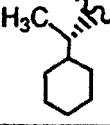

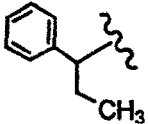

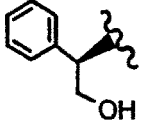

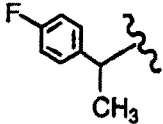

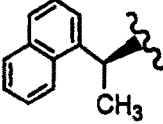

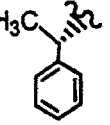

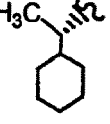

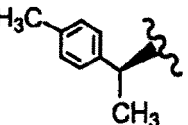
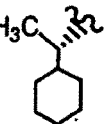
Ej.	$R^1$ $R^3$	$R^2$	LCMS $R_t$	Masa Obs.
5 1-32			4,31	437,1
10 1-33			4,96	469,1
15 1-34			4,21	419,1
20 1-35			4,61	433,1
25 1-36			5,01	425,1
30 1-37			4,56	433,1
35 1-38			3,76	435,1
40 1-39			4,36	437,1
45 1-40			4,86	469,1
50 1-41			4,26	419,1
55 60 1-42			3,56	421,1

65

ES 2 329 975 T3

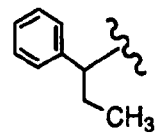
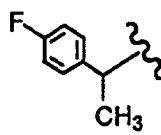
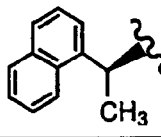
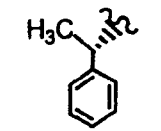
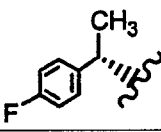
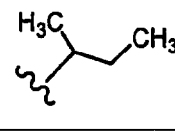
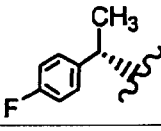
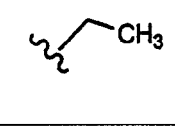
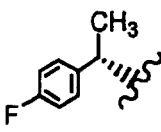
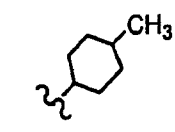
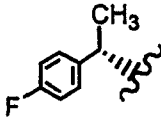
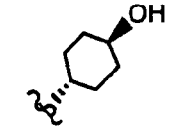
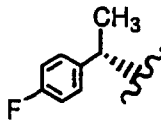
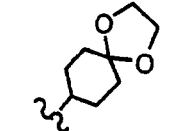
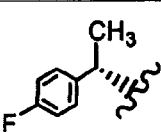
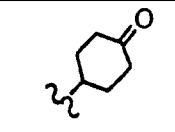
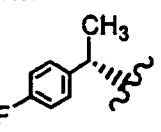
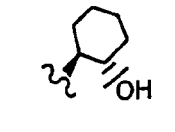
Ej.	$R^1$ 	$R^2$	LCMS $R_t$	Masa Obs.
1-43			3,36	413,1
1-44			3,1	421,1
1-45			4,21	519,1
1-46			2,9	425,1
1-47			4,16	457,1
1-48			2,85	407,1
1-49			4,36	419,1
1-50			4,61	411,1
1-51			4,21	419,1
1-52			3,96	423,1
1-53			4,81	455,1

ES 2 329 975 T3

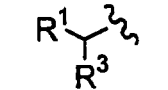
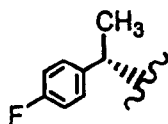
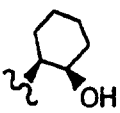
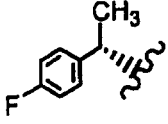

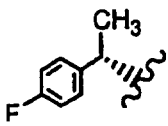
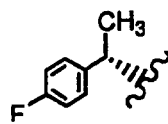
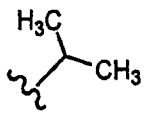
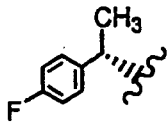
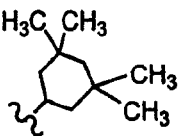
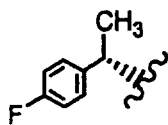

