

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 021032 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 04021032 00000000 Folios: 199
Fecha (AMD): 2004-03-09 08:54:56
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

adicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

1

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Indianapolis, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/25969

Publicación Internacional No. WO 03/027061

Fecha Septiembre 9, 2002

Fecha Abril 3, 2003

6

Título (54)

AGONISTAS MUSCARÍNICOS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 251/00 A61K 31/155

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 21, 2001

(31) Número de Solicitud

60/324,141

9

Comprobante de pago No. 12.958

Fecha 19-02-04

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, el fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. GLARTE

FIRMA: 
C.C. 74.782.747 de Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

JENNIFER REBECCA ALLEN

5886 North Delaware

Indianapolis, Indiana 46220

Estados Unidos de América.

Nacionalidad : ESTADOUNIDENSE

STEPHEN ANDREW HITCHCOCK

1484 Stormy Ridge Court

Carmel, Indiana 46032

Estados Unidos de América.

Nacionalidad : ESTADOUNIDENSE

BIN (NMN) LIU

12254 Limestone Drive

Fishers, Indiana 46038

Estados Unidos de América.

Nacionalidad : CHINA

WILLIAM WILSON TURNER, Junior

4000 Saratoga Drive

Bloomington, Indiana 47408

Estados Unidos de América.

Nacionalidad : ESTADOUNIDENSE

JAMES ANDREW JAMISON

7620 Kimcoe Lane

Indianapolis, Indiana 46254

Estados Unidos de América.

Nacionalidad : ESTADOUNIDENSE

4

SUPERINTENDENCIA Y CORRECCION
Radicacion : 04021032 00000000 Folios: 1/3
Fecha (M/D): 2004-02-09 00:54:56
NIT : 800176089-2
Tramite : 011 PCT-PAPEM/ 1/9 PAGO HACI 011 PAGO HACI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CATEGORIAS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,958
FECHA : FEBRERO 19 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594217	16/02/2004	3,302,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

ELI LILLY AND COMPANY

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- ## CERTIFICADO

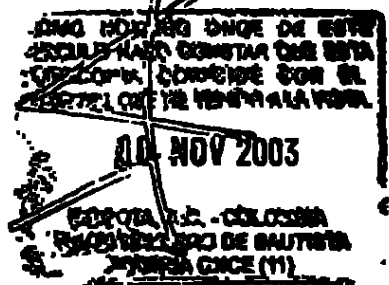
- The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-0531, fax (317) 233-3203**

CERTIFICACION NOTARIAL

Halu kera C

inglés - Español - Inglés

Resolución No 21 97 del 7 Oct 1987



El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

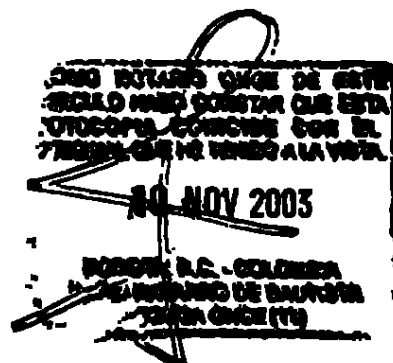
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RALSBECK

OLARTE RALSBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteralsbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

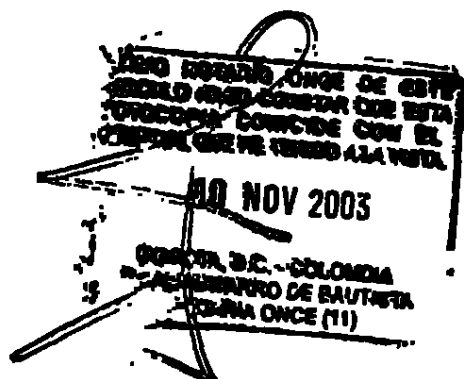
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, declarar y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America





Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

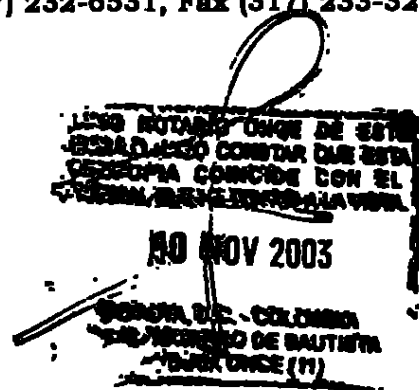



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FISHER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-65 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of **ELI LILLY AND COMPANY**

3. That **ELI LILLY AND COMPANY** having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

COMO NOTARIO, ONCE DE ESTE
CIRCULO HAY QUE CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

10 NOV 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASSIGNMENT

WHEREAS we, Jennifer Rebecca Allen, Stephen Andrew Hitchcock, Bin Liu and William Wilson Turner, Jr., have made an invention which is the subject of a PROVISIONAL PATENT APPLICATION, titled, Muscarinic Agonists, filed September 21, 2001, as application Serial No. 60/324,141 (hereinafter the "Application"); and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire our entire right, title, and interest in the Application and in all inventions disclosed in the Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we hereby sell, assign, transfer and set over unto Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively, "Lilly") our entire right, title, and interest in, the Application and in all inventions disclosed therein; all rights of priority thereto pursuant to the International Convention for the Protection of Industrial Property; any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in the United States or any foreign country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), United States provisional patent applications, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates, copyrights, trademarks, and data package exclusivity rights; and any and all Letters Patent of the United States and of all foreign countries and all related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this Assignment and sale to Lilly not been made.

For ourselves and for our heirs, successors and legal representatives, we covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

For ourselves and for our heirs, successors and legal representatives, we further covenant and agree with Lilly that upon request we and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Lilly: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, reexamined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Lilly any facts known to us or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings,

litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Lilly, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Lilly or its nominees, in the United States and in all other countries where Lilly may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Lilly and to vest and confirm in Lilly or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

11/5/01
Date

Jennifer Rebecca Allen
Jennifer Rebecca Allen

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)

COUNTY OF MARION)

ss:

November 5, 2001

Before me, a Notary Public for Johnson County, State of Indiana, personally appeared Jennifer Rebecca Allen and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 5 day of November, 2001.

Laura Waltz
Notary Public

My Commission Expires

Laura Waltz, Notary Public
Resident of Johnson County
My Commission Expires:
March 20, 2008

12

11/5/01
Date

Stephen Andrew Hitchcock
Stephen Andrew Hitchcock

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
COUNTY OF MARION) ss:

November 5, 2001

Before me, a Notary Public for Johnson County, State of Indiana, personally appeared Stephen Andrew Hitchcock and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 5 day of November, 2001.

Laura Waltz
Notary Public

My Commission Expires

Laura Waltz, Notary Public
Resident of Johnson County
My Commission Expires:
March 20, 2008

11/5/01
Date

Bin Liu
Bin Liu

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
COUNTY OF MARION) ss:

November 5, 2001

Before me, a Notary Public for Johnson County, State of Indiana, personally appeared Bin Liu and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 5 day of November, 2001.

Laura Waltz
Notary Public

My Commission Expires

Laura Waltz, Notary Public
Resident of Johnson County
My Commission Expires:
March 20, 2008

11/5/01
Date

William Wilson Turner, Jr.
William Wilson Turner, Jr.

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)

) ss:

November 5, 2001

COUNTY OF MARION)

Before me, a Notary Public for Johnson County, State of Indiana, personally appeared William Wilson Turner, Jr. and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 5 day of November, 2001.

Laura Waltz
Notary Public

My Commission Expires

Laura Waltz, Notary Public
Resident of Johnson County
My Commission Expires:
March 20, 2008

ASSIGNMENT

WHEREAS we, JENNIFER REBECCA ALLEN, STEPHEN ANDREW HITCHCOCK, JAMES ANDREW JAMISON, BIN LIU, and WILLIAM WILSON TURNER, JR. have made an invention which is the subject of an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT") patent application entitled MUSCARINIC AGONISTS, containing pages, and which is to be filed in the United States Patent and Trademark Office acting as PCT Receiving Office ("Application"); and we hereby authorize and direct our common representative to insert below the filing date and application number when they become known: PCT/US 62/25969, filed 9 SEPTEMBER 2002 and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire the entire interest in all inventions disclosed in such Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we hereby sell, assign, transfer and set over unto Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") our entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in the United States or any foreign country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), United States provisional patent applications, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates, copyrights, trademarks, and data package exclusivity rights; and any and all Letters Patent of the United States and of all foreign countries and all related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this Assignment and sale to Lilly not been made.

For ourselves and for our heirs, successors and legal representatives, we covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

For ourselves and for our heirs, successors and legal representatives, we further covenant and agree with Lilly that upon request we and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Lilly: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, reexamined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Lilly any facts known to us or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any

interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings, litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Lilly, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Lilly or its nominees, in the United States and in all other countries where Lilly may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Lilly and to vest and confirm in Lilly or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

13 AUGUST 2002
Date

JR Allen
JENNIFER REBECCA ALLEN

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
COUNTY OF MARION) SS: 13 AUGUST, 2002

Before me, a Notary Public for ^{Johnson}~~Marion~~ County, State of Indiana, personally appeared JENNIFER REBECCA ALLEN and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 13 day of AUGUST, 2002.



Catherine Michel
Notary Public

CATHERINE MICHEL
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 21, 2008
RESIDENT OF JOHNSON COUNTY

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

12 AUGUST 2002
Date

Stephen Andrew Hitchcock
STEPHEN ANDREW HITCHCOCK

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
COUNTY OF MARION) SS: 12 AUGUST 2002, 2002

Before me, a Notary Public for ^{Johnson} ~~Marion~~ County, State of Indiana, personally appeared STEPHEN HITCHCOCK and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 12 day of AUGUST, 2002.

Catherine Michel
Notary Public



CATHERINE MICHEL
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 21, 2008
RESIDENT OF JOHNSON COUNTY

17

Docket No. X-15335 (PCT)

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

9 AUGUST 2002
Date

James Andrew Jamison
JAMES ANDREW JAMISON

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
COUNTY OF MARION) SS: 9 AUGUST, 2002

Before me, a Notary Public for ^{Johnson} ~~Marion~~ County, State of Indiana, personally appeared JAMES ANDREW JAMISON and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 9 day of AUGUST, 2002.



Catherine Michel
Notary Public

CATHERINE MICHEL
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 21, 2008
RESIDENT OF JOHNSON COUNTY

150

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

9 AUGUST 2002 *Bing Liu*
Date BIN LIU

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
) SS: 9 AUGUST, 2002
COUNTY OF MARION)

Before me, a Notary Public for ^{Johnson} ~~Marion~~ County, State of Indiana, personally appeared BIN LIU and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 9 AUGUST day of 2002.



Catherine Michel
Notary Public

CATHERINE MICHEL
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 21, 2008
RESIDENT OF JOHNSON COUNTY

IN WITNESS WHEREOF we have executed this assignment on the date indicated below.

12 August 2002
Date

William Wilson Turner, Jr.
WILLIAM WILSON TURNER, JR.

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA
COUNTY OF MARION

) SS: 12 August, 2002

Before me, a Notary Public for ^{Johnson} Marion County, State of Indiana, personally appeared WILLIAM WILSON TURNER and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 12 day of August, 2002.



Catherine Michel
Notary Public

CATHERINE MICHEL
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 21, 2008
RESIDENT OF JOHNSON COUNTY

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/027061 A2(51) International Patent Classification⁷: C07C 251/00

(21) International Application Number: PCT/US02/25969

(22) International Filing Date:
9 September 2002 (09.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/324,141 21 September 2001 (21.09.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

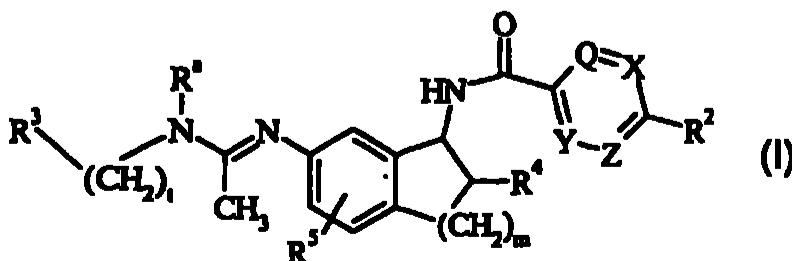
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLEN, Jennifer,
Rebecca [US/US]; 5886 North Delaware, Indianapolis, IN
46220 (US). HITCHCOCK, Stephen, Andrew [US/US];
1484 Stormy Ridge Court, Carmel, IN 46032 (US). LIU,
Bin [CN/US]; 12254 Limestone Drive, Fishers, IN 46038
(US). TURNER, William, Wilson, Jr. [US/US]; 4000
Saratoga Drive, Bloomington, IN 47408 (US). JAMISON,
James, Andrew [US/US]; 7009 Ringtail Court, Indianapo-
lis, IN 46254 (US).(74) Agents: LEE, Kirby, W. et al.; Eli Lilly and Company, P.
O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CR, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following design-
ations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: MUSCARINIC AGONISTS

(57) Abstract: The present invention
relates to compounds of Formula I:
Formula I which are agonists of the M-1
muscarinic receptor.

*European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

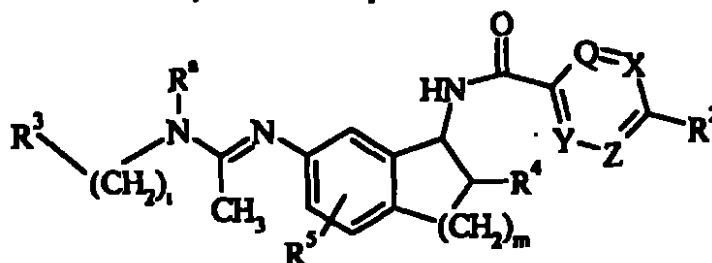
MUSCARINIC AGONISTS

The present invention relates to the field of pharmaceutical and organic chemistry and provides compounds that are active at the muscarinic receptors.

The compounds of the present invention are muscarinic agonists. More specifically, the compounds of the present invention are selective agonists of the muscarinic M-1 receptor. As such, they are useful for treating a variety of disorders of the central nervous system and other body systems. These disorders include cognitive disorders, ADHD, obesity, Alzheimer's disease, psychoses including schizophrenia, and for alleviation of intraocular pressure such as that found in glaucoma.

Certain indane-like compounds are described as useful for treating conditions associated with malfunctioning of the muscarinic cholinergic system in PCT Publication Nos. WO 97/25983, published 24 July 1997, and WO 99/04778, published 4 February 1999.

The present invention provides compounds of Formula I:



Formula I

wherein

Q, X, Y, and Z are independently selected from the group consisting of CR¹ and N, provided that no more than two of Q, X, Y, and Z are N and at least two of Q, X, Y, and Z are CH; or Y is CH, Z is CH, and the moiety "Q=X" represents "S" to form a thiophene ring;

R¹ is independently at each occurrence selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

R² is selected from the group consisting of halogen; C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ alkyl; C₃-C₄ cycloalkyl; cyano; trifluoromethyl; pyridinyl optionally substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl; thienyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl; phenyl optionally

23

-2-

substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, and cyano; and pyrrolyl optionally substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of

5

halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

R³ is selected from the group consisting of phenyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, cyano, and nitro; naphthyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of

10

halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, cyano, and nitro; heteroaryl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl; or 1,3-benzodioxolyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

15

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, and fluoro;

R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

20

R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen and methyl;

t is one, two, or three; and

m is one or two;

or pharmaceutically acceptable addition salts thereof.

25

The present invention also provides pharmaceutical compositions, comprising a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable diluent.

Because the compounds of Formula I are agonists of the M-1 muscarinic receptor, the compounds of Formula I are useful for the treatment of a variety of disorders associated with muscarinic receptors, including: cognitive disorders (including age-related cognitive disorder, mild cognitive impairment, cognitive impairment associated with schizophrenia, and chemotherapy-induced cognitive impairment), ADHD, mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), psychosis (in particular schizophrenia), dementia (including Alzheimer's disease, AIDS-induced dementia, vascular dementia, and dementia lacking distinctive histology), Parkinson's disease, and Huntington's Chorea.

30

Also, the present compounds are useful for treating chronic colitis, including Crohn's disease. Additionally, the present compounds are useful for the treatment of pain

35

--

(including acute pain and chronic pain), xerostomia (dry mouth), Lewy body disease (including diffuse Lewy body disease), aphasia (including primary aphasia and primary aphasia syndromes), and hypotensive syndromes.

In another embodiment the present invention provides methods of treating disorders associated with muscarinic receptors, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Formula I. That is, the present invention provides for the use of a compound of Formula I or a pharmaceutical composition thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders associated with muscarinic receptors. The present invention also provides a compound of Formula I for use in therapy.

As used herein, the following terms have the meanings indicated:

The term "halogen" refers to a chloro, fluoro, bromo or iodo atom.

The term "C₁-C₄ alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to four carbon atoms, and includes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, and t-butyl. The term "C₃-C₈ cycloalkyl" refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

The term "C₁-C₄ alkoxy" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to four carbon atoms attached to an oxygen atom, and includes methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, and t-butoxy.

The term "heteroaryl" is taken to mean a stable unsaturated five- or six-membered ring containing from 1 to 2 heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. Examples of heteroaryl include pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyridazinyl, furyl, thienyl, and the like. Preferred heteroaryl groups are thienyl, pyridinyl, and furyl.

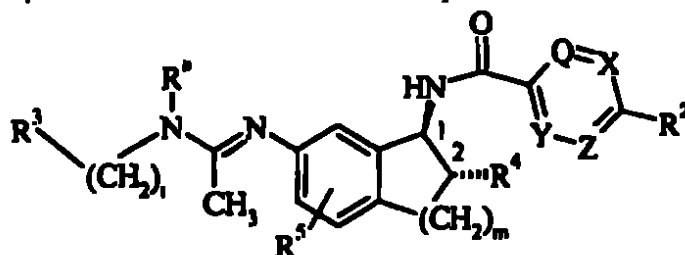
The compounds of the present invention form pharmaceutically acceptable acid addition salts with a wide variety of organic and inorganic acids and include the physiologically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. Such salts are also part of this invention. A "pharmaceutically-acceptable addition salt" is formed from a pharmaceutically-acceptable acid as is well known in the art. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) which are known to the skilled artisan. Typical inorganic acids used to form such salts include hydrochloric, hydrobromic, hydriodic, nitric, sulfuric, phosphoric, hypophosphoric, metaphosphoric, pyrophosphoric, and the like. Salts derived from organic acids, such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, phenyl substituted alkanolic acids, hydroxyalkanoic and hydroxyalkandioic acids, aromatic acids, aliphatic and

aromatic sulfonic acids, may also be used. Such pharmaceutically acceptable salts thus include chloride, bromide, iodide, nitrate, acetate, phenylacetate, trifluoroacetate, acrylate, ascorbate, benzoate, chlorobenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, methylbenzoate, o-acetoxybenzoate, isobutyrate, phenylbutyrate, α -hydroxybutyrate, butyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,4-dicarboxylate, caprate, caprylate, cinnamate, citrate, formate, fumarate, glycollate, heptanoate, hippurate, lactate, malate, maleate, hydroxymaleate, malonate, mandelate, mesylate, nicotinate, isonicotinate, oxalate, phthalate, teraphthalate, propiolate, propionate, phenylpropionate, salicylate, sebacate, succinate, suberate, benzenesulfonate, p-bromobenzenesulfonate, chlorobenzenesulfonate, ethylsulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, methylsulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, naphthalene-1,5-sulfonate, p-toluenesulfonate, xylenesulfonate, tartrate, and the like.

The present invention includes the stereoisomers and tautomers of the compounds of Formula 1. Herein, the Cahn-Prelog-Ingold designations of (R)- and (S)- and the cis and trans designation of relative stereochemistry are used to refer to specific isomers and relative stereochemistry.

As with any group of pharmaceutically active compounds, some groups are preferred in their end use application. The following paragraphs define preferred classes.

- a) When R^4 is not hydrogen, compounds which have trans stereochemistry at the 1- and 2-position are preferred.
- b) When R^4 is not hydrogen, compounds which have the trans stereochemistry at the 1- and 2-position shown below are more preferred.



- c) R^a is methyl.
- d) R^5 is hydrogen.
- e) R^4 is hydroxy.
- f) t is one.
- g) m is one.
- h) R^a is methyl, R^5 is hydrogen, R^4 is hydroxy, t is one, and m is one.
- i) Q, X, Y, and Z are each CR¹ provided that at least two of Q, X, Y, and Z are CH.
- j) R^1 is hydrogen.

- k) R^1 is halogen.
l) R^1 is fluoro.
m) Q, X, Y, and Z are each CH.
n) One of Q, X, Y, and Z is CF and the others are CH.
5 o) Q is CF and X, Y, and Z are each CH.
q) R^2 is phenyl optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, and cyano.
r) R^2 is phenyl.
10 s) R^3 is phenyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, cyano, and nitro.
t) R^3 is phenyl substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, cyano, or nitro.
15 u) R^3 is phenyl substituted once with halogen.
v) R^3 is phenyl substituted once with fluoro.
w) R^3 is phenyl substituted once with fluoro in the para- position.
x) R^2 is phenyl, R^3 is phenyl substituted once with fluoro in the para- position, and Q, X, Y, and Z are each CH.
20 y) R^2 is phenyl, R^3 is phenyl substituted once with fluoro in the para- position, Q is CF, and X, Y, and Z are each CH.
z) R^4 is methyl, R^5 is hydrogen, R^4 is hydroxy, t is one, m is one, R^2 is phenyl, and Q, X, Y, and Z are each CH.
aa) R^4 is methyl, R^5 is hydrogen, R^4 is hydroxy, t is one, m is one, R^2 is phenyl, Q
25 is CF, and X, Y, and Z are each CH.
bb) R^4 is methyl, R^5 is hydrogen, R^4 is hydroxy, t is one, m is one, and R^3 is phenyl substituted once with fluoro in the para- position.

The preceding paragraphs may be combined to define additional preferred classes of compounds.