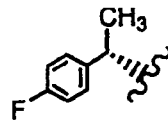
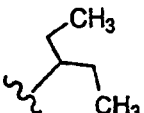
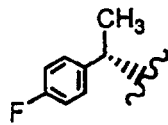
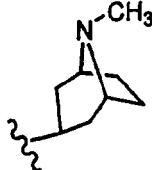
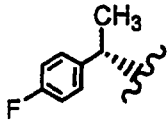
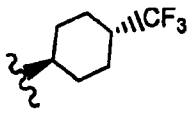
Ej.		R <sup>2</sup>	LCMS R <sub>t</sub>	Masa Obs.
1-54			4,41	405,1
1-55			4,11	405,1
1-56			4,46	397,1
1-57			4,01	405,1
1-58			4,76	503,1
1-59			5,56	409,1
1-60			6,26	441,1
1-61			5,36	391,1
1-62			4,91	426,1
1-63		H	5,21	337,1
1-64		H	5,51	329,1

65

ES 2 329 975 T3

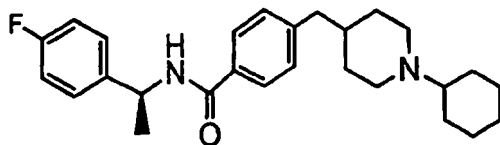
Ej.	$\begin{matrix} R^1 \\   \\ R^2-CH \\   \\ R^3 \end{matrix}$	$R^2$	LCMS $R_t$	Masa Obs.
1-65		H	5,11	337,1
1-66		H	4,86	341,1
1-67		H	5,66	373,1
1-68		H	4,51	323,1
1-69			6,91	451,1
1-70			5,66	369,1
1-71			6,61	437,1
1-72			5,06	439,1
1-73			5,06	482,1
1-74			5,16	437,1
1-75			6,11	439,1

ES 2 329 975 T3

Ej.	$R^1$ 	$R^2$	LCMS $R_t$	Masa Obs.
1-76			5,91	439,1
1-77			5,66	441,1
1-78		H	5,06	437,1
1-79			5,16	383,1
1-80			7,16	479,1
1-81			6,06	449,1
1-82			6,16	411,1
1-83			4,71	464,1
1-84			4,01	491,1

## ES 2 329 975 T3

### Ejemplo 2



#### Paso 1

##### *Alcohol de (R)-p-Fluoro- $\alpha$ -metilbencilo*

A una solución enfriada (0°C) de p-fluoroacetofenona (13,8 g, 0,1 mol) y (S)-3,3-difenil-1-metiltetrahydro-3H-pirroló-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (30 ml de una solución 2M en tolueno) en THF anhidro (400 ml) bajo N<sub>2</sub> se agregó dimetilsulfuro de borano (14 ml, 0,14 mol). La solución se agitó a 0°C durante 30 min, luego se agregó CH<sub>3</sub>OH (50 ml), seguido por lavado con HCl 1 M, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó para dar 13,5 g del alcohol de (R)-p-fluoro- $\alpha$ -metilbencilo.

Datos Anal.: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ 7,35 (d, 2H),  $\delta$ 7,1(t, 2H),  $\delta$ 4,9(c, 1 H),  $\delta$ 1,45 (d, 3H). HPLC: (columna Chiralpak AS, 10% isopropanol en hexano, índice de flujo 1 ml/min) 5,68 min R isómero 98%; 6,10 min, isómero S 2%.

#### Paso 2

##### *(S)-p-Fluoro- $\alpha$ -metilbencilazida*

A una solución enfriada (-15°C) del producto del Paso 1 (23,5 g, 0,168 mol) en tolueno (300 ml) se agregó difenilfosforilazida (55,4 g, 0,395 mol) seguido por DBU (30,4 ml, 0,2 mol). Después de agitar durante la noche, la solución bifásica resultante se volcó en 500 ml de HCl 1 N. LA capa acuosa se extrajo con tolueno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1N y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de remoción del disolvente, se obtuvieron 25 g de producto bruto y se llevó al siguiente paso sin más purificación.