30

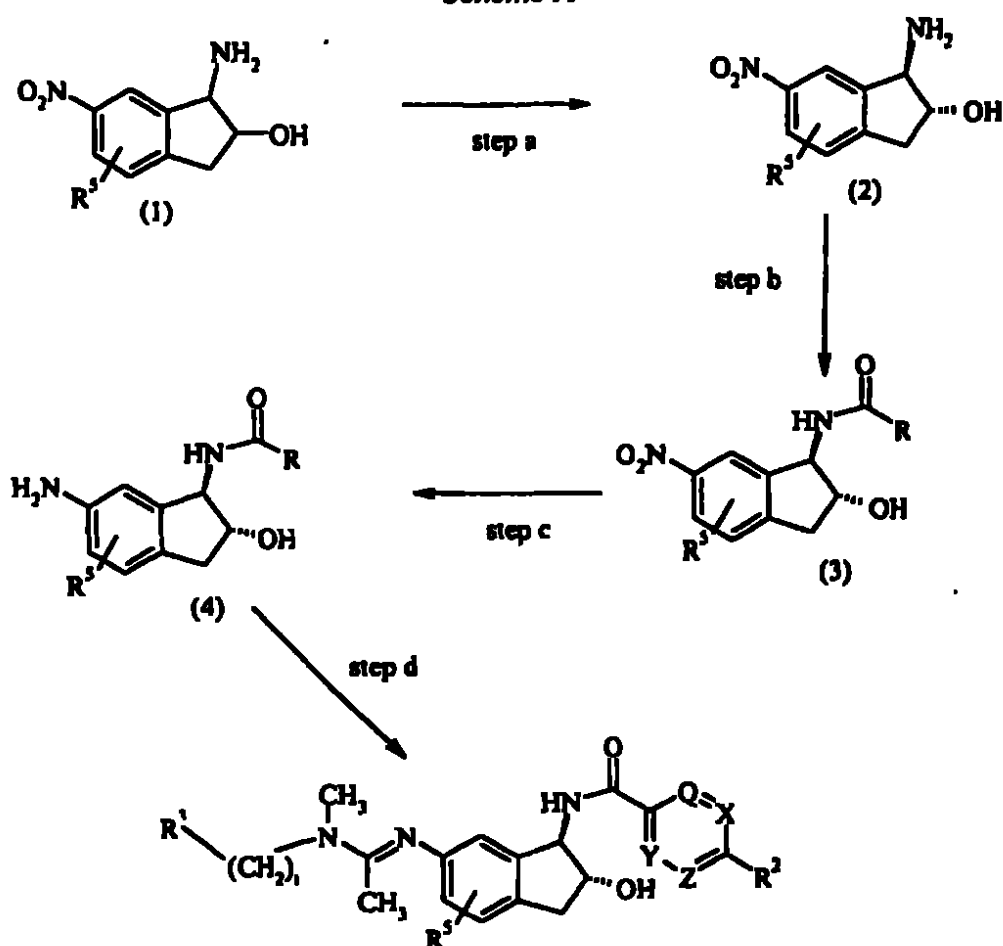
The compounds of Formula I in which R^4 is hydroxy are prepared by procedures described in Scheme A. In Scheme A all substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all reagents are well known and appreciated in the art.

35

27

-6-

Scheme A



Formula I in which
 R^4 is hydroxy and m is 1

In Scheme A, step a, the compound of Formula (1) is resolved to give a substantially pure compound of Formula (2). The compound of Formula (1) is readily prepared by methods well known and appreciated in the art, such as those found in PCT Publication Nos. WO 97/25983, published 24 July 1997; and WO 99/04778, published 4 February 1999. As used herein the term "substantially pure" refers to enantiomeric purity. The desired stereochemistry in final compounds of Formula I may be conveniently introduced in Scheme A, step a, by resolution of compounds of Formula (1). Further processing of resolved compounds of Formula (1), via steps b, c, d, and optional step e, described *infra*, will result in substantially pure compounds of Formula I. Substantially pure compounds of Formula I can be prepared which are greater than 80%, preferably greater than 90%, more preferably greater than 95%, most preferably greater than 97% enantiomerically pure. The compound of Formula (1) can be resolved by chiral chromatography or by fractional crystallization of

296

diastereomeric acid addition salts. It is expected that a wide variety of such salts are suitable for this purpose. In practice, isomers of mandelic acid have been found to be particularly useful.

For example, the compound of Formula (1) is contacted with the selected acid.

- 5 Generally, from about 0.4 molar equivalents to a large excess of the selected acid can be used with about 0.4 to 1.5 molar equivalents being preferred and with about 0.5 to 1.1 molar equivalents being more preferred. The resolution is typically carried out by crystallizing the acid addition salt from a solution. In particular, solvents such as lower alcohols, including methanol are useful. It may be advantageous to use small amounts of
- 10 water with the selected solvent(s) in order to carry out the resolution in a reasonable volume. The use of an anti-solvent may also be advantageous. As used herein, the term "anti-solvent" refers to a solvent in which the salt is significantly less soluble compared to the other selected solvent(s). Preferably, when an anti-solvent is used it is miscible with the other selected solvent(s). Suitable anti-solvents include ethers, such as diethyl ether,
- 15 methyl t-butyl ether, and the like, and lower alkyl acetates, such as methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, propyl acetate, iso-butyl acetate, sec-butyl acetate, butyl acetate, amyl acetate, iso-amyl acetate, and the like, and alkanes, such as pentane, hexane, heptane, cyclohexane, and the like. When the racemic mixture is used, care should be taken in using an anti-solvent to avoid crystallization of the salt of the undesired
- 20 diastereomeric salt.

- Typically, the crystallization is carried out at initial temperatures of about 40°C to reflux temperature of the selected solvent(s). The mixture is then cooled to give the salt. Seeding may be advantageous. Preferably the crystallization solution is cooled slowly. The crystallization is most conveniently cooled to temperatures of ambient temperature to
- 25 about -20°C. The salt can be collected using techniques that are well known in the art, including filtration, decanting, centrifuging, evaporation, drying, and the like. The compound of Formula (2) can be used directly as the acid addition salt of the selected acid. Alternately, before use the compound of Formula (2) can be isolated as another acid addition salt after acid exchange or can be isolated as the base by extraction under basic
- 30 conditions as is well known and appreciated in the art.

- As is readily apparent to one skilled in the art the depicted compound of Formula (2) is of the trans configuration at the 1- and 2-positions of the indane nucleus. Cis compounds are readily prepared from such trans compounds by protection of the amine, inversion of the hydroxy center, followed by deprotection as needed. There are numerous
- 35 methods which allow for inversions of hydroxy centers, such as by Mitsunobu reaction.

99

-8-

with suitable carboxylic acids, including acetic acid and benzoic acid, followed by hydrolysis.

Reaction Scheme A, step b, depicts the formation of a compound of Formula (3). It is understood that the compound of Formula (3) can be one in which R is a group as desired in the final product of Formula 1 as defined above. R may also combine with the carbonyl to form a protecting group, such as t-BOC, which can be later removed before incorporation of an R group as desired in the final product of Formula 1. The selection and use of suitable protecting groups is well known and appreciated in the art (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

For example, where R is a group as desired in the final product, the coupling reaction depicted in step b is carried out using the appropriate acid or the acid halide derived therefrom. Appropriate acids include various substituted benzoic acids and acid halides, heteroaryl acids and acid halides, and various biaryl carboxylic acids and acid halides. Examples include biphenyl carboxylic acid and 3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid.

For example, the compound of Formula (2) is contacted with an appropriate acid to give a compound of Formula (3). Such coupling reactions are common in peptide synthesis and synthetic methods used therein can be employed. For example, well known coupling reagents, such as resin-bound reagents and carbodiimides with or without the use of well-known additives such as N-hydroxysuccinimide, 1-hydroxybenzotriazole, etc. can be used to facilitate this acylation. The reaction is conventionally conducted in an inert aprotic polar diluent such as dimethylformamide (DMF), methylene chloride (dichloromethane), chloroform, acetonitrile, tetrahydrofuran (THF), and the like. Typically the reaction is carried out at temperatures of from about 0°C to about 60°C and typically require from about 1 to about 24 hours. Upon reaction completion, the product of Formula (3) is recovered by conventional methods including extraction, precipitation, chromatography, filtration, trituration, crystallization and the like.

Alternatively, for example, the compound of Formula (2) is contacted with an acid halide of an appropriate acid to give a compound of Formula (3). Such acid halides are commercially available or readily prepared from the corresponding acids by methods well known in the art, such as by the action of phosphorous trichloride, phosphorous tribromide, phosphorous oxychloride, phosphorous pentachloride, thionyl chloride, thionyl bromide, or oxalyl chloride, with or without a small amount of dimethylformamide, in an inert solvent such as, toluene, methylene chloride, or chloroform; at temperatures of from about 0-80°C. The reaction is typically carried out for a period of time ranging from 1 hour to 24 hours. The acid halide can be isolated and

20

-9-

purified or can often be used directly, that is, with or without isolation and/or purification. The coupling reactions generally use a suitable base to scavenge the acid generated during the reaction. Suitable bases include, by way of example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, pyridine, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, and the like. The reaction is conventionally conducted in a solvent such as methylene chloride, chloroform, tetrahydrofuran and the like, or under Schotten-Baumann conditions in a solvent mixture such as methylene chloride, ethyl acetate, toluene and water. Typically the coupling reaction is carried out at temperatures of from about -20°C to about 80°C and typically require from about 1 to about 24 hours. Upon reaction completion, the product of Formula (3) is recovered by conventional methods including extraction, precipitation, chromatography, filtration, trituration, crystallization and the like.

Reaction Scheme A, step c, depicts the reduction of a nitro group to give a compound of Formula (4). Such reductions can be carried out by a variety of methods that are well known in the art.

For example, a compound of Formula (3) may be hydrogenated over a catalyst, such as palladium-on-carbon, to give a compound of Formula (4). Such hydrogenations are generally carried out in a solvent and a variety of solvents are suitable, for example methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, or ethyl acetate or mixtures thereof. The hydrogenation may be performed at an initial hydrogen pressure of 20-180 psi (137-124 kPa). The reaction is typically carried out at temperature of about 0°C to about 60°C. The reaction typically requires 1 hour to 3 days. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, precipitation, chromatography, and recrystallization.

In Scheme A, step d, a compound of Formula (4) is contacted with an appropriate amidine forming agent to give a compound of Formula I. Appropriate amidine forming agents include 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium triflate and 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium iodide. One of ordinary skill in the art will recognize that appropriate amidine forming agents may be prepared in advance or in situ if desired.

For example, a compound of Formula (4) is contacted with from about 1-3 equivalents of an appropriate amidine forming agent. The reaction is generally carried out in a dry solvent such as methylene chloride, toluene, or tetrahydrofuran at temperatures of from about -20°C to 50°C. The reaction is carried out using an appropriate base such as pyridine, collidine, or triethylamine. The reaction typically requires 1 to 18 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as

31

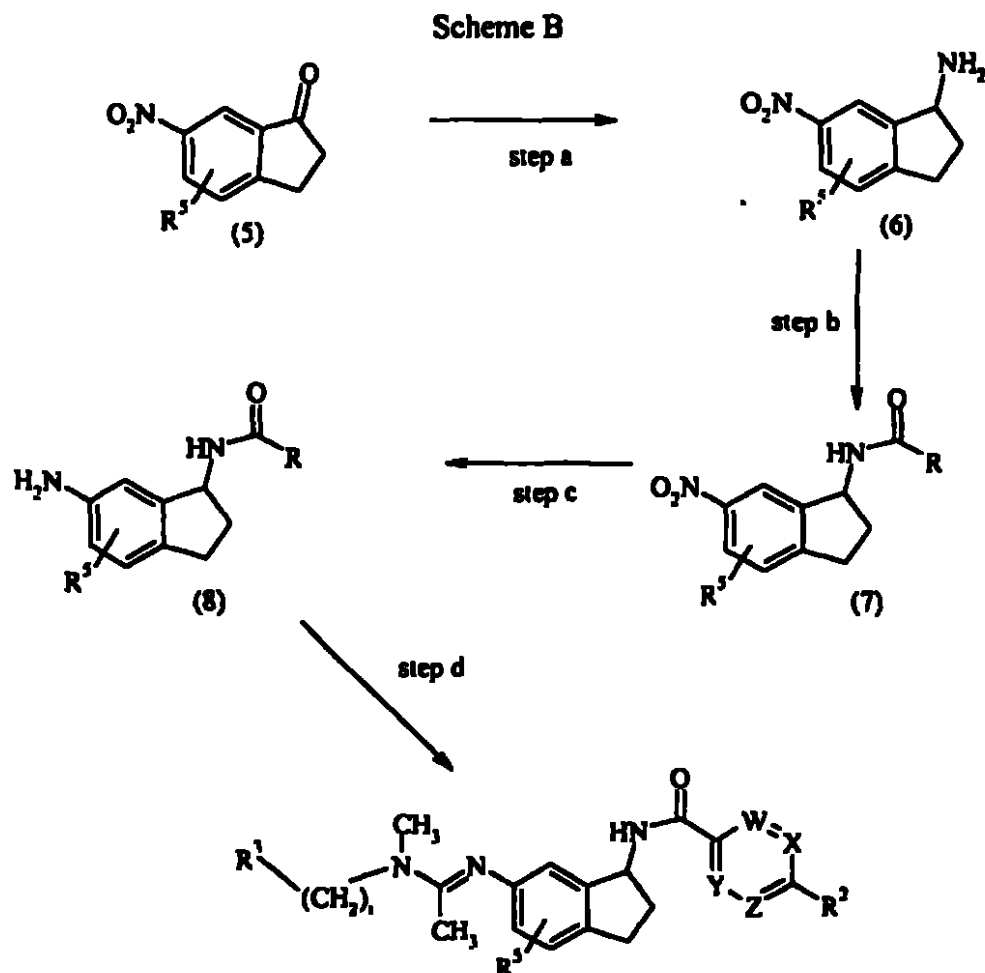
quenching, filtration, extraction, evaporation, trituration, precipitation, chromatography, and recrystallization.

As will be readily appreciated, where R is a protecting group introduced in step b, the protecting group can be removed after step d and the resulting amine coupled with an appropriate acid or acid halide as also described above in step b to give a compound of Formula 1.

Some compounds of Formula 1 are intermediates for other final compounds of Formula 1. For example, when R² is iodo, another reagent, for example, 2-(tributylstannyl)thiophene or 2-(tributylstannyl)pyridine, may be used to displace iodo as a leaving group and substitute a different R² group as desired in the final product.

In Scheme A, optional step e, not shown, an acid addition salt of a compound of Formula 1 is formed using a pharmaceutically-acceptable acid. The formation of acid addition salts is well known and appreciated in the art.

The compounds of Formula 1 in which R⁴ is hydrogen are prepared from compounds of Formula (3) or from amine protected compounds of Formula (2) by deoxygenation. Such deoxygenation reactions are readily carried out using procedures well known in the art, described, for example, by Larock, Comprehensive Organic Transformations, pg. 44-52 (1999). Alternately, the compounds of Formula 1 in which R⁴ is hydrogen are prepared by procedures described in Scheme B. In Scheme B all substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all reagents are well known and appreciated in the art.



Reaction Scheme B, step a, depicts the reductive amination of a compound of Formula (5) to give a compound of Formula (6). Such reductive aminations are carried out under a variety of conditions. The reaction depicted in Scheme B, step a, can be carried out using ammonia or a protected amine, such as benzyl amine, dibenzyl amine, and the like followed by deprotection to give the compound of Formula (6).

For example, a compound of Formula (5) is reacted with an excess of ammonia and sodium cyanoborohydride to give a compound of Formula (6). As is well known in the art, it may be advantageous to monitor and adjust the pH during such reactions. The reaction is carried out in a solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol, and water or mixtures thereof. Typically the reaction is carried out at temperatures of from about 0°C to about 60°C and typically require from about 1 to about 24 hours. Upon reaction completion, the product of Formula (6) is recovered by conventional methods including extraction, precipitation, chromatography, filtration, trituration, crystallization, and the like.

33

-12-

Reaction Scheme B, steps b, c, d, and optional step e, are carried out by the methods described in Scheme A, steps b, c, d, and optional step e, to give a compound of Formula I.

5 The compounds of Formula I in which R⁴ is fluoro are prepared from compounds of Formula (3) or from amine protected compounds of Formula (2) by halogenation procedures well known in the art, described, for example, by Larock, Comprehensive Organic Transformations, pg. 689-701 (1999).

10 The present invention is further illustrated by the following examples and preparations. These examples and preparations are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way.

The terms used in the examples and preparations have their normal meanings unless otherwise designated. For example, "°C" refers to degrees Celsius; "M" refers to molar or molarity; "mmol" refers to millimole or millimoles; "g" refers to gram or grams; "mL" refers milliliter or milliliters; "mp" refers to melting point; "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution; etc. In the ¹H NMR, all chemical shifts are given in δ, unless otherwise indicated.

Coupling Procedures

20

Method A

2'-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid

Combine methyl-4-bromobenzoate (1.0 g, 4.65 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (799 mg, 5.1 mmol), Pd(OAc)₂ (51 mg, 0.46 mmol) and sodium carbonate (1.5 g, 13.9 mmol) in DMF (20 mL) and water (2.0 mL) with stirring. Purge the reaction mixture with argon, add triphenylphosphine (61 mg, 0.23 mmol) and purge again with argon. Place the sealed reaction in an oil bath maintained at 80° C and allow to stir for 1 hour. Cool the reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate. Wash the organics with water, dry over MgSO₄, filter and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 2'-chlorobiphenyl-4-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid. Dissolve the purified ester in THF (0.25M) and add an equal volume of 1M NaOH. Stir vigorously at room temperature for 15 hours. Upon completion, acidify the reaction with conc. HCl and extract with ethyl acetate. Evaporation of the solvent yields 762 mg (67%) of the title compound. MS (m/e): 231.1 (M⁺).

35

34

The following compounds are prepared essentially as described above.

6-(2-Chlorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 233.9 (MH ⁺)
6-(2,4-Difluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 235.9 (MH ⁺)
6-Phenylpyridine-3-carboxylic acid methyl ester	MS 214.1 (MH ⁺)
6-(2-Methylphenyl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 214.0 (MH ⁺)
2'-Trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 265.2 (M ⁻)
2-Methylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 211.3 (M ⁻)
3-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 215.1 (M ⁻)
2',6'-Dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 264.9 (M ⁻)
2',6'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 233.1 (M ⁻)
2'-Methoxybiphenyl-4-carboxylic acid	MS 227.0 (M ⁻)
3,4'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 233.1 (M ⁻)
3,2'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 233.1 (M ⁻)
3-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 231.1 (M ⁻)
4-(Thien-2-yl)phenyl-1-carboxylic acid	MS 203.1 (M ⁻)
4'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (Hydrolysis in dioxane at 60 °C)	MS 214.9 (M ⁻)
3'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (Hydrolysis in dioxane)	MS 215.0 (M ⁻)
3'-Cyanobiphenyl-4-carboxylic acid (Hydrolysis with LiOH in dioxane)	MS 222.0 (M ⁻)

Method B

5-Phenylpyrazine-2-carboxylic acid

- 5 Combine 5-chloropyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (626 mg, 3.64 mmol), phenylboronic acid (666 mg, 5.45 mmol), cesium fluoride (55 mg, 0.36 mmol) and Na₂CO₃ (964 mg, 9.09 mmol) in DMF (5 mL) and water (5 mL) with stirring. Place the heterogeneous reaction mixture, open to the air, in an oil bath maintained at 80 °C. After 5 minutes of heating, add Pd(OAc)₂ (81 mg 0.36 mmol) in one portion and stir until
- 10 reaction turns black. Cool the reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate, and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate. Wash the organics with water, dry over MgSO₄, filter and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 2-phenylpyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid. Dissolve the purified ester in THF (0.25M) and add an equal volume of 1M NaOH.
- 15 Stir vigorously at room temperature for 15 hours. Upon completion, acidify the reaction with conc. HCl and extract with ethyl acetate. Evaporation of the solvent yields 63 mg

35

(8%) of the title compound. ¹H NMR (DMSO): 9.37 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.57-7.77 (m, 3H).

The following compounds are prepared essentially as described above.

2'-Fluoro-6'-trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 283.1 (M ⁻)
3,2',4'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 251.1 (M ⁻)
4'-Fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-carboxylic acid	MS 245.1 (MH ⁺)
3-Chloro-2',4'-difluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 267.1 (M ⁻)
4'-Fluoro-2'-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 229.0 (M ⁻)
4'-Trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 265.1 (M ⁻)
2-Fluoro-4-(thien-2-yl)phenyl-1-carboxylic acid	MS 221.1 (M ⁻)

5

Method C

3',4'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid

Combine 3,4-difluorobenzeneboronic acid (1.0 g, 5.2 mmol), methyl-4-bromobenzoate (0.241 g, 1.73 mmol), Pd(OAc)₂ (0.019 g, 0.086 mmol),
 10 tetrabutylammonium bromide (0.111 g, 0.345 mmol), and potassium phosphate (0.733 g, 3.454 mmol). Purge the reaction vessel with argon and add anhydrous DMF (20 ml) to the reaction mixture. Heat the sealed reaction vessel to 120°C with stirring until completion. Cool the reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate, and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate. Wash organics with water, dry over MgSO₄,
 15 filter, and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 3',4'-difluorobiphenyl-4-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid. Dissolve the purified ester in dioxane (45 ml) and add an equal volume of 1M aqueous NaOH. Heat the reaction vessel to 60°C with stirring until completion. Remove the solvent by evaporation. Dissolve the residue in dichloromethane and wash with 1N aqueous
 20 hydrochloric acid. Dry the organics over MgSO₄, filter and evaporate to yield 0.048 g (12%) of the title compound. MS (m/e): 235 (M⁺).

The following compounds are prepared essentially as described above.

6-(2-Fluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 218.0 (MH ⁺)
3',5'-Dimethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 225.0 (M ⁻)
3',5'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 233.0 (M ⁻)
3',5'-Dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 267.1 (M ⁺)
3'-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 230.9 (M ⁻)
2',3'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 264.9 (M ⁻)

4'-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 230.9 (M ⁺)
-------------------------------------	----------------------------

Method D

2',4',6'-Trimethylbiphenyl-4-carboxylic acid

- Combine 1-iodo-2,4,6-trimethylbenzene (2.966g, 12.05 mmol), 4-carboxyphenylboronic acid (1.0g, 6.026 mmol), Pd(OAc)₂ (0.0067 g, 0.005 mmol), tetrabutylammonium bromide (0.388g, 1.2055 mmol), and potassium phosphate (2.557g, 12.05 mmol). Purge the reaction vessel with argon and add anhydrous DMF (20ml) to the reaction mixture. Heat the sealed reaction vessel to 120° C with stirring until completion as determined by TLC. Cool reaction mixture to room temperature. Add methyl iodide (1.0 ml, 36.63 mmol) to reaction mixture with continued stirring until completion. Dilute the reaction with ethyl acetate and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate. Wash the organics with water, dry over MgSO₄, filter and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 2',4',6'-trimethylbiphenyl-4-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid. Dissolve the purified ester in dioxane (45 ml) and water (5ml) containing 5eq of LiOH with stirring at 60°C. Upon completion, evaporate the solvent, acidify the reaction mixture with hydrochloric acid, and extract with ethyl acetate. Dry the organics over MgSO₄, filter, and evaporate to yield 0.023 g (16%) of the title compound. MS (m/e): 239.1 (M⁺).

- The following compounds are prepared essentially as described above.

2',4',6'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 251.0 (M ⁺)
2'-Fluoro-4'-Trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 283.0 (M ⁺)

Method E

2',4'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid

- Combine 4-carbomethoxyphenylboronic acid (1.021g, 5.67 mmol), 1-bromo-2,4-difluorobenzene (1.000 g, 5.181 mmol.), Pd(OAc)₂ (0.113 g, 0.50 mmol), triphenylphosphine (0.149 g, 0.505 mmol), and sodium carbonate (1.664 g, 0.568 mmol). Purge the reaction vessel with argon. Add DMF (20 mL) and water (2.0 mL) with stirring. Place sealed reaction in an 80 °C oil bath and allow to stir for 24 hours. Cool reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate, and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate. Wash organics with water, dry over MgSO₄, filter, and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 2',4'-difluorobiphenyl-4-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid. Dissolve the purified ester in dioxane (5 ml) and add 5M NaOH (1 ml). Stir vigorously at 50°C for 15 hours.

37

-16-

Upon completion, acidify the reaction with conc. HCl and extract with ethyl acetate. Evaporation of the solvent yields 300 mg (24.7%) of the title compound. MS (m/e): 233.0 (M⁺).

5

Method F6-(2,6-Difluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid

Dissolve 6-chloropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (6.86 g, 40 mmol) in toluene (100 mL) and heat to 90° C. Add phosphorous oxybromide (25 g, 87 mmol) in several portions and continue heating for 3 hours. Cool the reaction to room temperature and pour onto ice water. Extract the reaction with ethyl acetate and wash organics again with water then NaHCO₃. Combine organics, dry over MgSO₄, filter, and evaporate to orange solid (8.1 g, 94%) which is an 8:1 mixture of 6-bromopyridine-3-carboxylic acid methyl ester:6-chloromopyridine-3-carboxylic acid methyl ester by ¹H NMR.

Combine the mixture as obtained above (0.225 g, 1.04 mmol) with hexamethylditin (0.375 g, 1.15 mmol), Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.09 mmol), and triphenylphosphine (25 mg, 0.09 mmol) in toluene (5 mL). Purge with N₂ and stir at 80 °C for 18 hours. Cool reaction to room temperature. Add a solution of 1-bromo-2,6-difluorobenzene (250 mg, 1.29 mmol) in toluene (1 mL) followed by Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.09 mmol) and triphenylphosphine (25 mg, 0.09 mmol). Purge with N₂ and stir at 80 °C for an additional 18 hours. Cool reaction to room temperature. Evaporate the solvent and purify by column chromatography (silica, 10% ethyl acetate in hexane) to give 50 mg (20% yield) of 6-(2,6-difluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester. Hydrolyze the ester with 1 N sodium hydroxide solution (0.22 mL, 0.22 mmol) in methanol (3 mL) at room temperature for 3 days. Remove the volatiles under vacuum and combine the residue with 1 N hydrochloric acid solution. Collect the white solid by filtration, wash with water, and dry under vacuum to give 30 mg (63% yield) of the title compound. MS (m/e): 235.9 (MH⁺).

Method G3-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid

Combine methyl 2-fluoro-4-bromobenzoate (1.25 g, 5.36 mmol), phenylboronic acid (1.30 g, 10.72 mmol) and CsF (2.02 g, 13.40 mmol) in DMF (25 mL) and water (3.0 mL) with stirring. Place the heterogeneous reaction mixture open to the air in an oil bath maintained at 80 °C. After 5 minutes of heating, add Pd(OAc)₂ (120 mg, 0.536 mmol) in one portion and stir until reaction turns black. Cool reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate.

Wash organics with water, dry over MgSO_4 , filter and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid methyl ester as a solid. Dissolve the purified ester in THF (0.25M) and add an equal volume of 1M NaOH. Stir vigorously at room temperature for 15 hours. Upon completion, acidify the reaction with conc. HCl and extract with ethyl acetate. Evaporation of the solvent yields 965 mg (84%) of the title compound. MS (m/e): 214.9 (M⁺).

The following compounds are prepared essentially as described above.

3-Fluoro-2'-methylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 229.0 (M ⁺)
2'-Chloro-3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 205.1 (M ⁺)
3-Fluoro-2'-trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 283.1 (M ⁺)

10

Method H

2-Fluoro-6-phenylpyridine-3-carboxylic acid

Dissolve 2,6-difluoropyridine (5.0 mL, 5.51 mmol) in anhydrous THF (30 mL) and cool to -40°C . Add a solution of phenyl lithium (1.8 M hexanes, 30.6 mL) dropwise over 5 minutes. Stir the resulting purple reaction at -40°C for 30 minutes and bring to room temperature. Quench the reaction with water and extract the solution with ethyl acetate several times. Combine the organic extracts, dry over MgSO_4 , filter and evaporate onto silica gel. Purification by flash column chromatography yields 2-fluoro-6-phenylpyridine 1.0 g (12%) as a yellow oil.

Cool a solution of LDA (3.46 mmol) in anhydrous THF (6 mL) to -78°C . Cannulate the 2-fluoro-6-phenylpyridine in anhydrous THF (6 mL) to the cooled LDA solution. Stir at -78°C for 30 minutes then bubble carbon dioxide gas through the solution for 10 minutes. Allow the reaction to come to room temperature and purge with argon. Extract the reaction with 1 M NaOH and discard the organics. Acidify the aqueous layer with conc. HCl and extract with ethyl acetate. Dry the organic layer over MgSO_4 , filter and evaporate to yield the title compound as a light yellow solid (405 mg, 65%). MS (m/e): 216.1 (M⁺).

34

-18-

Method J3,5-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid

Combine 1-bromo-3,5-difluorobenzene (0.863 mL, 7.50 mmol) and phenylboronic acid (1.22 g, 10.00 mmol) and subject to conditions described in Method G to yield 1.3 g of 3,5-difluorobiphenyl.

Dissolve crude 3,5-difluorobiphenyl (1.3 g, 6.83 mmol) in THF (14 mL) and cool to -78 °C. Prepare LiTMP from the addition of BuLi (1.6 M soln in hexanes, 5.33 mL) to tetramethyl piperidine (1.4 mL, 1.25 equiv) at -78 °C in THF (14 mL). Cannulate the cooled LiTMP into the cooled 3,5-difluorobiphenyl and stir the reaction at -78 °C for 1 h.

Bubble carbon dioxide gas through the solution for 5 minutes, warm the reaction to rt, pour into 50 mL of 1M NaOH, and extract with 50 mL EtOAc. Discard the organic layer was discarded. Acidify the remaining aqueous layer with conc. HCl and extract twice with EtOAc. Dry the organics over MgSO₄, filtered, and evaporate to give 1.22 g of the title compound as a white solid (77%). MS (m/e): 233.1 (M⁺).

Method K3,2',6'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid

Combine methyl 4-bromo-2-fluorobenzoate (3.66 g, 15.75 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolanyl (5.0 g, 19.68 mmol) and potassium acetate (4.63 g, 47.19 mmol) in DMSO (40 mL) and purge the solution with argon. Add PdCl₂(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)₂ (10 mol %, 1.35 g) and purge the solution with argon again. Heat the reaction to 80° C for 3 h and cool to room temperature. Wash the reaction with water and extract with ethyl acetate and concentrate. The resulting black oil is re-dissolved in 1:2 ethyl acetate:hexanes, filtered through a short plug of silica gel, and concentrated. 2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid methyl ester is obtained as a yellow oil.

Dissolve the resulting yellow oil in acetone (100 mL) and combine with NaIO₄ (10.1 g, 47.25 mmol), NH₄OAc (3.63 g, 47.25 mmol), and water (50 mL) at room temperature. Stir at room temperature for 18 h, transfer to a separatory funnel and extract with ethyl acetate several times. Dry the combined organics over MgSO₄, filter and concentrate to yield 3.0 g of 3-fluoro-4-carbomethoxybenzene boronic acid as an off-white solid.

The boronic acid obtained above (800 mg, 4.04 mmol) and 2,6-difluorobromobenzene (1.17 g, 6.06 mmol) are coupled according to the procedure described in Method G to give 380 mg of the title compound. MS (m/e): 251.1 (M⁺).

40

Method L6-Phenylpyridazine-3-carboxylic acid

6-Phenylpyridazin-3-ol (5.0 g, 29.06 mmol) is dissolved in toluene (100 mL) and heated to 90° C. Phosphorous oxybromide (25 g, 87.19 mmol) is added in several portions and the reaction is heated for 30 minutes. The resulting yellow solution is cooled to room temperature, poured onto ice water, and extracted with ethyl acetate. The organic layers are further washed with water and 1M NaOH, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to a yellow solid. Recrystallization from CHCl₃ gives 2.17 g of 3-bromo-6-phenylpyridazine.

3-Bromo-6-phenylpyridazine (1.0 g, 4.25 mmol) is combined with DMF (5 mL), MeOH (5 mL), triethylamine (1.18 mL, 8.50 mmol), and Pd(OAc)₂ (76 mg, 0.33 mmol) and the mixture evacuated. 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (235 mg, 0.42 mmol) is added and the reaction is again evacuated. Carbon dioxide gas is bubbled through the solution for 5 minutes, and the reaction is placed under 50 psi (345 kPa) of carbon dioxide. The resulting solution is heated at 50° C for 18 h. The reaction is cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The organics are dried over MgSO₄, filtered, and evaporated onto silica gel and subjected to flash column chromatography.

Hydrolysis using conditions outlined in Method A gives 80 mg of the title compound. ¹H NMR (CDCl₃): 8.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.0 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.56- 7.55 (m, 3H).

Method M6-(4-Fluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid

Combine 6-bromopyridine-3-carboxylic acid methyl ester (1.03 g, 4.78 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (1.88 g, 13.41 mmol), and cesium fluoride (2.55 g, 16.78 mmol) in DMF (25 mL) and water (4 mL) with stirring. Place the heterogeneous reaction mixture, open to the air, in an oil bath maintained at 80° C. After 5 minutes of heating, add Pd(OAc)₂ (150 mg, 0.67 mmol) in one portion. After 17 hours, cool the reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate and filter through a short plug of celite with additional ethyl acetate. Wash the organics with water, dry over MgSO₄, filter and evaporate. Purification by flash column chromatography yields 6-(4-fluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid methyl ester as a yellow solid. Dissolve the purified ester in THF (0.25M) and add an equal volume of 1M NaOH. Stir vigorously at room temperature for 15 hours. Upon completion, acidify the reaction with conc. HCl

41

-20-

and collect the white precipitate by filtration. Drying under vacuum yields 385 mg (37%) of the title compound. MS (m/e): 218.1 (MH⁺)

The following compound is prepared essentially as described above.

6-(Thien-2-yl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 205.9 (MH ⁺)
--	-----------------------------

5

Method N

6-(4-Fluoro-2-methylphenyl)pyridine-3-carboxylic acid

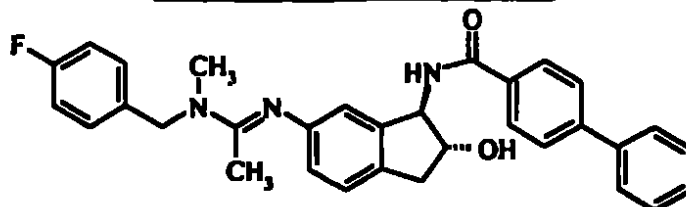
Combine 6-bromopyridine-3-carboxylic acid methyl ester (387 mg, 1.79 mmol), 4-fluoro-2-methylphenylboronic acid (338 mg, 2.19 mmol), Pd(OAc)₂ (40 mg, 0.18 mmol), cesium fluoride (27 mg, 0.18 mmol) and sodium carbonate (570 mg, 5.38 mmol) in DMF (6 mL) and water (6 mL) with stirring. Purge the reaction mixture with N₂, add triphenylphosphine (47 mg, 0.18 mmol), and purge again with N₂. Place the sealed reaction in an oil bath maintained at 80 °C and allow to stir for 17 hours. Cool the reaction to room temperature and pass through a short plug of silica gel. Wash the column with dichloromethane (100 mL) followed by aqueous methanol (100 mL, 3 methanol/ 1 water). Reduce the combined fractions in vacuo and suspend the residual solid in water (10 mL). Filter to remove a black solid and acidify with 1 N hydrochloric acid solution to pH 4. A white precipitate forms which is collected by filtration and dried to give 306 mg (74%) of the title compound. MS (m/e): 231.9 (MH⁺).

20

The following compounds are prepared essentially as described above.

6-(2,4-Difluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 236.0 (MH ⁺)
6-(2-Fluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid	MS 218.0 (MH ⁺)
2'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid	MS 215.1 (M ⁺)
2'-Methylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS 211.2 (M ⁺)

42

Example 1-1**Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide**

- 5 Slowly add a solution of 375 g (5.13 mol, 1.12 equiv) of N-methylacetamide in THF (1.76 L) to 224 g (5.55 mol, 1.2 equiv) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) as a slurry in THF (8.75 L). After 30 minutes when 25% of the solution has been added, add 875 g (4.63 mole, 1 equiv) of 4-fluorobenzylbromide and the remaining N-methylacetamide and 4-fluorobenzylbromide solutions concurrently over the next 3 h.
- 10 Use a water bath to maintain the temperature below 40°C. Stir the resulting mixture overnight and pour into a mixture of 20% NH₄Cl (2.5 L), water (6.5 L), and ethyl acetate (9 L). Separate the layers and back-extract the aqueous layer with ethyl acetate (4.5 L, then 2 L). Combine the organic layers and wash with water (4 L) and then brine (7 L). Dry the organic layer (Na₂SO₄) and remove the solvent to afford a residue. Dissolve the
- 15 residue in acetonitrile (7 L) and heptane (1.75 L). Separate the layers and wash the acetonitrile layer again with heptane (1.75 L). Combine the heptane layers and back-extract with acetonitrile (0.5 L). Combine the acetonitrile layers and evaporate to afford 0.814 kg of N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)acetamide.

- 20 Dissolve N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)acetamide (0.500 kg, 2.76 mol) in THF (11.5 L). Add phosphorus pentasulfide (0.737 kg, 1.65 mol, 0.6 equiv) and heat the mixture to reflux over 1-2 hours. After 5 h at reflux, allow the mixture to cool to room temperature, filter off the solids, and wash with 12.5 L of THF. Combine the filtrate with an identical filtrate from a separate reaction and concentrate to 0.978 kg of a residue. Dissolve the residue and chromatograph on 2.7 kg of silica gel using CH₂Cl₂ to afford
- 25 1.01 kg of solid. Slurry the solid with methylene chloride (1 L) for 15-30 min, add heptane (5 L), cool the mixture to 0-5°C, and stir for 2 h. Collect the solid by filtration and dry to afford 0.814 kg of N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)thioacetamide.

- 30 Add 11.5 L of acetonitrile and 2.52 kg (17.7 mol, 1.5 equiv) of methyl iodide to 2.30 kg (11.6 mol) of N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)acetamide. Heat the mixture to 35 °C for 21 h. Reduce the volume by half on a rotary evaporator and add 14 L of MTBE. Reduce the volume again by half and add another 14 L of MTBE. Cool the resulting slurry to 0 °C, collect the solid by filtration, and dry to afford 3.92 kg of 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium iodide as a white solid.

W3

-22-

Add 85 L of concentrated NH_4OH and 28 L of water to 6.20 kg (35.0 mol) of 1,2-epoxy-6-nitroindane. Heat the mixture at 36 °C for 21 h and allow to cool to room temperature. Filter the reaction mixture over a bed of wet Celite (10 kg) and rinse the cake with water. Add to the wet cake 155 L of methanol, 1.3 L of water, and 5.80 kg (38.1 mol, 1.09 equiv) of (S)-(+)-mandelic acid. Heat the mixture for 2 h at 55 °C and filter through a carbon impregnated filter cartridge. Reduce the filtrate volume by vacuum distillation to about 35 L and add 130 L of EtOAc. Reduce the volume by vacuum distillation to about 65 L. Cool the mixture to -8 °C and stir for 8 h. Filter the slurry and dry the solid to afford 7.6 kg of a solid. Slurry this solid in 30 L of methanol and 0.3 L of water, and heat the mixture at reflux for 0.5 h. Cool the mixture to 45 °C over 0.5 h and stir for 12 h, followed by cooling to 22 °C and stirring for 10 h. Collect the solid by filtration and dry to afford 2.7 kg of 1(R)-amino-2(R)-hydroxy-6-nitroindane (S)-mandelate.

Add 1(R)-amino-2(R)-hydroxy-6-nitroindane (S)-mandelate (0.64 kg, 1.85 mol) to a mixture of toluene (9.6 L) and aqueous 1 N NaOH (4.8 L, 4.8 mol, 2.6 equiv). After 1 h, add 4-biphenylcarbonyl chloride (0.44 kg, 2.0 mol, 1.1 equiv) in portions over 20-30 min. After 22 hours, filter the solids under vacuum and rinse sequentially with 0.5 L of toluene, 2 L of water, and 2 L of toluene. Dry the cake to afford 0.74 kg of biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-nitro-2-hydroxyindan-1-yl)amide. Add 38.2 L of ethyl acetate to 1.914 kg of biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-nitro-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide prepared in a similar manner. Stir the slurry for 18 h, collect the solid by filtration, dry to afford 1.76 kg of biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-nitro-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide as a white solid.

Combine a slurry of 0.176 kg of 10% Pd-C (50% water wet) and 1.7 kg of biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-nitro-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide in 17.5 L of DMF with hydrogen (50 psi, 345 kPa). After 19 h, filter the reaction mixture, add a portion of the DMF solution (5 L) to water (10 L), and stir the slurry for 2 h – repeat twice to work up the entire reaction volume. Filter the slurries together, and wash the resulting filter cake with water (3 x 7 L). Dry the filter cake to afford 1.42 kg of biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-amino-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide.

Slurry biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-amino-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide (0.969 kg, 2.81 mol) in THF (9.7 L) and add 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium iodide (0.954 kg, 2.81 mol) and 4-dimethylaminopyridine (34.5 g, 0.281). Stir the mixture for 24 h, and remove the solvent *in vacuo*. Dissolve the resulting foam in CH_2Cl_2 (12.5 L) and wash the organic phase with 1.0 N HCl (1 x 4 L and 1 x 3 L), 1.0 M NaOH (1 x 2.4 L) and saturated NaCl (1 x 4 L). Separate the organic phase, dry

LPL

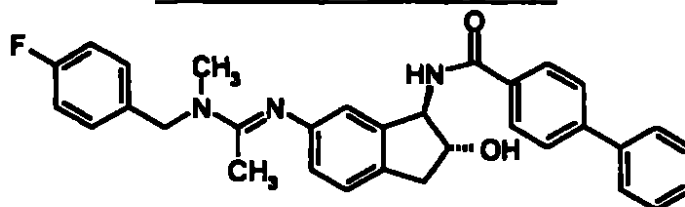
-23-

(Na₂SO₄), filter, and remove the solvent to yield a solid. Dissolve the solid in acetonitrile (9 L) while heating to 35–40 °C. After approximately 30 minutes, add seed crystals, which results in a thick, white slurry. Cool the mixture to -15 °C and stir at this temperature for 1–2 h. Filter the slurry and dry to provide 1.10 kg of the title compound as a partial acetonitrile solvate.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.90 (d, 2, J = 8.6), 7.69 (d, 2, J = 8.6), 7.63 (d, 2, J = 8.2), 7.48 (t, 2, J = 8.2, 7.6), 7.41 (d, 1, J = 7.3), 7.24 (dd, 2, J = 8.5, 5.2), 7.14 (d, 1, J = 7.9), 7.04 (t, 2, J = 8.7), 6.72–6.63 (m, 3), 5.31 (t, 1, J = 5.6), 4.84 (br s, 1), 4.64 (dd, 2, J = 21.4, 15.6), 4.54 (dd, 1, J = 14.0, 7.9), 3.32 (dd, 1, J = 15.6, 7.9), 3.01 (s, 3), 2.95 (dd, 1, J = 15.7, 8.0), 1.97 (s, 3). MS (m/z): 508.2 (M+1).

Example 2-1

Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-(4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide



15

Combine trans-1-amino-2-hydroxy-6-nitroindane (20.2 g, 0.10 mol) and S-mandelic acid (16.7 g, 0.11 mol, 1.1 equiv) in 173 mL of methanol and 3.6 mL of water. Heat at reflux and then add 200 mL of ethyl acetate. Seed and allow to cool to 23°C. After stirring for 4 h at 23°C, cool for 3 hr at -3°C, then filter and rinse with cold 40% methanol and 60% ethyl acetate to give a solid. Dry the solid in a vacuum oven at 45°C for 16 h to afford a 59:41 mixture of diastereomeric salts favoring 1(R)-amino-2(R)-hydroxy-6-nitroindane.

Combine the 59:41 mixture of diastereomeric salts with 35 mL of methanol and 0.32 g of water. Heat to about 64°C, allow to cool to about 45°C, and stir for 14 h and then at 23°C for 14 h to give a solid. Collect the solid by filtration, rinse with methanol, and dry in a vacuum oven at 45°C for 26 h to afford 2.64 g of 1(R)-amino-2(R)-hydroxy-6-nitroindane S-mandelate of high enantiomeric purity. HRMS (m/z): 194.0691. IR (CHCl₃) 1347, 1074 cm⁻¹.

Combine 1(R)-amino-2(R)-hydroxy-6-nitroindane S-mandelate 40.2 g (116.1 mmol), 320 mL of water, 650 mL of ethyl acetate, 26.6 g of di-tert-butylidicarbonate (121.9 mmol, 1.05 equiv), and an additional 200 mL of ethyl acetate. Add 120 mL of 1 N aqueous sodium hydroxide (120 mmol, 1.03 equiv) dropwise. After 15 h, a solid forms. Collect the solid and rinsed with water (3 times) and ethyl acetate (3 times). Dry to give

45

-24-

1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-nitroindane as white solid 19.4 g (57%): MS (m/z): 295 (M+1). $[\alpha]_D = -111$ (c = 1, MeOH).