#### Paso 3

##### *(S)-p-Fluoro- $\alpha$ -metilbencilamina*

Una mezcla del producto bruto del Paso 2 (1,2 g, 7,3 mmol), HCl conc. (1 ml en 50 ml de CH<sub>3</sub>OH) y Pd/C (10% p/p) (140 mg) se hidrogenó a 60 psi (408 kPa) durante 4 h. Después de la remoción del disolvente, el residuo se redisolvió en 20 ml de agua y se lavó con éter. Luego, la capa acuosa se basificó hasta pH 11 y se extrajo con éter. La solución etérea se secó y el disolvente se evaporó para dar 1,1 gramo de (S)-p-Fluoro- $\alpha$ -metilbencilamina.

Datos Anal.: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ 7,3 (dd 2H),  $\delta$ 7,05 (t, 2H),  $\delta$ 4,8 (c, 1 H),  $\delta$ 1,5 (d, 3H). HPLC: (columna Chiralpak CR(+), ácido perclórico en agua pH 1,5, índice de flujo 1 ml/min) 31,8 min isómero S 97,5%; 43,2 min, isómero R 2,5%.

#### Paso 4

##### *N-[1-(S)-p-fluorofenil]-4-(4'-piperidinilmetil)benzamida*

A una solución del producto del Paso 3 (4,8 g, 34,5 mmol), ácido 4-(N-Boc-piperidinilmetil)-benzoico (10 g, 31,3 mmol) y DMAP (0,38 g, 3,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregó clorhidrato de EDCI (6,1 g, 34,4 mmol) y la solución final se agitó durante 2 h antes de ser apagada con HCl 0,5 N. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. Después de la remoción del disolvente, el residuo se disolvió en TFA (10 ml) durante 30 min. Después de la eliminación del ácido, el residuo se cromatógrafió para dar 10,2 gramos del producto deseado.

Datos Anal.: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ 7,76 (d, 2H),  $\delta$ 7,40 (dd, 2H),  $\delta$ 7,25 (dd, 2 H),  $\delta$ 7,05 (t, 2H),  $\delta$ 5,2 (c, 1H),  $\delta$ 2,95 (m, 2H),  $\delta$ 2,59 (m, 2H),  $\delta$ 2,5 (m, 2H),  $\delta$ 1,65 (m, 1H),  $\delta$ 1,6 (m, 2H),  $\delta$ 1,55 (d, 3H),  $\delta$ 1,95 (m, 2H).

#### Paso 5

A una solución del producto del Paso 4 (7,5 gramos, 22 mmol) en DCE (250 ml) se agregó ciclohexanona (3,24 g, 33 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (7,01 g, 33 mmol). Después de agitar la mezcla final durante la noche, se volcó en HCl 1N y la solución se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH hasta pH 11 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó, el disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió para dar 8,5 g del compuesto del título.

## ES 2 329 975 T3

Datos Anal.:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7,668 (d, 2H),  $\delta$ 7,354 (c, 2H),  $\delta$ 7,186 (d, 2H),  $\delta$ 7,028 (t, 2H),  $\delta$ 5,309 (m, 1H),  $\delta$ 2,858 (d, 2H),  $\delta$ 2,565 (d, 2H),  $\delta$ 2,231 (m, 1H),  $\delta$ 2,105 (td, 2H),  $\delta$ 1,86-1,75 (m, 4H),  $\delta$ 1,614 (m, 2H),  $\delta$ 1,58 (d, 3H),  $\delta$ 1,56-1,42 (m, 3H),  $\delta$ 1,32-1,02 (m, 6H).

5  $[\alpha]_{\text{D}/20}$  19,8 en MeOH.