Combine 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-nitroindane 30.5 g (0.11 mol), 800 mL of THF, 800 mL of ethyl acetate and 6.3 g of 5% palladium on carbon.

- 5 Hydrogenate at 50 psi (345 kPa) of hydrogen for 2 h. Remove the catalyst by filtration and evaporate the solvent to give 29.5 g 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-aminoindane: MS (m/z): 265 (M+1). IR (KBr) 1699, 1625, 1535 cm^{-1} . $[\alpha]_D = -122$ (c = 1, MeOH).

- 10 To a solution of NaH (6.86 g, 0.172 mole, 60% in mineral oil, 1.3 equiv) in THF (250 mL), add dropwise a solution of N-methylacetamide (11.6 g, 0.159 mole, 1.2 equiv) in THF (90 mL). After about 20 min, add 4-fluorobenzylbromide (25 g, 0.132 mole). Stir for about 62 hours then pour over ice water (300 mL) and extract with ethyl acetate (400 mL and 200 mL). Combine the organic layers and wash with water (300 mL), dry over Na_2SO_4 , filter and concentrate to an oil. Dissolve the oil in acetonitrile and extract with
15 hexane to remove the mineral oil to give 22.79 g N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)acetamide: mp = 48-54°C; $R_f = 0.45$ (4% MeOH/methylene chloride); ^1H NMR (CDCl_3) 7.27-6.93 (m, 4), 4.5 (d, 2), 2.91 (s, 3), 2.14 (s, 3).

- Combine N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)acetamide (364.8 g, 2.01 mol) and THF (9 L). Stir to afford a solution, then add phosphorus pentasulfide (537.7 g, 1.21 mol). After
20 45 min, heat to reflux. After 3 h, allow to cool and stir overnight to give a solid. Remove the solid by filtration and rinse the filter cake with THF (4 L). Evaporate the filtrate to give a residue, dissolve in methylene chloride (500 mL) and passed over a short column of silica gel 60 (1.2 kg) preconditioned with heptane. Elute with 4 L of heptane/methylene chloride (1:1) followed by 100 % methylene chloride to afford, after
25 collection and drying, 217.98 g of N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)thioacetamide: mp = 99-104 °C; $R_f = 0.42$ (methylene chloride); ^1H NMR (CDCl_3) 7.35-7.26 (m, 1), 7.14-6.96 (m, 3), 5.28 (s, 1.2) and 4.79 (s, 0.8), 3.42 (s, 1.2) and 3.15 (s, 1.8), 2.72 (s, 1.2) and 2.69 (s, 1.8). Note: Partial protons are believed to be due to rotomers.

- Combine N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)thioacetamide (14.03 g, 0.0711 mole) and
30 methylene chloride (140 mL) under nitrogen and cool in an ice water bath. Add dropwise methyl trifluoromethanesulfonate (9.66 mL, 0.085 mole, 1.2 equiv). After 15 min, remove the ice bath and stir for 2 hr. Remove the solvent under vacuum to obtain 25.89 g (100%) of 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium triflate.

- Combine 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium triflate
35 (5 g, 13.8 mmol), methylene chloride (50 mL) and 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-aminoindane (3.65 g, 13.8 mmol) under nitrogen. Add pyridine (0.15 mL).

After 2.5 hr a solid was formed. Collect the solid was by filtration, rinse with a minimal amount of methylene chloride, and dry in a vacuum oven to give 6.29 g (79%) of 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-(1-methyl-N'-(4-fluorobenzyl)-N'-methylamidino)indane triflate as a white solid. mp = 123-132°C.

- 5 Cool trifluoroacetic acid (TFA, 66 mL) in an ice bath and add 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-(1-methyl-N'-(4-fluorobenzyl)-N'-methylamidino)indane triflate (29.65 g, 0.051 mole) in portions along with 3 mL of methylene chloride. Stir in the ice bath for 10 min and then allow to warm room temperature and stir for 1.5 hr. Partition the reaction mixture between methylene chloride (500 mL) and ice water (500 mL). Add 2M aqueous sodium hydroxide (450 mL) and separate the layers. Extract the aqueous layer with methylene chloride (250 mL) and the combined organic layers were washed with water (300 mL). Cool the organic layer, add 1N aqueous sodium hydroxide (76 mL) and water (76 mL) and stir to give .

- 15 To the N'-(3-amino-2-hydroxyindan-5-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylacetamide produced by the above procedures, add 4-biphenylcarbonyl chloride (11.05 g, 0.051 mole, 1 equiv) in portions. Add an additional 50 mL of water. After 2 h, separate the layers, extract the organic layer with water (300 mL), dry over Na₂SO₄, filter and evaporate to give 27.06 g of the title compound as a white foam.

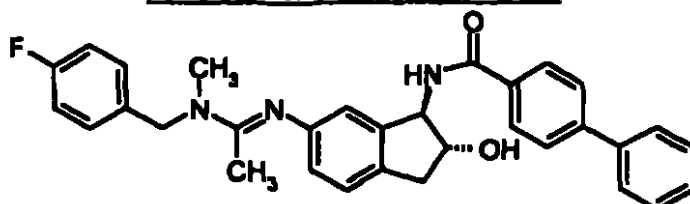
- 20 Crystallize a 10 g portion of the title compound from 10 mL/g of acetonitrile to afford 5.96 g of the title compound: mp 103-111 °C. MS (m/z): 508 (M+1).

Slurry the title compound obtained by recrystallization above in a mixture of 45 mL of ethyl acetate and 45 mL of hexane for 16 h to afford the title compound mp 139-142 °C.

- 25 Combine the title compound having mp 139-142°C (1 g) and absolute ethanol (12 mL). Heat to about 50°C until the solids dissolve. Add deionized water (4.5 mL) dropwise followed by the addition of seed crystals of the polymorph melting at about 150-152 °C. Cool to about 23 °C over 1.5 h, to give a thick suspension. Cool the suspension in an ice bath, filter, and dry in a vacuum oven at 50-60 °C to yield 0.76 g of the title compound: mp 150-152 °C.

- 30 As will be understood by one of ordinary skill in the art, an alternate name for the title compound is 6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2-hydroxy-1-biphenylamidoindane.

47

Example 2-2**Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)-amide**

5 Combine 1(R)-amino-2(R)-hydroxy-6-nitroindane S-mandelate 50.0 g (0.144 mole) and 750 mL of toluene. Add 375 mL (0.375 mole, 2.6 equiv) of 1N aqueous sodium hydroxide followed by 470 mL of water. Stir for about 22 minutes then add 35.5 g (0.159 mole, 1.1 equiv) of 4-biphenylcarbonyl chloride portion-wise over about 6 minutes. After 3.5 h, filter the resulting slurry, rinse the filter cake with toluene, dry in
10 vacuo at 50°C for 18 h to give 56.1 g of 1(R)-(4-biphenylcarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-nitroindane: IR (KBr, cm⁻¹): 3293, 1640, 1549, 1528, 1345, 1329, 1086, 739; HRMS calc'd for C₂₂H₁₈N₂O₄: 374.1267, Found: 374.1266.

 Combine 1(R)-(4-biphenylcarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-nitroindane 55.7 g, 550 mL of DMF and 2.8 g of 10% Pd/C catalyst. Hydrogenate at 50 psi (345 kPa) of
15 hydrogen at ambient temperature for 4.75 h. Filter the reaction mixture and dilute the filtrate with 1200 mL of water to give a slurry. Stir the slurry for 30 minutes, filter, wash with water, and dry in vacuo at 50°C. Combine the dried product and about 1 L of water and slurry for 30 minutes, filter, wash with water, and dry in vacuo at 50°C to afford 45.4 g (90%) of 1(R)-(4-biphenylcarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-aminoindane: IR (KBr, cm⁻¹):
20 3584, 3364, 3277, 1632, 1543, 1326, 1073, 743; HRMS calc'd for C₂₂H₂₀N₂O₂: 344.1525; Found: 344.1525.

 Combine N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)acetamide (364.8 g, 2.01 mol) and THF (9 L). Stir to dissolve and then add phosphorus pentasulfide (537.7 g, 1.21 mol). After 45 min, heat to reflux for 3 h, then cool and stir overnight to give a solid. Collect the solid
25 by filtration and rinse the cake with THF (4 L), evaporate the filtrate in vacuo to give a residue, dissolve the residue in methylene chloride (about 500 mL), and passed over a cake of silica gel 60 (1.2 kg) preconditioned with heptane. Elute with 4 L of heptane/methylene chloride (1:1) followed by 100 % methylene chloride to afford 217.98 g of N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)thioacetamide (55%): mp = 99-104 °C; R_f = 0.42
30 (methylene chloride); ¹H NMR (CDCl₃) 7.35-7.26 (m, 1), 7.14-6.96 (m, 3), 5.28 (s, 1.2) and 4.79 (s, 0.8), 3.42 (s, 1.2) and 3.15 (s, 1.8), 2.72 (s, 1.2) and 2.69 (s, 1.8). Note: Partial protons are believed to be due to rotomers.

48

-27-

Add methyl iodide (10.76 g, 75.8 mmol) in one portion to a suspension of N-methyl-N-(4-fluorobenzyl)thioacetamide (10 g, 50.6 mmol) in acetonitrile (50 mL). Heat at 35 °C for 46 h, then cooled to about 23 °C. Reduce the volume of the reaction mixture to about 25 mL by evaporation and then add methyl t-butyl ether (50 mL). Again reduce the volume by evaporation to 25 mL again and then dilute with another 50 mL of methyl t-butyl ether to give a solid. Cool to 0°C, filter, rinse with 15 mL of cold methyl t-butyl ether, and dry to yield 16.89 g of 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium iodide as a yellow solid, mp 142-150°C. MS (Electrospray): theoretical for iminium portion $C_{11}H_{13}FNS$: 212; Found: 212.

Combine 1(R)-(4-biphenylcarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-aminoindane 10.0 g (0.029 mol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 0.4 g (0.0032 mol, 0.011 equiv), 200 mL of acetone and 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium iodide 10.8 g (96% potency, 0.0305 mol, 1.05 equiv). After 6 h, concentrate the reaction mixture to a foam. Combine the foam and 120 mL of toluene, stir at ambient temperature for 19.5 h, filter, dry in vacuo at 50°C to give a residue, the hydroiodide salt of the title compound, characterized by the following NMR: ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); 7.82-7.93 (m, 1H); 6.90-7.69 (m, 14H); 4.85-5.25 (m, 2H); 4.60-4.80 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 3.00-3.20 (m, 2H); 2.60-2.75 (m, 1H); 2.10-2.35 (m, 4H).

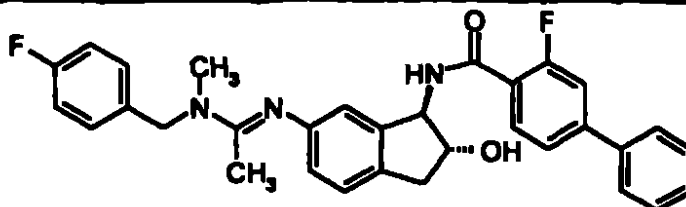
Dissolve the residue in 200 mL of methylene chloride and extract with 200 mL of 1.0 M aqueous sodium hydroxide followed by 200 mL of brine. Dry the organic layer over $MgSO_4$, filter, and evaporate in vacuo to afford 15 g of the title compound.

Combine 5.0 g of the compound obtained above and 200 mL of methylene chloride. Add 1.00 g of DARCO carbon, stir for 1h, and then filter through a bed of Hyflo. Evaporate in vacuo to afford 4.0 g of a residue. Dissolve the residue in absolute ethanol (about 40 mL) and add deionized water (12 mL) to give a solid. Heat the slurried solid to 55 °C for 30 min, allow to cool to room temperature, and stirred. After 24h, filter, rinse with 10 mL of a 10:3 EtOH:water mixture, dry in vacuo to afford 1.5 g of the title compound: mp 108-112°C.

One of ordinary skill in the art will recognize that an alternate name for the title compound is 6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2-hydroxy-1-biphenylamidoindane.

49

-28-

Example 3-13-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

- 5 Combine 4-bromo-2-fluorobenzoic acid (10 g, 45.7 mmol), methanol (100 mL), and concentrated sulfuric acid (5.0 mL). Heat to reflux. After 16 h, cool to room temperature and evaporate in vacuo to afford a white solid. Dissolve the solid in ethyl acetate (about 40 mL), extract with 2 x 80 mL saturated aqueous sodium bicarbonate and 1 x 80 mL brine, dry over MgSO_4 , filter, and evaporate in vacuo to yield 9.32 g (88%) of
- 10 methyl 4-bromo-2-fluorobenzoate as a white solid. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) 8.80 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=10.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.4$ Hz, 1.8 Hz, 0.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); IR (cm^{-1} , KBr): 3010, 2995, 1723, 1603, 1484, 1438, 1406, 1294, 1277, 1095, 885; Anal calc'd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$: C, 41.23; H, 2.60; Found: C, 40.97; H, 2.61.
- 15 Combine methyl 4-bromo-2-fluorobenzoate (9.3 g, 40.0 mmol), phenylboronic acid (9.75 g, 80.0 mmol), and cesium fluoride (32.6 g, 100.1 mmol), DMF (190 mL) and deionized water (50 mL). Heat to 80°C and add $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (303 g, 4.0 mmol). After 20 min, cool to room temperature, filter through HyFlo with the aid of 100 mL ethyl acetate, extract the filtrate with 2 x 100 mL 5% aqueous lithium chloride, 2 x 50 mL 1.0 M
- 20 aqueous sodium hydroxide, and 2 x 100 mL brine. Separate the organic phase, dry over MgSO_4 , filter, and evaporate in vacuo to yield 8.85 g (96%) of methyl 3-fluorobiphenyl-4-carboxylate as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 8.01 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H); IR (cm^{-1} , KBr): 3033, 2954, 1721, 1622, 1437, 1409, 1298, 1289, 1266, 1097; Anal calc'd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_2$: C 73.03, H
- 25 4.82; Found: C 73.06, H 4.86.
- Combine methyl 3-fluorobiphenyl-4-carboxylate (8.18 g, 35.5 mmol), THF (225 mL), and 1.0 M aqueous sodium hydroxide (225 mL). Heat at 50°C for 8 h. Cool to room temperature, add 1.0 M aqueous hydrochloric acid (300 mL), and extract with 2 x 200 mL ethyl acetate. Separate the organic phase, dry over MgSO_4 , filter, and evaporate in
- 30 vacuo to afford 7.12 g (93%) of 3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid as a white solid. ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) 13.22 (br s, 1H), 7.93 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H); IR (cm^{-1} , KBr): 3035, 2666, 2575, 1699, 1621,

50

1563, 1408, 1298, 1265, 1193, 904; Anal calc'd for $C_{13}H_9FO_2$: C 72.22, H 4.20; Found: C 72.18, H 4.35.

Combine 3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid 10.46 g (0.048 mol), 432 mL of methylene chloride, 7 drops of dimethylformamide, and 5.44 mL (0.062 mol, 1.3 equiv) of oxalyl chloride. After 2 h, evaporate the solvent to afford 3-fluorobiphenyl-4-carbonyl chloride as a solid.

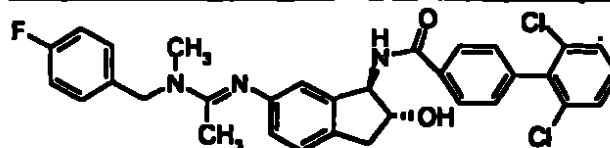
Combine 1-methylthio-1-methyl-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylimmonium triflate 20.96 g (0.58 mol), 53 mL of pyridine, and 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-aminoindane 15.33 g (0.58 mol, 1 equiv). After 4.2 h, evaporate by rotary evaporation to remove most of the pyridine, add ethyl acetate, and remove by rotary evaporation to give a residue. Store the residue overnight at 0°C, add ethyl acetate (400 mL), and extract with 200 mL of 1 N aqueous sodium hydroxide followed by 200 mL of water. Dry the organic layer over Na_2SO_4 , filter and evaporate to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with a gradient of 3 – 10% methanol in methylene chloride to afford 18.85 g (76%) of 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-(1-methyl-N'-(4-fluorobenzyl)-N'-methylamidino)indane: MS m/z = 428 (M+1), mp = 123-132°C.

Combine 1(R)-(t-butoxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-6-(1-methyl-N'-(4-fluorobenzyl)-N'-methylamidino)indane 18.86 g (0.044 mol) and 110 mL of trifluoroacetic acid in an ice bath. When the addition is complete remove the ice bath and stir at room temperature for 2.5 h. Evaporate the reaction mixture by rotary evaporation to afford a residue. Dissolve the residue in 100 mL of methylene chloride and cool in an ice bath to about 13°C, add 1N aqueous sodium hydroxide (272 mL), followed by 3-fluorobiphenyl-4-carbonyl chloride 11.26 g (0.048 mol, 1.1 equiv) dissolved in 120 mL of methylene chloride. Add an additional 30 mL of 1 N aqueous sodium hydroxide and stir at about 10°C for 40 min. Partition the reaction mixture between water and methylene chloride. Separate the layers and extract the organic with water, dry, and concentrated on a rotary evaporator to afford 20.67 g of residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with a gradient of 3 – 10% methanol in methylene chloride, followed by a second chromatography on silica gel using a Prep 2000 eluting with a gradient of 3 – 10% methanol in methylene chloride, to afford 11.34 g (49%) of the title compound: MS m/z = 526 (M+1).

As will be understood by one of ordinary skill in the art, an alternate name for the title compound is 6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2-hydroxy-1-(2-fluorobiphenylamido)indane.

51

-30-

Example 4-12',6'-Dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

- 5 Add DMF (1.6 mL) to a mixture of N-cyclohexylcarbodiimide-N-methylpolystyrene resin (Novobiochem, 2.0 mmol/g) (150mg, 0.30 mmol) and 2',6'-dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid (14mg, 0.05 mmol) followed by a solution of N-hydroxysuccinimide (2.3mg, 0.02 mmol) in DMF (0.2 mL) and then a solution of N'-(3-amino-2-hydroxyindan-5-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methyl-acetamidine (6.6mg, 0.02
- 10 mmol) in DMF (0.2 mL). Agitate the mixture for 16 hours then add polystyrene trisamine resin (Argonaut Technologies, 3.7 mmol/g) (100mg, 0.37 mmol) and agitate for a further 24 hours. Filter the mixture to deliver a 0.01 M solution of the title compound. MS (m/e): 577 (M⁺).

- 15 Examples 4-2 through 4-37 are prepared essentially as Example 4-1.

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
4-2	2',6'-Dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	542 (M ⁺)
4-3	2-Methylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (M ⁺)
4-4	2'-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	542 (M ⁺)
4-5	4'-Trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	576 (M ⁺)
4-6	3-Chloro-2',4'-difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	578 (M ⁺).
4-7	2'-Trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-	576 (M ⁺)

52

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
	hydroxyindan-1-yl)amide	
4-8	4'-Methylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (M ⁺)
4-9	6-(2,6-Difluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	545 (M ⁺)
4-10	6-(2-Methylphenyl)pyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	523 (M ⁺)
4-11	3',4'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	544 (M ⁺)
4-12	3',5'-Dimethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	536 (M ⁺)
4-13	4-Cyclohexylphenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	514 (M ⁺)
4-14	3'-Cyanobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	533 (M ⁺)
4-15	3',5'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	544 (M ⁺)
4-16	3'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	526 (M ⁺)
4-17	2',4'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	544 (M ⁺)
4-18	2',3'-Dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	576 (M ⁺)
4-19	4'-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-	542 (M ⁺)

53

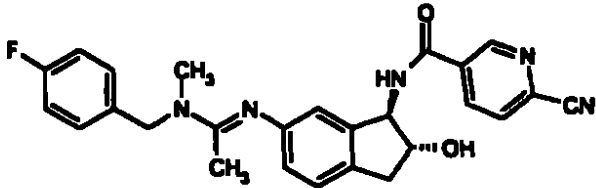
Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
	fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	
4-20	3'-Chlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	542 (M ⁺)
4-21	4-Trifluoromethylphenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	500 (M ⁺)
4-22	4-Methylphenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	446 (M ⁺)
4-23	3',5'-Dichlorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	576 (M ⁺)
4-24	2',4',6'-Trimethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	550 (M ⁺)
4-25	6-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	541 (M ⁺)
4-26	5-(2,4-Difluorophenyl)pyridine-2-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	545 (M ⁺)
4-27	2'-Fluoro-4'-trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	594 (M ⁺)
4-28	4-(Pyrrol-1-yl)phenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	597 (M ⁺)
4-29	6-Methylpyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	447 (M ⁺)
4-30	4-Cyanophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	457 (M ⁺)

SH

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
4-31	3,2',6'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	562 (M ⁺)
4-32	3,2',6'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	541 (M ⁺)
4-33	2'-Methylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (M ⁺)
4-34	2'-Methoxybiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	538 (MH ⁺)
4-35	3,2'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	544 (MH ⁺)
4-36	6'-Fluoro-2'-trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	594 (MH ⁺)

Example 5-1

6-Cyanopyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide



5

Dissolve equimolar amounts of N'-(3-amino-2-hydroxyindan-5-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylacetamidine (229 mg, 0.70 mmol) and 6-cyano-3-carboxypyridine (0.70 mmol, 103 mg) in anhydrous DMF (4.0 mL). Add triethylamine (0.487 mL, 3.50 mmol), followed by benzotriazol-1-yloxytris-dimethylamino phosphonium hexafluorophosphate (296 mg, 0.70 mmol). Allow the reaction to stir at room temperature for 0.5 hours. Dilute the reaction with water (100 mL) and extract with EtOAc (3x50 mL). Dry the combined organic layers over MgSO₄, filter and concentrate. Dissolve the crude reaction product in THF (5.0 mL). Add hydroxide resin (BIO-RAD AG 1-X8 resin, 20-50 mesh – washed with water), 1M NaOH, MeOH, ether and dried in

10

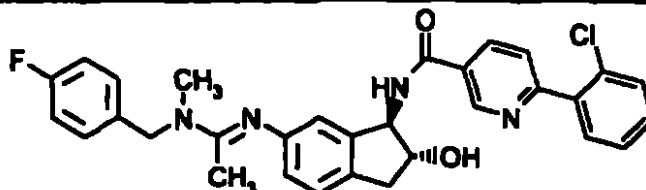
55

vacuo) until solution is basic and stir at ambient temperature for 24 h. Filter the reaction, wash with additional THF, evaporate onto silica gel and purify by flash column chromatography with EtOAc/Hexanes to give 253 mg (79%) of the title compound as a white solid. MS (m/e): 458 (M⁺).

5

Examples 5-2 through 5-8 are prepared essentially as Example 5-1.

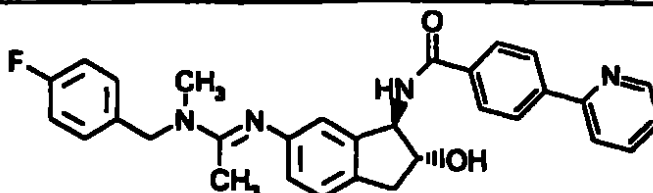
Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
5-2	3,5-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	544.2 (M ⁺)
5-3	4-(Thien-3-yl)phenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	514.1 (M ⁺)
5-4	6-Trifluoromethylpyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	501.1 (M ⁺)
5-5	3-Fluoro-2'-trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	594.1 (M ⁺)
5-6	2-Fluoro-4-trifluoromethylphenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	518.4 (M ⁺)
5-7	2'-Chloro-3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	560.2 (M ⁺)
5-8	5-Phenylpyrazine-2-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	510.3 (M ⁺)

Example 6-1**6-(2-Chlorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide**

- 5 Dissolve N'-(3(R)-amino-2(R)-hydroxyindan-5-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylacetamidine (42mg, 0.13 mmol) and 6-(2-chlorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid (103 mg, 0.70 mmol) in anhydrous DMF (2.5 mL). Add triethylamine (0.178 mL) followed by benzotriazol-1-yloxytris-dimethylamino phosphonium hexafluorophosphate (54 mg, 0.13mmol). Allow the reaction to stir at room temperature until completion.
- 10 Dilute the reaction with water (100 mL) and extract with EtOAc. Dry the combined organic layers over MgSO_4 , filter, and concentrate. Purify by flash column chromatography with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ mixtures to yield 276 mg (35.7%) of solid title compound is isolated. MS (m/e): 543.0 (M^+).

- 15 Examples 6-2 through 6-4 are prepared essentially as Example 6-1.

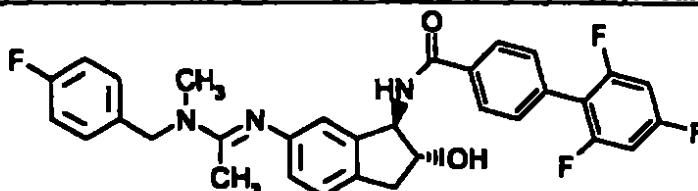
Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
6-2	6-(2,4-Difluorophenyl)pyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	545.1 (M^+)
6-3	4-Iodophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	558.0 (M^+)
6-4	6-(Thien-3-yl)pyridine-3-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	515.4 (MH^+)

Example 7-14-(Pyridin-3-yl)phenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

5 Combine 4-iodophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide (0.131g, 0.235 mmol), 2-(tributylstannyl)pyridine (0.129g, 0.352 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.406g, 0.352 mmol) in dioxane at 80°C. Heat with stirring until completion. Remove the solvent by evaporation. Dilute the residue

10 with Ethyl acetate and stir with an equal volume of saturated potassium fluoride for 3 hours. Filter the solution through a pad of celite. Separate the organic layer from the aqueous layer and dry over magnesium sulfate. Remove the organic solvent by evaporation and purify via flash chromatography with dichloromethane and methanol to yield 0.035g (30%) of the title compound as solid material. MS (m/e): 509.2 (M⁺).

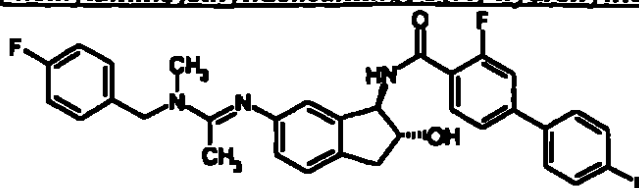
15

Example 8-12',4',6'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

20 Combine 2',4',6'-trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid (66 mg, 0.26 mmol), EDC (53mg, 0.28 mmol) and N-hydroxysuccinimide (0.33mg, 0.28mmol) in dichloromethane and stir until completion. Wash the solution with 1 N hydrochloric acid. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue is combined with N'-(3(R)-amino-2(R)-hydroxyindan-5-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-N-methylacetamidine (42mg, 0.13 mmol) in dichloromethane and stirred until completion of reaction. The solvent is removed by evaporation and the residue purified via flash chromatography with dichloromethane and methanol to yield 37 mg of the title compound. MS (m/e): 562.0 (M⁺).

25

56

Example 9-13,4'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

- 5 Stir a mixture of 3,4'-difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (160 mg, 0.684 mmol), N-hydroxysuccinimide (79 mg, 0.684 mmol) and DCC (141mg, 0.684 mmol) in 15 mL of methylene chloride at rt for 2 h. Combine (6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (256 mg, 0.62 mmol) with TFA (2 mL) at 0°C and stir for 2 hr. Evaporate
- 10 TFA under reduced pressure. Dissolve the residue in methylene chloride and evaporate to dryness – repeat this process three times. Add 5 mL of methylene chloride and 1 mL of triethylamine. Add this resulting solution to the above mixture and stir at rt for 12 h. Pour the mixture into methylene chloride, wash with water, dry with Na₂SO₄, and concentrate. Purify the residue by column chromatography (silica gel, 3% MeOH in
- 15 CH₂Cl₂) to give 199 mg of the title compound as a white solid (55 % yield).

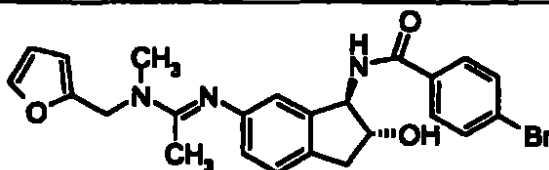
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (1 H, t, J = 8.4 Hz), 7.58 (2 H, dd, J = 8.8 and 4.8 Hz), 7.32 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 7.26-7.23 (2 H, m), 7.19-7.12 (3 H, m), 7.04 (2 H, t, J = 8.8 Hz), 6.68 (1 H, s), 6.66 (1 H, s), 5.32 (1 H, t, J = 5.2 Hz), 4.82-4.72 (1 H, m), 4.64 (2 H, s), 4.56 (1 H, q, J = 6.4 Hz), 3.32 (1 H, dd, J = 15.6 and 8.0 Hz), 3.00 (3 H, s), 2.96 (1 H, dd, J = 15.2 and 8.4 Hz), 1.96 (3 H, s). MS 544 (MH⁺).
- 20

Examples 9-2 through 9-6 are prepared essentially as Example 9-1.

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
9-2	4'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	526 (MH ⁺)
9-3	4'-Fluoro-2'-methoxybiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	556 (MH ⁺)
9-4	2',6'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	544 (MH ⁺)

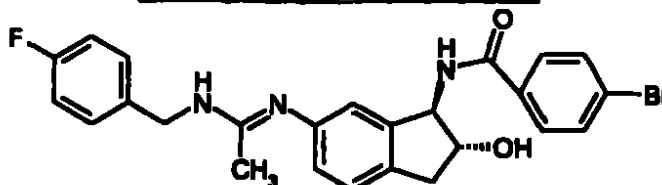
58

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
9-5	2'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	526.1 (MH ⁺)
9-6	3,2',4'-Trifluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	562 (M+1)

Example 10-14-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((furan-2-ylmethyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

To a mixture of thioacetamide (10.04 g, 133.64 mmol) and K₂CO₃ (45.80 g, 331.38 mmol) in 100 ml THF at 0 °C add phthaloyl chloride (28.49 g, 140.32 mmol) dropwise. Raise the reaction temperature to 25 °C after 2 hours and allow it to stir for an additional 2 hours before cooling the reaction mixture to 0 °C again. Quench the reaction by adding 125 mL of ice water dropwise. Extract the reaction mixture with EtOAc (2X). Dry the organic layer with MgSO₄ and remove the solvent *in vacuo* to yield 3.7 g of N-thioacetyl-isoindole-1,3-dione as a crude reddish solid.

Dissolve N-methylfurfurylamine (117.2 mg, 1.05 mmol) in 20 ml Et₂O at 25 °C. To this add N-thioacetyl-isoindole-1,3-dione (294.4 mg, 1.43 mmol) and allow to stir for 24 hours. Add MeOTf (181.7 mg, 1.11 mmol) to the reaction mixture and allow to stir for an additional 23 hours. Decant the Et₂O from the oil and triturate the oil with Et₂O – repeat this three times. Remove any excess Et₂O from the oily residue *in vacuo* to obtain 320.4 mg of crude thioimidate as an oil. Dissolve this crude product (161.1 mg, 0.483 mmol) in 10 mL pyridine and add N-(6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)-4-bromobenzamide (107.5 mg, 0.310 mmol). Allow the reaction to stir at 25 °C for 22 hours. Remove the solvent *in vacuo* and partition the residue between CH₂Cl₂ and saturated aqueous NaHCO₃. Dry the organic layer with MgSO₄. Filter and remove the solvent *in vacuo* to give 146.2 mg of crude product. Purify via Biotage chromatography (1%MeOH/EtOAc) to afford 63.6 mg of the title compound as an off-white solid (43%). MS (m/e): 483 (M+1).

Example 11-14-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide

5 Step a) Combine (6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (3.7 g, 14.0 mmol) with 10 mL of TFA at 0°C. Stir the mixture for 1 h and evaporate to dryness. Add to the residue 6.5 mL of triethylamine and 30 mL of methylene chloride. Combine this mixture slowly with a solution of 4-bromobenzoic acid benzotriazole-1-yl ester in 15 mL of methylene chloride at 0 °C. Stir the resulting mixture for 12 h at rt.
10 Filter to give 3.4 g (70 % yield) of N-(6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)-4-bromobenzamide as white solid. MS 348 (MH⁺).

 Step b) Add acetyl chloride (9.28 g, 118 mmol) to a mixture of triethylamine (16.0 g, 158 mmol) and 4-fluorobenzylamine (9.90 g, 78.8 mmol) in 200 mL of ethyl acetate at 0°C and stir for 12 hours. Add 100 mL of water to the mixture. Extract aqueous layer with
15 ethyl acetate (3x100 mL). Combine organic layers and wash with brine then dry over anhydrous Na₂SO₄. Remove solvent under reduced pressure to give N-(4-fluorobenzyl)acetamide (13.5 gm) in 100% yield as a yellow oil. Add NaH (6.5 g, 162 mmol) to N-(4-fluorobenzyl)-acetamide (13.5 g, 80.8 mmol) in 200 mL of tetrahydrofuran at 0°C and stir for 4 hours. Then add methyl iodide (22.9 g, 161.6 mmol)
20 to the above mixture and stir for 12 hours. Pour mixture into 200 mL of water. Extract aqueous layer with methylene chloride (3x200 mL). Combine organic layers and wash with brine then dry over anhydrous Na₂SO₄. Remove solvent under reduced pressure. Purify the residue by column chromatography (silica gel, 5% acetone in hexanes, 50 % acetone in hexanes) to give N-(4-fluorobenzyl)-N-methylacetamide (9.1 gm) in 64 %
25 yield as a yellow oil. Add Lawesson reagent (20.3 g, 50.3 mmol) to N-(4-fluorobenzyl)-N-methylacetamide (9.1 g, 50.3 mmol) in 200 mL of toluene and heat to 100 °C for three hours. Remove solvent under reduced pressure. Purify the residue with a column chromatography (silica gel, 2% methylene chloride in hexanes, 100% methylene chloride) to give N-(4-fluorobenzyl)-N-methylthioacetamide (5.6g) 56.5 % as a yellow solid: MS
30 198 (MH⁺).

 Step c) Add Lawesson reagent (1.8 g, 3.6 mmol) to N-(4-fluorobenzyl)acetamide (0.9 g, 5.4 mmol) in 50 mL of toluene and heat to 80 °C for 12 hours. Remove solvent under reduced pressure. Purify the residue by column chromatography (silica gel,

Acetone: Hexane = 20:80) to give a mixture. Wash with ether and discard insoluble solid impurities by filtration. Remove solvent under reduced pressure to give N-(4-fluorobenzyl)-thioacetamide (0.7 gm) in 71 % as a yellow solid: MS 184 (MH⁺).

- 5 Step d) Add methyl trifluoromethanesulfonate (0.190 g, 1.16 mmol) to a solution of N-(3-fluorobenzyl)thioacetamide (0.106 g, 0.580 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂ at room temperature. Stir the mixture for 30 minutes and remove the solvent under reduced pressure. Dissolve the residue in 5 mL of pyridine. Then add the trifluoroacetic acid salt of N-(6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)-4-bromobenzamide to the solution. Stir for three hours. Remove pyridine under reduced pressure. Purify the residue with column chromatography (silica gel/ Hexanes:Acetone = 7:3, 1:1) to give 40 mg of the title compound in 14 % yield as a white solid: MS 496(MH⁺).
- 10

Examples 11-2 through 11-17 are prepared essentially as Example 11-1.

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
11-2	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((3-fluorobenzyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	496 (MH ⁺)
11-3	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (MH ⁺)
11-4	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-methoxybenzyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	508 (MH ⁺)
11-5	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((3-methoxybenzyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	508 (MH ⁺)
11-6	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-methoxybenzyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	508 (MH ⁺)
11-7	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	510 (MH ⁺)
11-8	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(4-fluorophenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	510 (MH ⁺)

52

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
11-9	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(2-fluorophenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	510 (MH ⁺)
11-10	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(4-methoxyphenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	MS 522(MH ⁺)
11-11	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(3-fluorophenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	510 (MH ⁺)
11-12	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(2-methoxyphenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (MH ⁺)
11-13	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(3-methoxyphenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (MH ⁺)
11-14	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	552 (MH ⁺)
11-15	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	536 (MH ⁺)
11-16	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(4-fluorophenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	524 (MH ⁺)
11-17	4-Bromophenyl-1-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(2-methoxyphenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	536 (MH ⁺)

Example 12-1**Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide**

Combine (6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (1.5 g, 5.68 mmol) with 5 mL of TFA at 0 °C. Stir the mixture for 1 h and then evaporate to dryness. Added 3.0 mL of triethylamine and 30 mL of methylene chloride the residue. To this mixture, add a solution of biphenyl-4-carboxylic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (1.76 g, 5.96 mmol) in 15 mL of methylene chloride. Stir the resulting mixture for 12 h. Evaporate solvent and purify the residue by a column chromatography (silica gel/ MeOH:CH₂Cl₂ = 9:1) to give 1.88 g (96 % yield) of biphenyl-4-carboxylic acid (6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)amide; MS 345 (MH⁺).

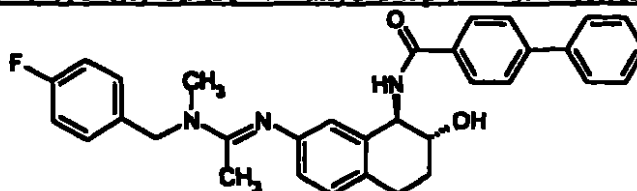
Add methyl trifluoromethanesulfonate (0.290 g, 1.76 mmol) to a solution of N-(4-fluorobenzyl)thioacetamide (0.2 gm, 1.0 mmol) in 5 mL of CH₂Cl₂ at room temperature. Stir the mixture for 30 minutes and remove the solvent under reduced pressure. Dissolve the residue in 5 mL of pyridine. Then add biphenyl-4-carboxylic acid (6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)amide to the solution. Stir for 12 hours. Remove pyridine under reduced pressure. Purify the residue with column chromatography (silica gel/ Hexanes: Acetone = 7:3, 1:1) to give 78 mg of the title compound in 35 % yield as a white solid: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 7.4, 1.6 Hz), 7.50 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.28 (2H, dd, J = 8.8, 6.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.37 (1H, s), 5.33 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.59 (2H, s), 4.45 (1H, q, J = 6.0 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 14.8, 7.2 Hz), 2.90 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 14.8, 7.2 Hz), 1.88 (3H, s); MS 508 (MH⁺).

Examples 12-2 through 12-7 are prepared essentially as Example 12-1.

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
12-2	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((3-methoxybenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)-amide	520 (MH ⁺)
12-3	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((3,4-difluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	526 (MH ⁺)
12-4	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(4-fluorophenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-	508 (MH ⁺)

64

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
12-5	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(2-methoxyphenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	520 (MH ⁺)
12-6	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(2-fluorophenyl)ethyl)amino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	508 (MH ⁺)
12-7	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((2-(4-fluorophenyl)ethyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide	522 (MH ⁺)

Example 13-1**Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(7-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)amide**

5

Stir a mixture of 1-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol (500 mg, 2.40 mmol) and 1N NaOH (4.8 mL, 4.8 mmol) in a mixture of 50 mL of toluene and 50 mL of water for 30 minutes. Added biphenyl-4-carbonyl chloride (570 mg, 2.64 mmol) slowly and stir for four hours at room temperature. Remove the solid by filtration, and wash with toluene. Evaporate solvent under reduced pressure. Biphenyl-4-carboxylic acid (2-hydroxy-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-amide is obtained in 54% as a white solid: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.43(2H, t, J = 6.8 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.95-4.01 (1H, m), 2.87-3.07(2H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 1.81-1.94 (1H, m); MS 389(MH⁺). The above compound (0.25 g, 0.64 mmol) is reduced in 10 mL of DMF with 48 mg of 10 % Pd-C at room temperature under 60 psi (414 kPa) for overnight to form biphenyl-4-carboxylic acid (7-amino-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-amide, obtained in 96% as a yellow oil. MS 359 (MH⁺).

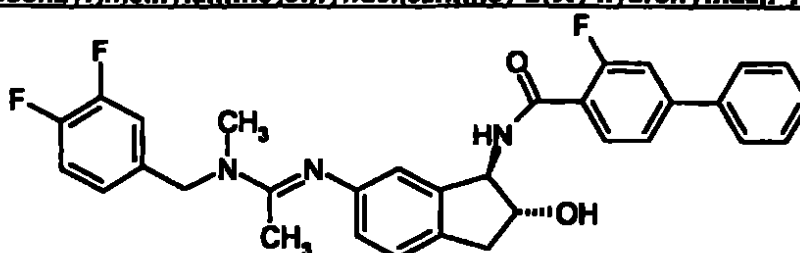
20

Add methyl trifluoromethanesulfonate (0.150 g, 0.915 mmol) to a solution of N-4-fluorobenzyl-N-methylthioacetamide (0.145 g, 0.736 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂ at room temperature. Stir the mixture for 30 minutes and remove the solvent under reduced pressure. Then add biphenyl-4-carboxylic acid (7-amino-2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-

naphthalen-1-yl)-amide (0.22 g, 0.61 mmol) followed by 5 mL of pyridine. Stir the resulting mixture for 12 h. After evaporate pyridine, purify the residue by column chromatography (silica gel, 5 % MeOH in CH₂Cl₂) to give 10 mg of the title compound in 2.6 % yield as a light yellow solid: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 6.0, 8.8 Hz), 6.98-7.05 (3H, m), 6.72 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.60 (2H, s), 3.98-4.04 (2H, m), 3.41 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.96 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 4.8 Hz), 2.15-2.21 (2H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.60-1.64 (1H, m); MS 522 (MH⁺).

Example 14-1

3-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((3,4-difluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide



Beginning with 3,4-difluorobenzylamine, N-(3,4-difluorobenzyl)-N-methylthioacetamide is prepared essentially as Step b, Example 11-1, and is obtained in 66 % yield as a yellow solid: MS 216 (MH⁺).

Add methyl trifluoromethanesulfonate (0.750 g, 3.49 mmol) to a solution of N-(3,4-difluorobenzyl)-N-methylthioacetamide (0.145 g, 0.736 mmol) in 10 mL of CH₂Cl₂ at room temperature. Stir the mixture for 30 minutes and remove the solvent under reduced pressure. Then add (6-amino-2-hydroxyindan-1-yl)-carbamic acid t-butyl ester (0.78 g, 2.97 mmol) followed by 5 mL of pyridine. The resulting mixture is stirred for 12 h. After pyridine is evaporated, the residue is purified by column chromatograph (silica gel, 3 % MeOH in CH₂Cl₂) to give 0.98 g of (6-(1-((3,4-difluorobenzyl)-methyl-amino)-ethylideneamino)-2-hydroxyindan-1-yl)-carbamic acid tert-butyl ester as a white solid: MS 446 (MH⁺).

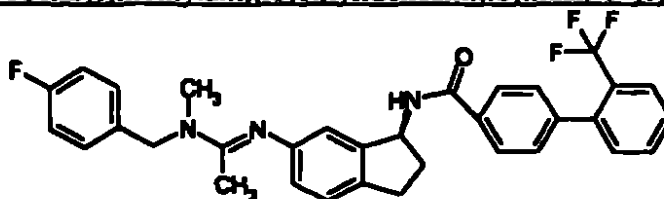
Add 5 mL of trifluoroacetic acid to (R)-(6-(1-((3,4-difluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (180 mg, 4.04 mmol) and stir for 30 minutes. Remove solvent under reduced pressure. Dissolve the residue in 15 mL of CH₂Cl₂. Then add 3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester (150 mg, 4.79 mmol) and triethylamine (0.6 mL, 4.0 mmol) to the solution and stir for 12 hours. Pour the mixture into methylene

chloride, wash with water, dry with Na_2SO_4 , and then concentrate. Purify the residue by column chromatography (silica gel, 3% MeOH in CH_2Cl_2) to give 35 mg of the title compound as a white solid in 16 % yield: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.88 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.7 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11-7.14 (1H, m), 6.71 (2H, dd, $J = 10.0, 1.2$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.69 (2H, s), 4.54 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.54 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.29 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.07 (3H, s), 2.88 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 1.99 (3H, s); MS 544 (MH^+).

10

Example 15-1

2'-Trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-(4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)amide



Combine 1-aminoindan (1.0g, 8.1 mmol) with 6.6 mL of fuming HNO_3 at -10°C . Stir the resulting mixture for 30 min, pour into ice and then stir for 30 min. Collect the solid, wash with water, and dry to afford 0.614 g (42 %) of product. Mix with di-tert-butyl dicarbonate (0.929 g, 4.26 mmol) in THF. Combine the mixture with saturated K_2CO_3 aqueous solution to adjust to pH 11. Stir for 8 h, pour into CH_2Cl_2 , wash with water, dry, and concentrate. Dissolve the residue into a 1:1 mixture of ether and hexane, then keep at -10°C overnight. Collect the solid and dry to give 0.57 g (59 %) of (6-Nitro-indan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.16 (1 H, br s), 8.11 (1 H, dd, $J = 8.4$ and 2.0 Hz), 7.34 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.25 (1 H, q, $J = 8.8$ Hz), 4.78 (1 h, br d, $J = 6.4$ Hz), 3.08-2.00 (1 H, m), 2.96-2.78 (1 H, m), 2.72-2.62 (1 H, m), 1.93-1.83 (1 H, m), 1.51 (9 H, s).