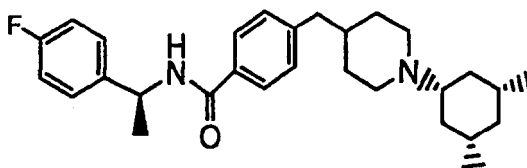
$\text{C}^{13}$  ( $\text{CDC}^{13}$ )  $\delta$  167,4, 164,2, 161,7, 145,9, 140,0, 132,9, 130,3, 128,9, 128,8, 127,8, 116,6, 116,4, 65,1, 50,4, 49,7, 44,4, 39,5, 33,9, 30,1, 27,6, 27,4, 23,1

10 ES-LCMS, 6,36 min, área de LC 100%, M+1, 423.

Punto de Fusión (Sal de HCl): 234-235°C.

### Ejemplo 3

15



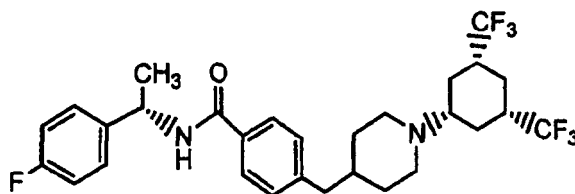
20

25 A una solución de t,t-3,5-dimetilciclohexil-p-toluensulfonato (1,35 g, 4,61 mmol) en 4-metil-2-pentanona (5 ml) se agregó el producto del Ejemplo 2, Paso 4 (0,522 g, 1,537 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,26 g, 30,74 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción final se filtró y el sólido se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se cromatógrafió utilizando una mezcla de 5%v/v 2M  $\text{NH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{OH}$  con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar 420 mg del compuesto del título.

30 Datos Anal.:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,75 (d, 2H),  $\delta$ 7,40 (c, 2H),  $\delta$ 7,248 (d, 2H),  $\delta$ 7,046 (t, 2H),  $\delta$ 5,217 (c, 1H),  $\delta$ 2,918 (d, 2H), 2,597 (d, 2H),  $\delta$ 2,408 (tt, 1H),  $\delta$ 2,241 (t, 2H),  $\delta$ 1,835 (d, 2H),  $\delta$ 1,7-1,57 (m, 3H),  $\delta$ 1,542 (d, 3H),  $\delta$ 1,5-1,22 (m, 6H),  $\delta$ 0,92 (d, 6H),  $\delta$ 0,835 (c, 1H),  $\delta$ 0,498 (c, 1H).

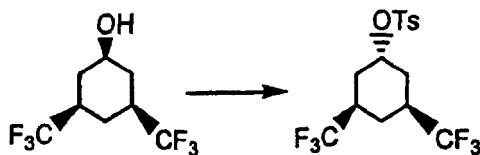
### Ejemplo 4

35



40

45 Paso 1



50

55 A una solución de c,c-3,5-bis-trifluorometilciclohexanol (0,2 g, 0,85 mmol) en benceno anhidro (8 ml) se agregó trifenilfosfina (0,33 g, 1,27 mmol) seguido por DEAD (0,22 g, 1,27 mmol). La solución se agitó a ta durante 5 min. antes de agregarse metiltosilato (0,236 g, 1,27 mmol). Después de agitarse la reacción a ta durante 72 h, se diluyó con éter (80 ml), se lavó con agua, HCl 1N, agua y  $\text{NaHCO}_3$  sat., salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 10% en hexano para dar 0,28 g del tosilato deseado (85% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,8 (d, 2H),  $\delta$ 7,4 (d, 2H),  $\delta$ 5,0 (a, 1H),  $\delta$ 2,5 (m, 2H),  $\delta$ 2,45 (s, 3H),  $\delta$ 2,18 (m, 3 H),  $\delta$ 1,45 (m, 2H),  $\delta$ 1,35 (m, 1 H).

60

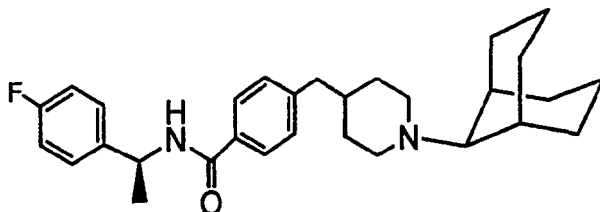
Paso 2

65 Siguiendo el mismo procedimiento para el Ejemplo 3, y utilizando el tosilato del paso 1, se preparó el compuesto del título.

## ES 2 329 975 T3

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7,65 (d, 2 H),  $\delta$ 7,35 (m, 2H),  $\delta$ 7,2 (d, 2H),  $\delta$ 7,0 (m, 2H),  $\delta$ 5,3 (m, 1H),  $\delta$ 2,8 (m, 2 H),  $\delta$ 2,6 (d, 2H),  $\delta$ 2,45 (m, 1H),  $\delta$ 2,05-2,25 (m, 6H),  $\delta$ 1,45-1,8 (m, 4H),  $\delta$ 1,6 (d, 3H),  $\delta$ 1,2-1,4 (m, 5H). ES-LCMS, Rt 6,11 min., masa observada, 559 (M+H).

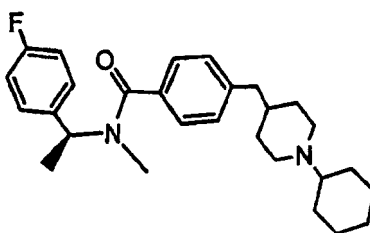
### 5 Ejemplo 5



A una solución del producto del Ejemplo 2, Paso 4 (2,46 g, 7,2 mmol) en DCE (75 ml) se agregó biciclo[3,3,1]nonan-9-ona (1,0 g, 7,2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,24 g, 14 mmol). Después de agitar la mezcla final durante la noche, el disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió para dar 0,640 g del compuesto del título.

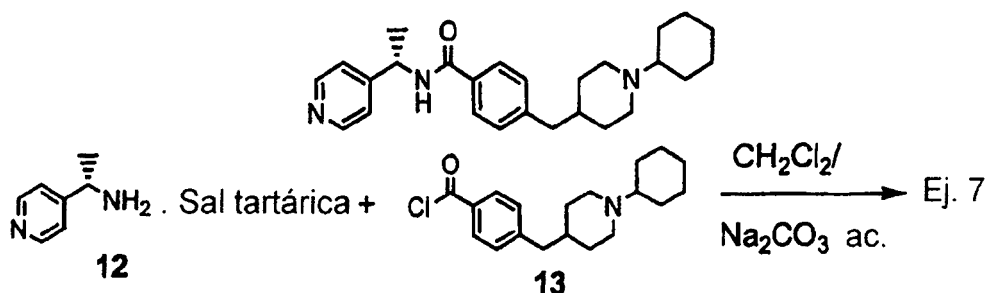
Datos Anal.:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7,675 (d, 2H),  $\delta$ 7,360 (c, 2H), 7,194 (d, 2H),  $\delta$ 7,027 (t, 2H),  $\delta$ 5,309 (m, 1H),  $\delta$ 3,07 (d, 2H),  $\delta$ 2,56 (d, 2H),  $\delta$ 2,00-1,66 (m, 11H),  $\delta$ 1,58 (d, 3H),  $\delta$ 1,54-1,43 (m, 7H),  $\delta$ 1,33-1,23 (m, 4H).

### Ejemplo 6



Bajo  $\text{N}_2$ , NaH (57,6 mg, 2,4 mmol) fue suspendido en DMF, seguido por la adición, con agitación, de una solución de DMF del compuesto preparado en el Ejemplo 2 (100 mg, 0,24 mmol). Después de 30 min., se agregó  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,017 ml, 0,264 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 h. La mezcla se volcó en un baño de hielo- $\text{H}_2\text{O}$ , el precipitado se recogió mediante filtración, y el sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 100 mg del compuesto del título. LCMS: Rt 6,81 min, masa observada 437 (M+H).