Add KBH_4 (1.59 g, 29.4 mmol) slowly to a mixture of (6-nitro-indan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (1.17 g, 4.2 mmol) and CuCl (1.25 g, 12.6 mmol) in 50 mL of methanol at 0°C over 15 min. Stir the mixture for 1 h and then pass through a Florisil pad. Evaporate the THF and dissolve the solid in EtOAc. Wash the mixture with water, dry, and concentrate to afford 0.76 g (73 %) of (6-aminoindan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.99 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.65 (1 H, s), 6.56 (1 H, dd, $J = 8.0$ and 2.0 Hz), 5.09 (1 H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.70 (1 H, br d, $J = 7.2$ Hz), 3.60 (2 H, s), 2.86-2.79 (1 H, m), 2.75-2.67 (1 H, m), 2.58-2.47 (1 H, m), 1.78-1.69 (1 H, m), 1.48 (3 H, s).

2.86-2.79 (1 H, m), 2.75-2.67 (1 H, m), 2.58-2.47 (1 H, m), 1.78-1.69 (1 H, m), 1.48 (3 H, s).

Add MeI (0.623 g, 4.4 mmol) to a solution of N-4-fluorobenzyl-N-methylthioacetamide (0.662 g, 3.4 mmol) in 10 mL of ether at rt. Stir the mixture for 3 h and evaporate the ether under vacuum. Add (6-aminoindan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (0.7 g, 2.28 mmol) followed by 5 mL of pyridine. Stir the resulting mixture for 12 h. Evaporate pyridine and purify the residue by column chromatography (silica gel, 3 % MeOH in CH₂Cl₂) to give 1.26 g of (6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester as a light yellow solid; MS 412 (MH⁺); ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.35-7.29 (2 H, m), 7.18-7.10 (3 H, m), 6.70 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 5.06 (1 H, t, J = 6.8 Hz), 4.69 (2 H, s), 3.05 (3 H, s), 2.97-2.91 (1 H, m), 2.84-2.77 (1 H, m), 2.55-2.48 (1 H, m), 1.97 (3 H, s), 1.52 (9 H, s).

Stir a mixture of 2'-trifluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (100 mg, 0.376 mmol), N-hydroxysuccinimide (43 mg, 0.376 mmol) and DCC (77 mg, 0.376 mmol) in 15 mL of methylene chloride at rt for 2 h. Combine (6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester (129 mg, 0.313 mmol) with TFA (2 mL) at 0 °C and stir for 2 hr. Evaporate TFA under reduced pressure. Dissolve the residue in methylene chloride and evaporate to dryness; repeat this three times. Add 5 mL of methylene chloride and 1 mL of triethylamine. Add this resulting solution to the above mixture and stir at rt for 12 h. Pour the mixture into methylene chloride, wash with water, dry with Na₂SO₄, and concentrate. Purify the residue by column chromatography (silica gel, 3% MeOH in CH₂Cl₂) to give 82 mg of the title compound as a white solid (47 % yield).

MS 560 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 7.49 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.26-7.21 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 (2 H, t, J = 8.8 Hz), 6.75 (1 H, s), 6.64 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 5.67 (1 H, q, J = 7.6 Hz), 4.61 (2 H, q, J = 10.0 Hz), 2.97 (3 H, s), 2.94-2.83 (1 H, m), 2.75-2.68 (1 H, m), 2.00-1.70 (4 H, br s), 1.69-1.58 (1 H, m).

Examples 15-2 through 15-7 are prepared essentially as Example 15-1.

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
15-2	3,5-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-	528 (MH ⁺)

66

Ex. #	Compound Name	MS (m/e)
	yl)amide	
15-3	2'-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)amide	510 (MH ⁺)
15-4	2',6'-Difluoromethylbiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)amide	528 (MH ⁺)
15-5	Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)amide	492 (MH ⁺)
15-6	3-Fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)amide	510 (MH ⁺)
15-7	3,2'-Difluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)indan-1-yl)amide	528 (MH ⁺)

Example P-1

Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide hemihydrate

- 5 Add 21.8 L of methanol to 2.86 kg of biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide solvate. Pass the solution through a carbon impregnated filter and rinse the filter with 24 L of methanol. Add 5.7 kg of water to the solution over 35 min followed by 15 g of Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-
- 10 hydroxyindan-1-yl)amide hemihydrate seed crystals. After 20 min, add 1.15 kg of water followed by 15 g of seed crystals. After 1 h, add another 1.15 kg of water over 30 min followed by 15 g of seed crystals. After 10 min, add 3.4 kg of water over 1 h and stir the slurry at room temperature for 1 h and at 0 °C for 45 min. Collect the solid by filtration, rinse with a cold solution of 11.4 L of methanol and 2.9 L of water, and dry to afford 2.19
- 15 kg of the title compound as a white solid.

Example P-2**Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide hemihydrate**

Dissolve biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide solvate (2.0 g) in methanol (24 mL) at 20-23 °C. Add water (5 mL) to the solution, followed by hemihydrate seed crystals (20 mg). Stir the mixture for 2 h at 20-23 °C, then cool to 0-5 °C. Filter the mixture, wash with a solution of methanol (8 mL) and water (2 mL), and dry at 50-60 °C under vacuum for 16 h to give 1.66 g of the title compound.

10

Example P-3**Biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide hemihydrate**

Combine a solution of 6-(1-((4-Fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2-hydroxy-1-biphenylaminoindane acetonitrile solvate (101 g) and methanol (1.2 L) with Darco G-60 (5 g). After stirring for 15-30 min at 15-25 °C, filter the mixture and rinse the filtered solids with methanol (0.4 L). Add water (0.4 L) to the combined filtrate, rinse, and add hemihydrate seed crystals (1.5 g). Stir the mixture 2-3 h at 15-25 °C, then cool to 0-5 °C and stir another 90 min. Filter the mixture, wash with a 0-5 °C solution of methanol (0.8 L) and water (0.2 L), and dry at 47-53 °C under vacuum for 20 h to give 88.7 g of the title compound.

20

The compounds of the present invention can be administered alone or in the form of a pharmaceutical composition, that is, combined with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, the proportion and nature of which are determined by the solubility and chemical properties of the compound selected, the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice. The compounds of the present invention, while effective themselves, may be Formulated and administered in the form of their pharmaceutically acceptable salts, for purposes of stability, convenience, solubility, and the like. In practice, the compounds of Formula I are usually administered in the form of pharmaceutical compositions, that is, in admixture with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

25

30

20

-49-

Thus, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable diluent. The present invention also provides suitable packaging, including a label, containing the pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I.

5 The compounds of Formula I can be administered by a variety of routes. In effecting treatment of a patient afflicted with disorders described herein, a compound of Formula I can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in an effective amount, including oral and parenteral routes. For example, compounds of Formula I can be administered orally, by inhalation, subcutaneously, 10 intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, occularly, topically, sublingually, buccally, and the like. Oral administration is generally preferred for treatment of the disorders described herein.

One skilled in the art of preparing Formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the 15 compound selected, the disorder or condition to be treated, the stage of the disorder or condition, and other relevant circumstances. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material 20 which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like.

25 The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the 30 present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations according to the present invention may be determined by a person skilled in the art.

35 The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or

71

-50-

gelatin; excipients such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Sterotex; glidants such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents such as sucrose or saccharin may be added or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

For the purpose of oral and parenteral therapeutic administration, the compounds of the present invention may be incorporated into a solution or suspension. These preparations typically contain at least 0.1% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.1 and about 90% of the weight thereof. The amount of the compound of Formula I present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. Preferred compositions and preparations are able to be determined by one skilled in the art.

The compounds of the present invention may also be administered topically, and when done so the carrier may suitably comprise a solution, ointment, or gel base. The base, for example, may comprise one or more of the following: petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bees wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers, and stabilizers. Topical Formulations may contain a concentration of the Formula I or its pharmaceutical salt from about 0.1 to about 10% w/v (weight per unit volume).

The compounds of Formula I are agonists of the M-1 muscarinic receptors. Moreover the compounds of Formula I are selective agonists of that particular muscarinic receptor. The compounds of the present invention possess particularly useful properties

22

-51-

related to their bioavailability, pharmacokinetics, safety, and efficacy. Muscarinic agonists, including their subtype binding profile, can be identified by the methods that are well known in the art.

5 In one embodiment, the present invention provides methods of treating disorders associated with muscarinic receptors, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Formula I. Thus, the present invention contemplates the various disorders described to be treated herein and others which can be treated by such agonists as are appreciated by those skilled in the art.

10 A number of the disorders which can be treated by muscarinic agonists are known according to established and accepted classifications, while others are not. For example, cognition is a complicated and sometimes poorly defined phenomenon. It is, however, widely recognized that cognition includes various "domains." These domains include short term memory, long term memory, working memory, executive function, and attention.

15 It is understood that the compounds of the present invention are useful for treatment of disorders characterized by a deficit in any of the cognitive domains listed above or in other aspects of cognition. Thus the term "cognitive disorders" is meant to encompass any disorder characterized by a deficit in one or more cognitive domain, including but not limited to short term memory, long term memory, working memory, 20 executive function, and attention.

One cognitive disorder to be treated by the present invention is age-related cognitive decline. This disorder is not well defined in the art, but includes decline in the cognitive domains, particularly the memory and attention domains, which accompany aging. Another cognitive disorder is mild cognitive impairment. Again, this disorder is 25 not well defined in the art, but involves decline in the cognitive domains, and is believed to represent a group of patients the majority of which have incipient Alzheimer's disease. Another cognitive disorder is cognitive impairment associated with schizophrenia. The relationship between cognitive disturbances and other symptoms of schizophrenia is not clearly understood at present. It has been observed that some people experience cognitive 30 problems much before they develop positive symptoms, while others acquire cognitive deterioration after the first episode and with subsequent relapses. Yet another cognitive disorder is chemotherapy-induced cognitive impairment. People who undergo cancer chemotherapy may experience a decline in cognitive function and this decline can be long lasting. Also, a wide variety of insults, including stroke, ischemia, hypoxia, 35 inflammation, infectious processes and cognitive deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal

27

hypoxia, fetal alcohol syndrome, cardiac arrest, and hypoglycemic neuronal damage, vascular dementia, multi-infarct dementia, amyotrophic lateral sclerosis, chemotherapy, and multiple sclerosis can result in cognitive deficits as a sequella which can be treated according to the present invention.

5 Where the disorders which can be treated by muscarinic agonists are known according to established and accepted classifications, these classifications can be found in various sources. For example, at present, the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool for identifying many of the
10 disorders described herein. Also, the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10), provides classifications for many of the disorders described herein. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for disorders described herein, including those as described in the DSM-IV and ICD-10, and that terminology and classification systems evolve with
15 medical scientific progress.

 In particularly preferred embodiments, the present invention provides methods of treating disorders selected from the group consisting of: cognitive disorders (including age-related cognitive disorder, mild cognitive impairment, cognitive impairment associated with schizophrenia, and chemotherapy-induced cognitive impairment), ADHD,
20 mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), psychosis (in particular schizophrenia and schizophreniform disorder), dementia (including Alzheimer's disease, AIDS-induced dementia, vascular dementia, and dementia lacking distinctive histology), Parkinson's disease, Huntington's Chorea, pain (including acute pain and chronic pain), xerostomia (dry mouth), Lewy body disease (including diffuse Lewy body disease),
25 aphasia (including primary aphasia and primary aphasia syndromes), aphasia (including primary aphasia and primary aphasia syndromes), hypotensive syndromes, and chronic colitis (including Crohn's disease), comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Formula I. That is, the present invention provides for the use of a compound of Formula I or pharmaceutical composition thereof for the
30 treatment disorders associated with muscarinic receptors.

 It is recognized that the terms "treatment" and "treating" are intended to include improvement of the symptomatology associated with each of the disorders associated with muscarinic receptors described herein. Also, it is also recognized that one skilled in the art may affect the disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or
35 by prophylactic ally treating a patient believed to be susceptible to such disorders with an effective amount of the compound of Formula I. Thus, the terms "treatment" and

24

"treating" are intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all symptoms, and is intended to include prophylactic treatment of such disorders.

5 It is understood that the present invention includes adjunctive treatment of the disorders described herein. More specifically, the compounds of Formula I are useful to treat disorders in which a cognitive deficit is one of the symptoms in combination with a wide variety of other therapeutic agents, in particular, in combination with AMPA
10 potentiators; with typical and atypical antipsychotics, including olanzapine; with a variety of agents such as mGluR agonists, with NMDA antagonists, with IL 1-6 inhibitors, with other cholinergics, including cholinesterase inhibitors, such as tacrine and donepezil, and compounds that inhibit amyloid protein processing, including inhibitors of amyloid precursor protein processing and antibodies directed against amyloid proteins; with antidepressants, including SSRIs and SNRIs such as fluoxetine, paroxetine, and
15 venlafaxine; and with anxiolytic agents; etc. It is believed that the combinations above are synergistically beneficial providing efficacy at doses that are a small fraction of those required to produce the same effect with the individual components.

In accordance with the adjunctive treatments described above, the present invention also provides a product containing a compound of Formula I and one or more
20 therapeutic agents selected from the group consisting of AMPA potentiators; typical and atypical antipsychotics, including olanzapine; mGluR agonists; NMDA antagonists; IL 1-6 inhibitors; cholinesterase inhibitors, such as tacrine and donepezil; compounds that inhibit amyloid protein processing, including inhibitors of amyloid precursor protein processing and antibodies directed against amyloid proteins; antidepressants, including
25 SSRIs and SNRIs such as fluoxetine, paroxetine, and venlafaxine; and anxiolytic agents as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential administration in the treatment of disorders in which a cognitive deficit is one of the symptoms. In another embodiment the present invention also provides for the use of a compound of Formula I together with one or more therapeutic agents selected from AMPA potentiators; typical
30 and atypical antipsychotics, including olanzapine; mGluR agonists; NMDA antagonists; IL 1-6 inhibitors; cholinesterase inhibitors, such as tacrine and donepezil; compounds that inhibit amyloid protein processing, including inhibitors of amyloid precursor protein processing and antibodies directed against amyloid proteins; antidepressants, including SSRIs and SNRIs such as fluoxetine, paroxetine, and venlafaxine; and anxiolytic agents
35 for the manufacture of a medicament as a combined preparation for simultaneous,



separate or sequential administration in the treatment of disorders in which a cognitive deficit is one of the symptoms.

As used herein, the term "simultaneous, separate or sequential administration" means that the two or more therapeutic agents are administered within a time frame which ensures that all of the therapeutic agents will provide some therapeutic activity at a particular point in time. That is to say, the therapeutic activities should at least overlap to some degree although they need not be coterminus.

As used herein, the term "patient" includes a mammal which is afflicted with one or more disorders associated with muscarinic receptors. It is understood that guinea pigs, dogs, cats, rats, mice, horses, cattle, sheep, pigs, and humans are examples of animals within the scope of the meaning of the term.

As used herein, the term "effective amount" of a compound of Formula I refers to an amount, that is, the dosage which is effective in treating the disorders described herein.

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining an effective amount, the dose of a compound of Formula I, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the compound of Formula I to be administered; the co-administration of other therapies, if used; the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disorder involved; the degree of involvement or the severity of the disorder; the response of the individual patient; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of other concomitant medication; and other relevant circumstances.

An effective amount of a compound of Formula I is expected to vary from about 0.01 milligram per kilogram of body weight per day (mg/kg/day) to about 50 mg/kg/day, and preferable from 0.1 milligram per kilogram of body weight per day (mg/kg/day) to about 20 mg/kg/day. More preferred amounts can be determined by one skilled in the art.

Of the disorders to be treated according to the present invention a number are particularly preferred. Particularly preferred disorders include the treatment of cognitive disorders (particularly mild cognitive impairment and cognitive impairment associated with schizophrenia), Alzheimer's disease, and psychosis, including schizophrenia.

A number of preclinical laboratory animal models have been described for the disorders described herein.

Example A

5 Radial Arm Maze

The delayed non-match to sample task has been used to study the effect of drugs on memory retention (Pussinen, R. and Sirvio, J. *J of Psychopharm* 13: 171-179(1999); Staubli, U., et al. *Proc Natl Acad Sci* 91: 777-781(1994)) in the eight arm-radial maze.

Well-trained rats were allowed to retrieve food rewards from four randomly
10 selected arms of the maze (sampling phase). Some time later, the rats were exposed to eight open arms and were tested for their ability to remember and avoid the arms they had previously entered to obtain food. Re-entry into an arm that was baited during the sampling session was counted as a reference error, whereas entry into the same arm more than once during the retention session was counted as working error. The total (reference
15 + working) number of errors made during the retention test increases with increasing delay periods. For example, young male rats made 0.66 (+ 0.4) errors at a 1 minute delay, 2 (+ 0.5) errors at a one hour delay, and 3.95 (+ 0.2) errors at a seven hour delay (observations of this lab).

Male Sprague-Dawley rats were individually housed and maintained on a 12h
20 light-dark cycle (lights on at 6 am). The rats were given free access to water and maintained at 85% of their free-feeding weight by supplemental feedings of Purina Lab Chow.

The rats were initially trained to search for food at the end of each of the eight arms. Once the rats had reached the criteria of no more than two errors (i.e. entering the
25 same arm more than once during a session) on three consecutive days, a delay of one minute was imposed between the fourth and the fifth arm choices. This training ensured that the rats were thoroughly familiar with the procedural aspects of the task before any drugs were administered. Once stable performance had been obtained on the delay task (i.e. no more than one error was made on three consecutive days), drug and vehicle tests
30 commenced using a seven hour delay period. A novel set of arms was baited each day for each rat and the maze was thoroughly cleaned during the delay period.

During the sampling session, each rat was placed on the center platform with access to all eight arms of the maze blocked. Four of the eight arms were randomly selected and baited with food. The gates of the baited arms were raised and the rat was
35 allowed five minutes to obtain the food at the end of each of the four arms. As soon as the rat had obtained the food, it was removed, administered vehicle or various doses of compounds, and placed back in its home cage. Seven hours later (retention session), the

27

-56-

rat was placed back onto the center platform with access to all eight arms blocked. The four arms that were previously baited during the sampling session, were baited and the gates to all eight arms were raised. The rat was allowed five minutes to obtain the remaining four pieces of food. An entry into a non-baited arm or a re-entry into a previously visited arm was counted as an error. Significance ($p < 0.05$) was determined using a repeated measure ANOVA followed by a Dunnett's test for comparison with control.

In order to compare test compounds with standards, scopolamine and tacrine were administered s.c. immediately after the sampling phase. The effects of scopolamine, a known amnesic, were tested after a three-hour delay, whereas the effect of tacrine, a cholinesterase inhibitor used in the treatment of Alzheimer's disease was tested after a six-hour delay. Scopolamine disrupted retention after a three-hour delay in a dose-related fashion. Tacrine significantly improved retention after a six-hour delay at 10, but not at 3 mg/kg.

Example B

Acquisition in the Radial Maze 8-arm radial maze acquisition

A prominent early feature of Alzheimer's disease (AD) symptomology is a pronounced deficit in declarative memory (R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press pp. 3-80 (1993).

As the disease progresses, other domains of cognition become severely affected as well. Among the brain regions affected early in the progression of Alzheimer's disease is the hippocampus, which is a critical neural substrate for declarative memory. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344: 769-772(1994). One behavioral test that is often used to assess hippocampal function in animal models is the 8-arm radial maze (Olton D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986)).

Lesions or pharmacological blockade of the hippocampus disrupt performance of this task. Moreover, aged animals generally show deficits in this task (Porsolt R.D., Roux S. & Wettstein J.G. Animal models of dementia. *Drug Development Research*, 35: 214-229(1995)).

In this test of spatial learning and memory, a hungry rat is placed in the center of the maze and allowed to traverse the maze in search of food located at the end of each runway arm. In this version of the maze, the rat learns a win-shift strategy in which a visited arm is not replaced. Therefore, the most efficient foraging strategy is to visit each

28

-57-

arm once. The version of the maze also taps into general learning processes as the rat is naïve to the maze on day one of the four day experiment.

5 Upon arrival, male Sprague Dawley®, rats were individually housed in a regular light-cycle colony room and allowed to acclimate for at least 4 days prior to testing. Each rat was reduced to and maintained at 85% of their target body weight throughout the experiment. Proper body weight was maintained by adjusting the allotment of lab chow based on a combination of age and the rat's daily bodyweight reading.

10 A session began with an individual rat being placed into the hub of the maze and then all guillotine doors were raised, allowing free access to all areas of the maze. A food hopper was located at the end of each of the 8 runway arms and a single food pellet was placed in each food hopper. Each daily session terminated when either all 8 food-hoppers had been visited or when the rat timed out (15 min on Day 1; 5 min on Days 2-4). The number of arm entries was recorded. Errors were counted as repeat arm entries or failures to visit an arm in the session period. An animal was excluded from the study if it failed to
15 visit at least one arm on Day 1, 2 arms on Day 2, and at least 4 arms on Days 3 & 4.

Each rat was pseudo-randomly assigned to either a vehicle or drug group and received the same treatment throughout the experimental period. Vehicle consisted of 5% acacia within sterile water. Injections were administered subcutaneously 20-30 minutes prior to each daily session.

20 In this acquisition task, vehicle-treated animals do not consistently show significant acquisition of maze learning as compared to the number of errors committed on Day 1. We have found that in compounds that facilitate acquisition of maze learning, the effects are often not observed until the fourth day of training. Therefore, results consisted of total Day 4 errors across treatment groups.