### Ejemplo 7



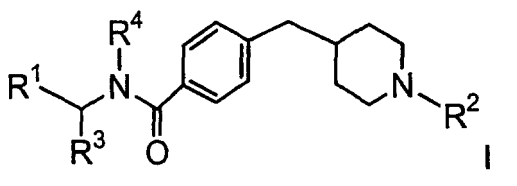
A una solución de 12 (0,91 mmol) en una mezcla de 1:1  $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (10 ml) se agregó 13 (2 mmol) en solución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) bajo agitación vigorosa. Después de 1 h, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3 veces. La solución orgánica combinada se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. y salmuera, luego se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó a través de una columna de HPLC semi-preparativa eluyendo con 2% (v/v)  $\text{NH}_3$  7N en  $\text{CH}_3\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar 140 mg del producto deseado.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55, d, 2 H,  $\delta$  7,7,  $\delta$  2H,  $\delta$  7,26 d, 2 H,  $\delta$  7,20 d, 2H;  $\delta$  6,45 d, 1 H;  $\delta$  5,3, m, 1 H;  $\delta$  2,85, m 2H;  $\delta$  2,58, d, 2H;  $\delta$  2,25, m, 1 H;  $\delta$  2,1, m, 2 H; v 1,7-1,9, m, 4H;  $\delta$  1,4-1,65, m, 7H;  $\delta$  1,0-1,35, m; 6H.

LCMS: Columna de fase inversa C18, 5%-95% gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$ /agua en 10 min. Tiempo de Ret. 3,58 min, obs. M+1 406.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural



o su sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que:

R<sup>1</sup> es R<sup>5</sup>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), R<sup>5</sup>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>5</sup>-arilo, R<sup>5</sup>-aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o R<sup>5</sup>-heteroarilo;

R<sup>2</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>6</sup>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), R<sup>6</sup>-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>6</sup>-heterocicloalquilo, R<sup>6</sup>-cicloalquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) puenteado, o R<sup>6</sup>-heterocicloalquilo puenteado;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> es 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -CONHR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> y -NHC(O)R<sup>4</sup>; y

R<sup>6</sup> es 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo, alquilendioxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

donde

el término "alquilo" representa una cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada, que tiene el número designado de átomos de carbono;

el término "cicloalquilo" representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

el término "cicloalquilo puenteado" se refiere a anillos de cicloalquilo en donde dos miembros del anillo no adyacentes están unidos mediante una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

el término "heterocicloalquilo" se refiere a anillos saturados de 4 a 7 miembros que comprenden de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -NR<sup>7</sup>-, en donde R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y en donde los miembros del anillo remanentes son carbono, y donde un anillo heterocíclico comprende más de un heteroátomo, no se forma ningún anillo donde hay átomos de oxígeno adyacentes, átomos de azufre adyacentes, o tres heteroátomos consecutivos;

el término "heterocicloalquilo puenteado" se refiere a anillos de heterocicloalquilo en donde dos miembros del anillo de carbono no adyacentes están unidos mediante una cadena alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

el término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo;

el término "arilo" se refiere a fenilo o naftilo;

el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -N=, siempre que los anillos no incluyan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes; y

cuando una variable aparece más de una vez en la fórmula estructural, por ejemplo R<sup>5</sup>, la identidad de cada variable que aparece más de una vez puede ser independientemente seleccionada de la definición para esa variable.