25

Example C

Functional Mobilization of Intracellular Calcium

CHO cells expressing muscarinic subtypes (M1-M5) are grown as monolayers in DMEM:F-12 (3:1), 10% FBSnz, 20 mM HEPES, 1% pen/strep, 250 µg/mL G418
30 (GibcoBRL #10131-027). Cells are maintained under 95%/5% O₂/CO₂ and passaged every 3-4 days. Cells are plated 24 hours in advance of the assay at a density of 50,000/well and 48 hours in advance at a density of 25,000/well (100µL/well) in Costar black-walled, clear-bottomed 96 well plates (Costar #3603). Cells are then incubated with minimum essential medium containing the cytoplasmic Ca²⁺ indicator, Fluo-3 (1
35 mM Fluo mixed 1:1 with 20% pluronic acid, then diluted to 5 µM final concentration in growth and supplemented with 2.5 mM, 50 µL/well) at 37 °C in an environment

29

-58-

containing 5% CO₂ for 60 minutes. Cells are washed twice with 100 μ L/well of wash buffer containing Hanks Balanced Salt Solution (HBSS) without phenol red (1X) (GibcoBRL #14065-056), 20 mM HEPES (Sigma #P8761), and Probenecid (2.5 mM) (100X: 1:100). For the assay, 100 μ L is added to each well (100 μ L of 2X drug will be added by the FLIPR). Plates are washed three times using a LabSystems multidrop and residual buffer is removed. Plates are also blotted on paper towels to remove remaining compound.

Compounds are prepared 2X (100 μ L of drug added to 100 μ L of assay buffer present in the well) in assay buffer containing 2% DMSO, HBSS without phenol red (1X) (GibcoBRL #14065-056), 20 mM HEPES (Sigma #P8761), and Probenecid (2.5 mM) (100X: 1:100).

The plates were then placed into a FLIPR instrument (fluorometric imaging plate reader system, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) to monitor cell fluorescence ($\lambda_{\text{EX}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{EM}} = 540 \text{ nm}$) before and after the addition of compounds.

The selectivity of the M1 agonists are evaluated by screening across the other muscarinic receptor subtypes (M2, M3, M4 and M5) in a similar manner. Compounds are also screened across a number of protein targets as well as the structurally related G protein-coupled receptor (GPCR) targets to insure selectivity for the M1 receptor.

Example D

Functional GTP Binding

Cell Culture: CHO cells transfected with human M1-M5 receptors were grown either in suspension or in monolayer. For suspension cultures cells were grown in roller bottles with constant agitation at 37°C and 5% CO₂ using Dulbecco's modified Eagles medium/F-12 (3:1) culture medium supplemented with 5% fetal bovine serum, 50 μ g/ml tobramycin, and 20 mM HEPES. Monolayer cultures were grown in T-225 flasks at 37°C and 5% CO₂ in Dulbecco's modified Eagles medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 100,000 U/liter of penicillin/streptomycin. Cells were harvested using trypsin-free dissociation media at 95% confluence and were collected by centrifugation and stored at 80°C. Cells stably expressing human muscarinic receptors were obtained from the National Institutes of Health.

Membrane Preparation: Cell pellets were thawed and resuspended in 20 volumes of 20 mM sodium phosphate buffer, pH 7.4, and were homogenized twice for 30 seconds at high speed using a Tissuemizer. Homogenates were centrifuged at 200g for 15 min at 4°C. The supernatant was removed and reserved on ice. This procedure was repeated twice and the pooled supernatants were then centrifuged at 40,000g for 45 min at 4°C. Membranes were suspended at 5 mg protein/ml and were stored at 80°C. Unless indicated

otherwise in the figure legends, membranes from M1, M2, and M4 cells were prepared from cells grown in suspension, whereas those from M3 and M5 cells were from cells grown in monolayer. Receptor densities (pmol mg⁻¹ membrane protein) were 9.3, 0.7, 0.6, 0.9, and 4.8 for M1-M5 receptors, respectively.

5 Striatal tissue from male Sprague-Dawley rats was homogenized by hand in 10 volumes of 10 mM HEPES and 1 mM EGTA, pH 7.4, containing Complete protease inhibitor cocktail, 1 mM dithiothreitol, and 10% sucrose. The homogenate was diluted 6-fold and centrifuged at 1000g for 10 min at 4°C. The supernatant was saved and the pellet rehomogenized and centrifuged as above. The combined supernatants were centrifuged at
10 11,000g for 20 min. The resulting pellet was homogenized in 40 volumes of 10 mM HEPES and 1 mM EGTA, pH 7.4, containing 1 mM dithiothreitol and 1 mM MgCl₂, and was centrifuged at 27,000g for 20 min. The resulting pellet was suspended in the same buffer at a protein concentration of 1.5 mg/ml and aliquots were frozen and stored at 80°C.

15 GTPγ³⁵S Binding: Assays were run in 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, and 5 mM MgCl₂ at pH 7.4 in a final volume of 200 μl in 96-well Costar plates at 25°C. One hundred microliters of membrane preparation (25 μg protein per well for cell membranes and 9-15 μg per well for brain membranes) containing the appropriate concentration of GDP was added followed by addition of 50 μl of buffer ± agonists and antagonists being
20 tested followed by 50 μl of GTPγ³⁵S to provide a final concentration in the assay of 200 pM for CHO membranes and 500 pM for brain membranes. For CHO membranes, 0.1 μM GDP was used for M1, M3, and M5 receptor assays, whereas 1 μM GDP was used for M2 and M4 assays. For brain membranes 0.1 μM GDP was used in assays carried out with anti-Gαq/11, whereas 50 μM GDP was used for assays using anti-Gαi(1-3) and anti-
25 Gαo. CHO cell membranes were incubated for 30 min at 25°C with agonists and antagonists followed by addition of GTPγ³⁵S and incubation for an additional 30 min. Brain membranes were incubated for 20 min at 25°C with agonists and antagonists followed by addition of GTPγ³⁵S and incubation for an additional 60 min. Preincubation was employed to ensure that agonists and antagonists were at equilibrium during the
30 labeling period.

 To determine total membrane binding, 50 μl of suspended wheat germ agglutinin (WGA)-coated SPA beads was added. After 15 min, plates were centrifuged at 1000g for 15 min and radioactivity was determined using a Wallac plate counter. For determining binding to specific G proteins, ³⁵S-labeled membranes were solubilized for 30 min with
35 0.27% Nonidet P-40 (20 μl/well of a solution containing 1.5 ml of 10% Nonidet P-40 for every 3.5 ml assay buffer) followed by addition of desired antibody (10 μl/well) to

41

-60-

provide a final dilution of 1/400 to 1/100 and incubation for an additional 60 min. Fifty microliters of suspended anti-IgG-coated SPA beads was added per well, plates were incubated for 3 h, and then were centrifuged and radioactivity determined as above. Each bottle of WGA-coated SPA beads was suspended in 10 ml of assay buffer and each bottle of anti-IgG-coated SPA beads was suspended in 20 ml of assay buffer. Protein was determined using the bicinchoninic acid assay.

Materials: ^{35}S -GTP γ S (1000-1200 Ci/mmol), anti-rabbit-IgG and anti-mouse-IgG-coated SPA beads, and WGA-coated SPA beads were obtained from Amersham (Arlington Heights, IL). Rabbit anti-Gaq/11 and rabbit anti-Gai(1-3) were from Santa Cruz Biotechnologies (Santa Cruz, CA). Mouse monoclonal anti-Gao was from Chemicon (Temecula, CA). Oxotremorine M and pirenzepine were from Research Biochemicals Inc. (Natick, MA). 11-[[2-((Diethylamino)methyl)-1-piperidiny]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3b][1,4]benzodiazepin-6-one (AFDX 116) was synthesized at Eli Lilly. Complete protease inhibitor cocktail and 10% Nonidet P-40 were from Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN).

The selectivity of the M1 agonists are evaluated by screening across the other muscarinic receptor subtypes (M2, M3, M4 and M5). Compounds are also screened across a number of protein targets as well as the structurally related G protein-coupled receptor (GPCR) targets to insure selectivity for the M1 receptor.

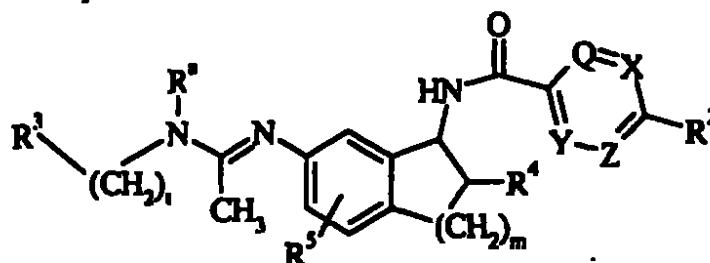
20

82

-61-

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the Formula



5 wherein

Q, X, Y, and Z are independently selected from the group consisting of CR¹ and N, provided that no more than two of Q, X, Y, and Z are N and at least two of Q, X, Y, and Z are CH; or Y is CH, Z is CH, and the moiety "Q=X" represents "S" to form a thiophene ring;

10 R¹ is independently at each occurrence selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

R² is selected from the group consisting of halogen; C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ alkyl; C₃-C₈ cycloalkyl; cyano; trifluoromethyl; pyridinyl optionally substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl; thienyl optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl; phenyl optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, and cyano; and pyrrolyl optionally substituted with one to two substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

25 R³ is selected from the group consisting of phenyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, cyano, and nitro; naphthyl optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, cyano, and nitro; heteroaryl optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl; or 1,3-benzodioxolyl optionally substituted

with one substituent selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, and fluoro;

R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkoxy, and C₁-C₄ alkyl;

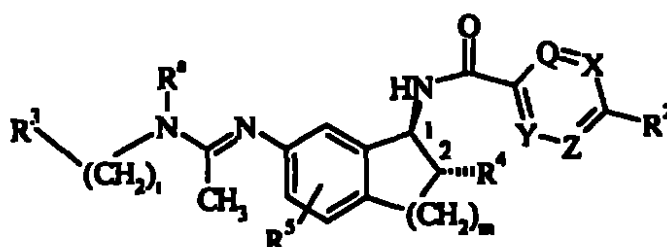
Rⁿ is selected from the group consisting of hydrogen and methyl;

t is one, two, or three; and

m is one or two;

or pharmaceutically acceptable addition salts thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein R¹ is methyl, R⁵ is hydrogen, R⁴ is hydroxy, t is one, m is one, and which has the trans stereochemistry at the 1- and 2-position shown below:



3. A compound according to any one of Claims 1-2 wherein Q, X, Y, and Z are each CH.

4. A compound according to any one of Claims 1-2 wherein one of Q, X, Y, and Z is CF and the others are CH.

5. A compound according to Claim 4 wherein Q is CF, and X, Y, and Z are each CH.

6. A compound according to any one of Claims 1-5 wherein R² is phenyl optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkyl, trifluoromethyl, and cyano.

7. A compound according to Claim 6 wherein R² is phenyl.

8. A compound according to any one of Claims 1-7 wherein R³ is phenyl substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen, trifluoromethyl, cyano, and nitro.

84

9. A compound according to Claim 8 wherein R³ is phenyl substituted once with halogen.

10. A compound according to Claim 9 wherein R³ is phenyl substituted once with fluoro.

5 11. A compound according to Claim 10 wherein R³ is phenyl substituted once with fluoro in the para- position.

12. A compound according to Claim 1 which is biphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide.
10

13. A compound according to Claim 1 which is 3-fluorobiphenyl-4-carboxylic acid (R)-(6-(1-((4-fluorobenzyl)methylamino)ethylideneamino)-2(R)-hydroxyindan-1-yl)amide.
15

14. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable diluent.

15. A method of treating disorders associated with the muscarinic receptors, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.
20

16. A method of treating cognitive disorders, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.
25

17. A method of treating Alzheimer's disease, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

18. A method of treating schizophrenia, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.
30

19. A method of treating mild cognitive impairment, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

45

-64-

20. A method of treating cognitive impairment associated with schizophrenia, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

86

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
3 de abril de 2003 (03.04.2003)

WIPO

(Código de Barras)

OMPI

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/027081 A2

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patente : C07C 251/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT / US 02 / 25989

(22) Fecha de Presentación Internacional: 9 de septiembre de 2002 (09.09.02)

(28) Idioma de presentación: Inglés

(29) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

60/324,141 21 de septiembre de 2001 (21.09.2001) US

(71) Solicitante (designado para todos los países excepto Estados Unidos)
ELI LILLY AND COMPANY [E.E.U.U./E.E.U.U.]; Lilly Corporate Center,
Indianápolis, IN 46285 (E.E.U.U)

(72) Inventores e;

(73) Inventores/solicitantes (sólo para Estados Unidos): ALLEN, Jennifer,
Rebecca [US/US]; 5886 North Delaware, Indianápolis, IN 46220 (US).
HITCHCOCK, Stephen Andrew, [US/US]; 1484 Stormy Ridge Court, Carmel, IN
46032 (US); LIU, Bin [CN/US]; 12284 Limestone Drive, Fishers, IN 46038 (US);
TURNER, William, Wilson [US/US]; 4000 Sarasota Drive, Bloomington, IN
47408 (US) JAMISON, James, Andrew [US/US] 7008 Ringtail Court,
Indianápolis, IN 46264 (US).

(74) Agentes:LEE Dirby W. et al. Lilly and Company, Lilly Corporate Center,
Indianápolis, IN 46285 (US)

(81) Estados Designados (fase nacional) : AE, AG, AL, AM, AT(modelo de
utilidad), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ(modelo de utilidad), CZ, DE (modelo de utilidad),DE, DK(modelo de utilidad),
DK, DM, DZ, EC, EE (modelo de utilidad),EE, ES, FI(modelo de utilidad), FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK(modelo de utilidad), SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (fase regional) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasática: (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la regla 4.17:

Por lo que se refiere a la capacidad del titular para solicitar y que le sea
concedida una patente (Regla 4.17(II)) para las siguientes designaciones
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, GU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, DG, DP, DR, DZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, PH, PL, RO, RU, SE, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LES, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UF, ZW), Patente Euroasática (AM, AZ, BY, KG, DZ, MD, RU,
TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR) Patente OAPI (BF, BJ, CF CF, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Por lo que se refiere a la capacidad del titular para reivindicar la prioridad de
una solicitud anterior (Regla 4.17 (III)) para las siguientes designaciones: AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, G, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, DG, DP, DR, DZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO(GH, GM DE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, Patente euroasática (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

Publicada:

Sin informe de búsqueda internacional para ser publicada de nuevo tras la
recepción de dicho informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, consultar con la Guía de
Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada Informe
periódico de la Gaceta de PCT.

(54) Título : AGONISTAS MUSCARÍNICOS

(57) Resumen : La presente invención describe los compuestos de la fórmula I: Formula I los cuales son agonistas del receptor muscarínico M4

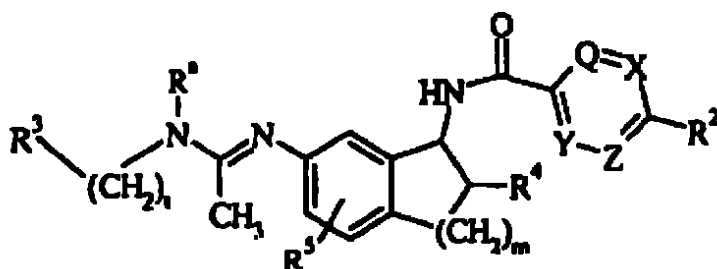
AGONISTAS MUSCARÍNICOS:

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

5 Los compuestos de la presente invención son agonistas muscarínicos. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos del receptor muscarínico M – 1. Como tales, son útiles para tratar una diversidad de trastornos del sistema nervioso central y otros sistemas corporales. Estos trastornos incluyen trastornos cognitivos, ADHD, obesidad, enfermedad de Alzheimer, psicosis que incluye esquizofrenia, y para el alivio de la presión intraocular tal como la encontrada en glaucoma.

Ciertos compuestos de tipo indano se describen como útiles para tratar afecciones asociadas al malfuncionamiento del sistema colinérgico muscarínico en las publicaciones PCT números WO 97/25983, publicada el 24 de julio de 1997, y WO 99/04778, publicada el 4 de febrero de 1999.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



Fórmula 1

en la que

Q, X, Y, y Z se seleccionan independientemente entre el grupo

constituido por CR^1 y N, con tal que no más de dos de Q, X, Y, y Z sean N, y al menos dos de Q, X, Y, y Z son CH; o Y es CH, Z es CH, y el resto "Q = X" representa "S" para formar un anillo tiofeno;

R^1 se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo
5 constituido por hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ;

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por halógeno; alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_8 ; ciano; trifluorometilo; piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ; tienilo
10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ; fenilo opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo y ciano; y pirrolilo opcionalmente sustituido con uno a dos
15 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ;

R^3 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 ,
20 trifluorometilo, ciano, y nitro; naftilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, ciano y nitro; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 y
25 alquilo C_1-C_4 ; o 1,3-benzodioxolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente

seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxí y fluoro;

5 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;

R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y metilo;

t es uno, dos o tres; y

m es uno o dos;

10 o las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Debido a que los compuestos de fórmula I son agonistas del receptor muscarínico M – 1, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos asociados a receptores muscarínicos, incluyendo: trastornos cognitivos (incluyendo trastorno cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo suave, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia y deterioro cognitivo inducido por quimioterapia), ADHD, 15 trastornos de humor (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), psicosis (esquizofrenia en particular), demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, y demencia sin histología distintiva), enfermedad de Parkinson y Corea de Huntington. También, los presentes compuestos son útiles para tratar colitis crónica, 20 incluyendo enfermedad de Crohn. Adicionalmente, los presentes compuestos 25

son útiles para el tratamiento de dolor (incluyendo dolor agudo y dolor crónico), xerostomía (boca seca), enfermedad de cuerpos de Lewy (incluyendo enfermedad de cuerpos de Lewy difusa), afasia (incluyendo afasia primaria y síndromes de afasia primaria) y síndromes hipotensos.

5 En otra realización la presente invención proporciona procedimientos de tratamientos de trastornos asociados a receptores muscarínicos, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una composición
10 farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados a receptores muscarínicos. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para uso en terapia.

Como se usa en esta memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

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

 El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene entre 1 y cuatro átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, y t-butilo. El término
20 "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

 El término "alcoxi C₁-C₄" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre 1 y cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, e incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-
25 butoxi y t-butoxi.

El término "heteroarilo"-se toma para significar un-anillo-estable no saturado de cinco o seis eslabones que contiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridazinilo, furilo, tienilo, y los similares. Los grupos heteroarilo preferidos son tienilo, piridinilo, y furilo.

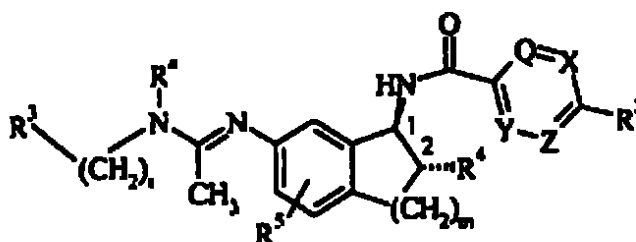
Los compuestos de la presente invención forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con una amplia diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en la química farmacéutica. Dichas sales son también parte de esta invención. Una "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como se conoce bien en la técnica. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 - 19 (1977) que conocen los expertos en la técnica. Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y los similares. También se pueden usar las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como los ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanolicos fenil sustituidos, ácidos hidroxialcanolicos e hidroxialcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Así, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-

dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato,-----
 heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato,
 mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato,
 propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato,
 5 bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato,
 etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato,
 naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato,
 xilenosulfonato, tartrato, y los similares.

La presente invención incluye los estereoisómeros y tautómeros de los
 10 compuestos de fórmula I. En esta memoria descriptiva, las designaciones
 Cahn-Prelog-Ingold de (R)- y (S)- y la designación cis y trans de
 estereoquímica relativa se usan para designar los isómeros específicos y la
 estereoquímica relativa.

Como con cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos,
 15 se prefieren algunos grupos en su aplicación de uso final. Los siguientes
 párrafos definen clases preferidas.

- a) Cuando R^4 no es hidrógeno, se prefieren los compuestos que
 tienen estereoquímica trans en la posición 1 y 2.
- b) Cuando R^4 no es hidrógeno, se prefieren más los compuestos
 20 que tienen la estereoquímica trans en la posición 1 y 2
 mostrados más adelante.



- 5
- c) R^a es metilo.
 - d) R^5 es hidrógeno.
 - e) R^4 es hidroxi.
 - f) t es uno.
 - g) m es uno.
 - h) R^a es metilo, R^5 es hidrógeno, R^4 es hidroxi, t es uno, y m es uno.
- 10
- i) Q, X, Y y Z son cada uno CR^1 con tal que al menos dos de Q, X, Y y Z sean CH.
 - j) R^1 es hidrógeno.
 - k) R^1 es halógeno.
 - l) R^1 es fluoro.
 - m) Q, X, Y y Z son cada uno CH.
- 15
- n) Uno de Q, X, Y y Z es CF y los otros son CH.
 - o) Q es CF y X, Y y Z son cada uno CH.
 - q) R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo y ciano.
- 20
- 25
- r) R^2 es fenilo.
 - s) R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 ,

94

trifluorometilo, ciano y nitro.