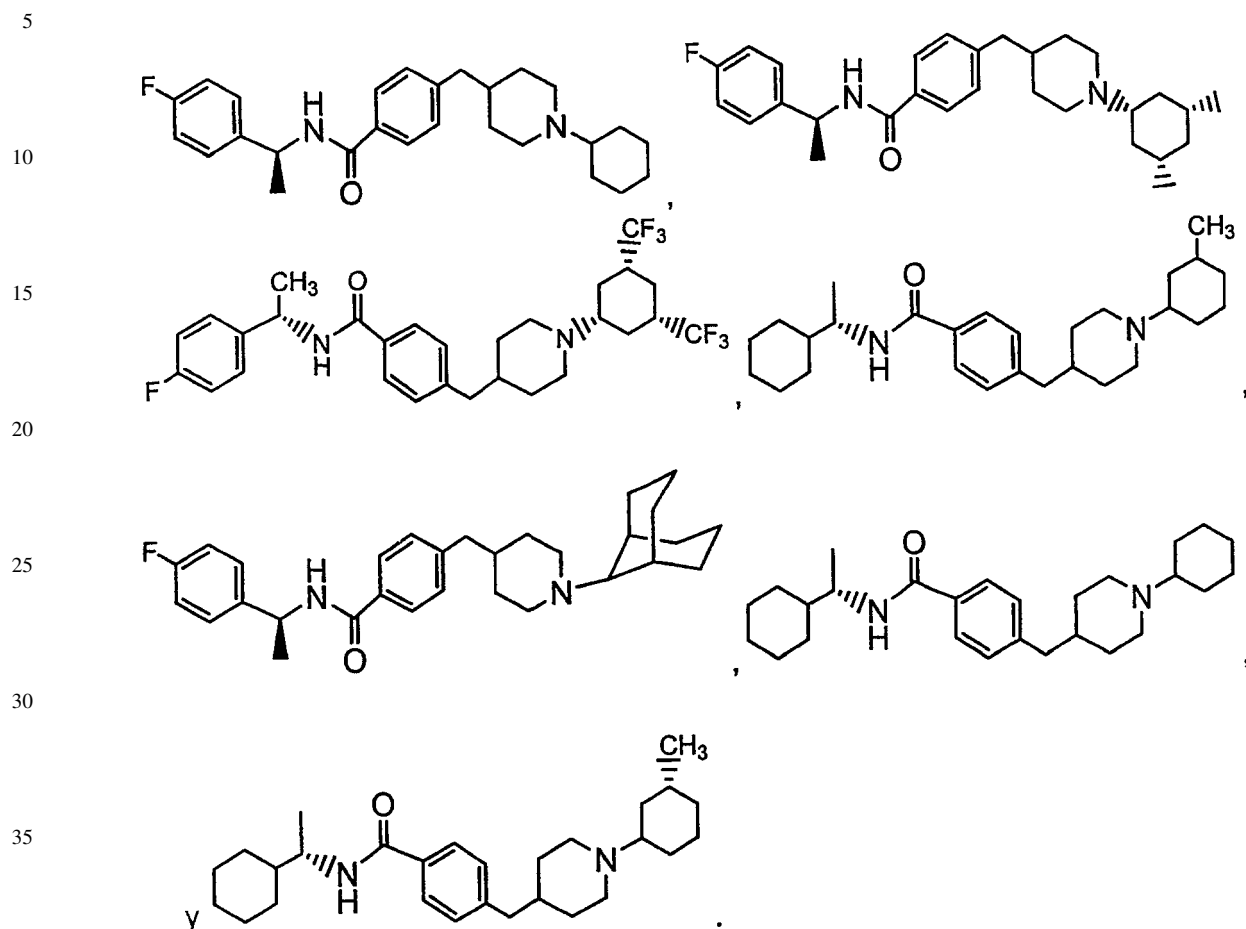
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es R<sup>5</sup>-fenilo o R<sup>5</sup>-ciclohexilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sup>5</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es R<sup>6</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R<sup>6</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de acetilcolinesterasa para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

10. Un kit para utilizar en el tratamiento de una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa que comprende, en envases separados en un paquete único, compuestos farmacéuticos para uso en combinación, en un envase un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y, en un envase separado, un inhibidor de acetilcolinesterasa, estando dicho compuesto e inhibidor en forma individual en un portador farmacéuticamente aceptable y sus cantidades combinadas están en una cantidad efectiva.