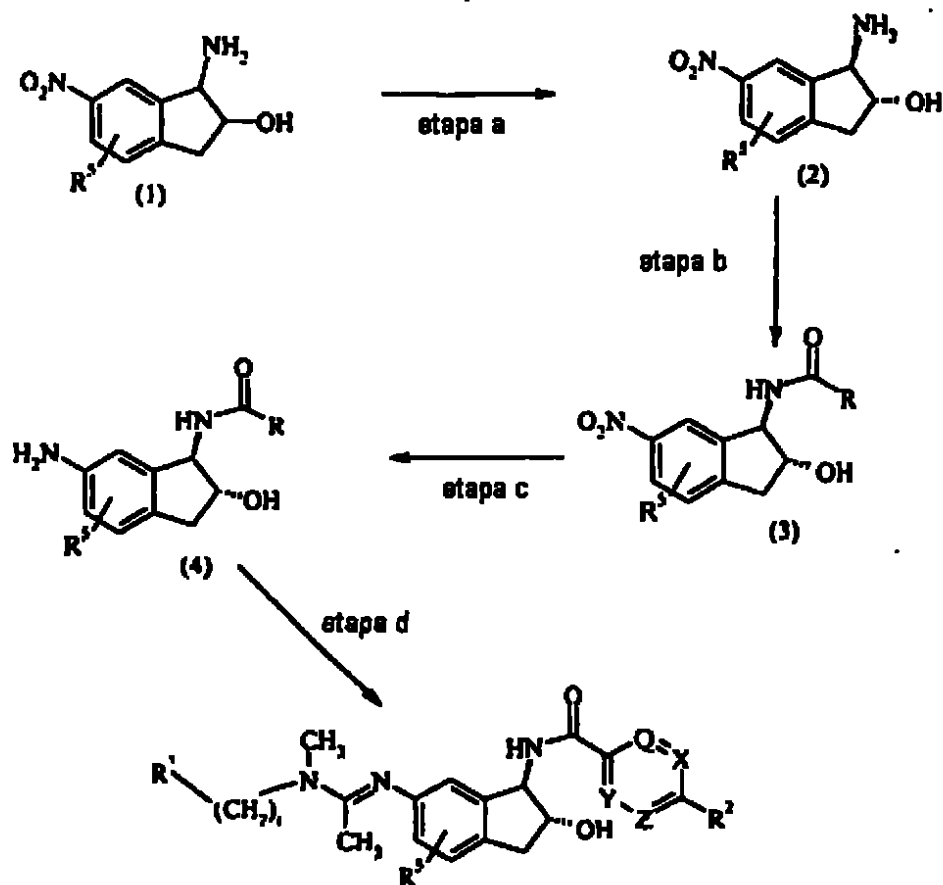
- t) R^3 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, ciano o nitro.
- u) R^3 es fenilo sustituido una vez con halógeno.
- 5 v) R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro.
- w) R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro en la posición para.
- x) R^2 es fenilo, R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro en la posición para, y Q, X, Y y Z son cada uno CH.
- y) R^2 es fenilo, R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro en la posición para, Q es CF y X, Y y Z son cada uno CH.
- 10 z) R^a es metilo, R^5 es hidrógeno, R^4 es hidroxí, t es uno, m es uno, R^2 es fenilo, y Q, X, Y y Z son cada uno CH.
- aa) R^a es metilo, R^5 es hidrógeno, R^4 es hidroxí, t es uno, m es uno, R^2 es fenilo, Q es CH y X, Y y Z son cada uno CH.
- 15 bb) R^a es metilo, R^5 es hidrógeno, R^4 es hidroxí, t es uno, m es uno y R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro en la posición para.

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

Los compuestos de fórmula I en los que R^4 es hidroxí se preparan mediante los procedimientos descritos en el esquema A. En el esquema A todos los sustituyentes, salvo que se indique otra cosa, son como se ha definido anteriormente, y todos los reactivos se conocen y se aprecian bien en la técnica.

95

Esquema A



Fórmula I en la que R^4 es hidroxí y m es 1

En el esquema A, etapa a, el compuesto de fórmula (1) se resuelve para
 5 proporcionar un compuesto sustancialmente puro de fórmula (2). El compuesto
 de fórmula (1) se prepara fácilmente mediante procedimientos bien conocidos y
 apreciados en la técnica, tales como los encontrados en las publicaciones PCT
 números WO 97/25983, publicada el 24 de julio de 1997; y WO 99/04778,
 publicada el 4 de febrero de 1999. Como se usa en esta memoria descriptiva el
 10 término "sustancialmente puro" se refiere a pureza enantiomérica. La
 estereoquímica deseada en los compuestos finales de fórmula I se puede

introducir convenientemente en el esquema A, etapa a, mediante la resolución de los compuestos de fórmula (1). El procesamiento adicional de los compuestos resueltos de fórmula (1), mediante las etapas b, c, d y la etapa opcional e, descrito más adelante, dará como resultado compuestos

5 sustancialmente puros de fórmula I. Los compuestos sustancialmente puros de fórmula I se pueden preparar para que sean mayores que 80%, preferiblemente mayores que 90%, más preferiblemente mayores que 95%, lo más preferible mayor que 97% enantioméricamente puros. El compuesto de fórmula (1) se puede resolver mediante cromatografía quiral o mediante cristalización

10 fraccionada de las sales de adición de ácido diastereoméricas. Se espera que una amplia diversidad de tales sales sea adecuada para este propósito. En la práctica, los isómeros de ácido mandélico se han encontrado que son particularmente útiles.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (1) se pone en contacto con el

15 ácido seleccionado. Generalmente, entre aproximadamente 0,4 equivalentes molares a un gran exceso del ácido seleccionado se pueden usar prefiriéndose entre aproximadamente 0,4 y 1,5 equivalentes molares y prefiriéndose más entre aproximadamente 0,5 y 1,1 equivalentes molares. La resolución típicamente se lleva a cabo cristalizando la sal de adición de ácido a partir de

20 una solución. En particular, son útiles los disolventes, tales como alcoholes inferiores, incluyendo metanol. Puede ser ventajoso usar pequeñas cantidades de agua con el (los) disolvente (s) seleccionados con el fin de llevar a cabo la resolución en un volumen razonable. El uso de un antidisolvente también puede ser ventajoso. Como se usa en esta memoria descriptiva, el término

25 "antidisolvente" se refiere a un disolvente en el que la sal es significativamente

menos soluble comparado con el (los) otro (s) disolvente (s) seleccionado (s). Preferiblemente, cuando se usa un antidisolvente es miscible con el (los) otro (s) disolvente (s) seleccionado (s). Los antidisolventes adecuados incluyen éteres, tales como éter dietílico, metil *t*-butil éter y los similares, y acetatos de alquilo inferior, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo, acetato de isobutilo, acetato de *sec*-butilo, acetato de butilo, acetato de amilo, acetato de isoamilo, y los similares, y alcanos, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, y los similares. Cuando se usa la mezcla racémica, se debe tener cuidado cuando se use un antidisolvente para evitar la cristalización de la sal diastereomérica no deseada.

Típicamente, la cristalización se lleva a cabo a temperaturas iniciales entre aproximadamente 40°C y temperatura de reflujo del (de los) disolvente (s) seleccionado (s). Después la mezcla se enfría para proporcionar la sal. La siembra puede ser ventajosa. Preferiblemente la solución de cristalización se enfría lentamente. Lo más conveniente es enfriar la cristalización hasta temperaturas de entre temperatura ambiente y aproximadamente -20°C. La sal se puede recoger usando técnicas que se conocen bien en la técnica, incluyendo filtración, decantación, centrifugación, evaporación, secado, y las similares. El compuesto de fórmula (2) se puede usar directamente en forma de la sal de adición de ácido del ácido seleccionado. Alternativamente, antes de usar el compuesto de fórmula (2) se puede aislar en forma de otra sal de adición de ácido después de intercambio de ácidos o se puede aislar en forma de base mediante la extracción en condiciones básicas como así se conoce y se aprecia bien en la técnica.

Como es fácilmente evidente por los expertos en la técnica el

compuesto descrito de fórmula (2) es de configuración trans en las posiciones 1 y 2 del núcleo de indano. Los compuestos cis se preparan fácilmente a partir de dichos compuestos trans mediante protección de la amina, inversión del centro hidroxil, seguido de desprotección cuando sea necesario. Existen numerosos procedimientos que permiten inversión de centros hidroxil, tales como mediante la reacción de Mitsunobu con ácidos carboxílicos adecuados, incluyendo ácido acético y ácido benzoico, seguido de hidrólisis.

El esquema de reacción A, etapa b, describe la formación de un compuesto de fórmula (3). Se entiende que el compuesto de fórmula (3) puede ser uno en el que R es un grupo como se desea en el producto final de fórmula I como se ha definido anteriormente. R también se puede combinar con el carbonilo para formar un grupo protector tal como t-BOC, que se puede retirar posteriormente antes de la incorporación de un grupo R cuando se desee en el producto final de fórmula I. La selección y uso de grupos protectores adecuados se conoce y se aprecia bien en la técnica (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Por ejemplo, cuando R es un grupo como se desea en el producto final, la reacción de acoplamiento descrita en la etapa b se lleva a cabo usando el ácido adecuado o el haluro de ácido derivado del mismo. Los ácidos apropiados incluyen diversos ácidos benzolcos sustituidos y haluros de ácido, ácidos heteroarílicos y haluros de ácido, y diversos ácidos bifenilcarboxílicos y haluros de ácido. Los ejemplos incluyen ácido bifenilcarboxílico y ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (2) se pone en contacto con un ácido apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula (3). Dichas

reacciones de acoplamiento son comunes en síntesis de péptidos y se pueden emplear los procedimientos de síntesis usados a ese respecto. Por ejemplo, reactivos de acoplamiento bien conocidos, tales como reactivos unidos a resinas y carbodiimidas con o sin el uso de aditivos bien conocidos tales como

5 N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, etc., se pueden usar para facilitar esta acilación. La reacción se lleva a cabo convencionalmente en un diluyente aprótico polar Inerte tal como la dimetilformamida (abreviadamente DMF), cloruro de metileno (diclorometano), cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (abreviadamente THF) y los similares. Típicamente la reacción se lleva a cabo

10 a temperaturas de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C y típicamente requiere entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. Después de la finalización de la reacción, el producto de fórmula (3) se recupera mediante procedimientos convencionales incluyendo extracción, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y los similares.

15 Alternativamente, por ejemplo, el compuesto de fórmula (2) se pone en contacto con un haluro de ácido de un ácido apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula (3). Dichos haluros de ácido están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de los correspondientes ácidos mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como mediante la

20 acción de tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, o cloruro de oxalilo, con o sin una pequeña cantidad de dimetilformamida, en un disolvente inerte tal como tolueno, cloruro de metileno, o cloroformo; a temperaturas entre aproximadamente 0 y 80°C. Típicamente la reacción se lleva a cabo durante un

25 período de tiempo que varía entre 1 y 24 horas. El haluro de ácido se puede

aislar y purificar o se puede usar a menudo directamente, es decir, con o sin aislamiento y/o purificación. Las reacciones de acoplamiento generalmente usan una base adecuada para depurar el ácido generado durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares. La reacción se lleva a cabo convencionalmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano y los similares, o en condiciones de Schotten – Baumann en una mezcla de disolventes tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, tolueno y agua. Típicamente la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 80°C y típicamente requiere entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. Después de la finalización de la reacción, el producto de fórmula (3) se recupera mediante procedimientos convencionales incluyendo extracción, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y los similares.

El esquema de reacción A, etapa c, describe la reducción de un grupo nitro para proporcionar un compuesto de fórmula (4). Dichas reducciones se pueden llevar a cabo mediante una diversidad de procedimientos que se conocen bien en la técnica.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (3) se puede hidrogenar sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono, para proporcionar un compuesto de fórmula (4). Dichas hidrogenaciones generalmente se llevan a cabo en un disolvente y una diversidad de disolventes son adecuados, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, o acetato de etilo o mezclas de los mismos. La hidrogenación se puede realizar a una presión de hidrógeno

101
inicial entre 20 y 180 psi (137 y 1241 kPa). Típicamente la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C. Típicamente la reacción requiere entre 1 hora y 3 días. El producto se puede aislar y purificar mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como
5 filtración, extracción, evaporación, trituración, precipitación, cromatografía y recristalización.

En el esquema A, etapa d, un compuesto de fórmula (4) se pone en contacto con un agente formador de amidina adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula I. Los agentes formadores de amidina adecuados
10 incluyen triflato de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio y yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio. Los expertos en la técnica reconocerán que los agentes formadores de amidina apropiados se pueden preparar por adelantado o *in situ* si se desea.

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

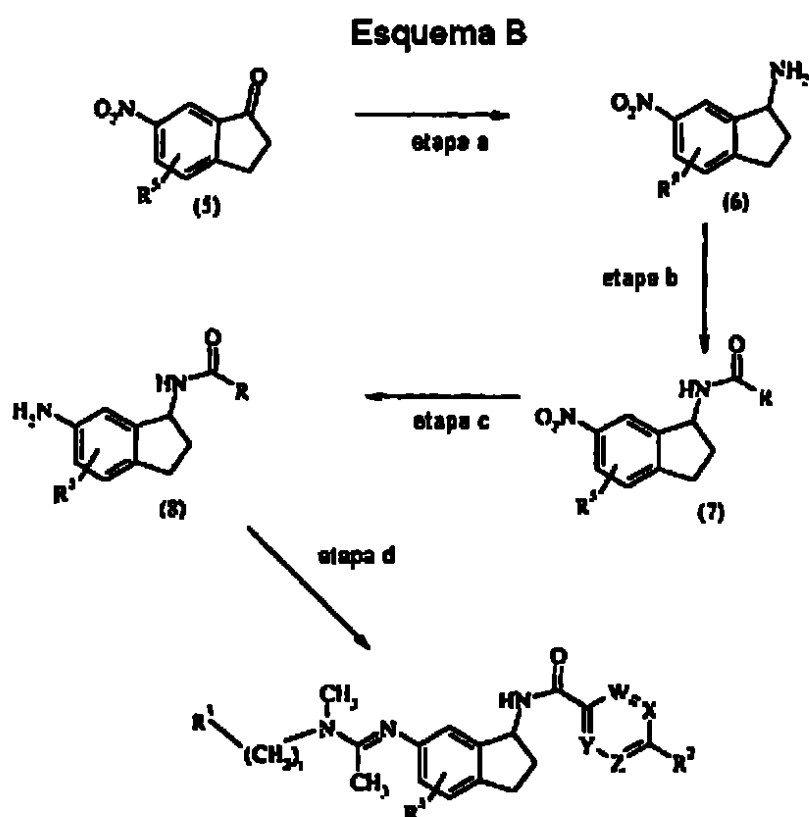
Como se apreciará fácilmente, cuando R es un grupo protector
25 introducido en la etapa b, el grupo protector se puede retirar después de la

etapa d y la amina resultante acoplada a un ácido apropiado o haluro de ácido como también se ha descrito anteriormente en la etapa b para proporcionar un compuesto de fórmula I.

Algunos compuestos de fórmula I son intermedios para otros
5 compuestos finales de fórmula I. Por ejemplo, cuando R^2 es yodo, otro reactivo, por ejemplo, 2-(tributilestannil)tiofeno o 2-(tributilestannil)piridina, se puede usar para desplazar el yodo en forma de un grupo saliente y sustituir un grupo R^2 diferente según se desee en el producto final.

En el esquema A, la etapa opcional e, no mostrada, una sal de adición
10 de ácido de un compuesto de fórmula I se forma usando un ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de sales de adición de ácido se conoce y se aprecia bien en la técnica.

Los compuestos de fórmula I en los que R^4 es hidrógeno se preparan a partir de compuestos de fórmula (3) o a partir de compuestos protegidos en el
15 grupo amina de fórmula (2) mediante desoxigenación. Tales reacciones de desoxigenación se llevan a cabo fácilmente usando procedimientos bien conocidos en la técnica, descritos, por ejemplo, por Larock, Comprehensive Organic Transformations, pg. 44 – 52 (1999). Alternativamente, los compuestos de fórmula I en los que R^4 es hidrógeno se preparan mediante procedimientos
20 descritos en el esquema B. En el esquema B todos los sustituyentes, salvo que se indique lo contrario, son como se ha descrito previamente, y todos los reactivos se conocen y se aprecian bien en la técnica.



Fórmula I en la que R¹ es hidrógeno y m es 1

El esquema de reacción B, etapa a, describe la aminación reductora de un compuesto de fórmula (5) para proporcionar un compuesto de fórmula (6). Dichas aminaciones reductoras se llevan a cabo en una diversidad de condiciones. La reacción descrita en el esquema B, etapa a, se puede llevar a cabo usando amoníaco o una amina protegida, tal como bencilamina, dibencilamina y las similares seguido de desprotección para proporcionar el compuesto de fórmula (6).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con un exceso de amoníaco y cianoborohidruro de sodio para proporcionar un compuesto de fórmula (6). Como se conoce bien en la técnica, puede ser

104

5 ventajoso controlar y ajustar el pH durante dichas reacciones. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol y agua o mezclas de los mismos. Típicamente la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C y típicamente requiere entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. Tras la finalización de la reacción, el producto de fórmula (6) se recupera mediante procedimientos convencionales incluyendo extracción, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y los similares.

10 El esquema B de reacción, etapas b, c, d y etapa opcional e, se llevan a cabo mediante los procedimientos descritos en el esquema A, etapas b, c, d y etapa opcional e, para proporcionar un compuesto de fórmula I.

15 Los compuestos de fórmula I en los que R⁴ es fluoro se preparan a partir de compuestos de fórmula (3) o a partir de compuestos protegidos en el grupo amina de fórmula (2) mediante procedimientos de halogenación bien conocidos en la técnica, descritos, por ejemplo, por Larock, Comprehensive Organic Transformations, pg. 689 – 701 (1999).

La presente invención además se ilustra mediante los ejemplos y preparaciones siguientes. Estos ejemplos y preparaciones son ilustrativos solamente y no se pretende que limiten la invención en ningún modo.

20 Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales salvo que se indique otra cosa. Por ejemplo, "°C" se refiere a grados Celsius; "M" se refiere a molar o molaridad; "mmol" se refiere a milimol o milimoles; "g" se refiere a gramo o gramos; "ml" se refiere a mililitro o mililitros; "p. f." se refiere a punto de fusión; "salmuera" se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro sódico; etc. En la RMN de ¹H, todos los

25

105

desplazamientos químicos se proporcionan en δ , salvo que se indique otra cosa.

Procedimientos de acoplamiento

5

Procedimiento A

Ácido 2'-clorobifenil-4-carboxílico

Combinar 4-bromobenzoato de metilo (1,0 g, 4,65 mmoles), ácido 2-clorofenilbórico (799 mg, 5,1 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (51 mg, 0,46 mmoles) y carbonato sódico (1,5 g, 13,9 mmoles) en DMF (20 ml) y agua (2,0 ml) mientras se agita. Purgar la mezcla de reacción con argón, añadir trifenilfosfina (61 mg, 0,23 mmoles) y purgar de nuevo con argón. Situar la reacción cerrada herméticamente en un baño de aceite mantenido a 80°C y dejar en agitación durante 1 hora. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo y filtrar a través de un corto lecho de celita con acetato de etilo adicional. Lavar los compuestos orgánicos con agua, secar sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida produce éster metílico del ácido 2'-clorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo. Disolver el éster purificado en THF (0,25 M) y añadir un volumen igual de NaOH 1 M. Agitar vigorosamente a temperatura ambiente 15 horas. Tras la finalización, acidificar la reacción con HCl concentrado y extraer con acetato de etilo. La evaporación del disolvente produce 762 mg (67%) del compuesto del título. EM (m/e): 231,1 (M^+).

20

25

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ácido 6-(2-clorofenil)piridina-3-carboxílico	EM 233,9 (MH ⁺)
Ácido 6-(2,4-difluorofenil)piridina-3-carboxílico	EM 235,9 (MH ⁺)
Ester metílico del ácido 6-fenilpiridina-3-carboxílico	EM 214,1 (MH ⁺)
Ácido 6-(2-metilfenil)piridina-3-carboxílico	EM 214,0 (MH ⁺)
Ácido 2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	EM 265,2 (M ⁺)
Ácido 2-metilbifenil-4-carboxílico	EM 211,3 (M ⁺)
Ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico	EM 215,1 (M ⁺)
Ácido 2',6'-diclorobifenil-4-carboxílico	EM 264,9 (M ⁺)
Ácido 2',6'-difluorobifenil-4-carboxílico	EM 233,1 (M ⁺)
Ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico	EM 227,0 (M ⁺)
Ácido 3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico	EM 233,1 (M ⁺)
Ácido 3,2'-difluorobifenil-4-carboxílico	EM 233,1 (M ⁺)
Ácido 3-clorobifenil-4-carboxílico	EM 231,1 (M ⁺)
Ácido 4-(fen-2-il)fenil-1-carboxílico	EM 203,1 (M ⁺)
Ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico (Hidrólisis en dioxano a 60°C)	EM 214,9 (M ⁺)
Ácido 3'-fluorobifenil-4-carboxílico (Hidrólisis en dioxano)	EM 215,0 (M ⁺)
Ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico (Hidrólisis con LiOH en dioxano)	EM 222,0 (M ⁺)

Procedimiento B

Ácido 5-fenilpirazina-2-carboxílico

Combinar el éster metílico del ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (626 mg, 3,64 mmoles), ácido fenilbórico (666 mg, 5,45 mmoles), fluoruro de cesio

162

(55 mg, 0,36 mmoles) y Na_2CO_3 (964 mg, 9,09 mmoles) en DMF (5 ml) y agua (5 ml) con agitación. Situar la mezcla de reacción heterogénea, expuesta al aire, en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de 5 minutos de calentamiento, añadir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (81 mg, 0,36 mmoles) de una vez y agitar

5 hasta que la reacción se vuelve negra. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo, y filtrar a través de un corto lecho de celita con acetato de etilo adicional. Lavar los compuestos orgánicos con agua, secar sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida produce éster metílico del ácido 2-fenilpirimidina-5-

10 carboxílico en forma de un sólido amarillo. Disolver el éster purificado en THF (0,25 M) y añadir un volumen igual de NaOH 1 M. Agitar vigorosamente a temperatura ambiente 15 horas. Tras la finalización, acidificar la reacción con HCl concentrado y extraer con acetato de etilo. La evaporación del disolvente produce 63 mg (8%) del compuesto del título. RMN de ^1H (DMSO): 9,37 (s,

15 1H), 9,21 (s, 1H), 8,23 – 8,21 (m, 2H), 7,57 – 7,77 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Acido 2'-fluoro-6'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	EM 283,1 (M ⁻)
Acido 3,2',4'-trifluorobifenil-4-carboxílico	EM 251,1 (M ⁻)
Acido 4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico	EM 245,1 (MH ⁻)
Acido 3-cloro-2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	EM 267,1 (M ⁻)
Acido 4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxílico	EM 229,0 (M ⁻)
Acido 4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	EM 265,1 (M ⁻)
Acido 2-fluoro-4-(tien-2-il)fenil-1-carboxílico	EM 221,1 (M ⁻)

Procedimiento C

Ácido 3',4'-difluorobifenil-4-carboxílico

Combinar ácido 3,4-difluorobenzenobórico (1,0 g, 5,2 mmoles), 4-bromobenzoato de metilo (0,241 g, 1,73 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,019 g, 0,086 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (0,111 g, 0,345 mmoles) y fosfato potásico (0,733 g, 3,454 mmoles). Purgar el recipiente de reacción con argón y añadir DMF anhidra (20 ml) a la mezcla de reacción. Calentar el recipiente de reacción cerrado herméticamente hasta 120°C con agitación hasta la finalización. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo y filtrar a través de un corto lecho de celita con acetato de etilo adicional. Lavar los compuestos orgánicos con agua, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarápida produce el éster metílico del ácido 3',4'-difluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo. Disolver el éster purificado en dioxano (45 ml) y añadir un volumen igual de NaOH acuoso 1 M. Calentar el recipiente de reacción hasta 60°C con agitación hasta la finalización. Retirar el disolvente mediante evaporación. Disolver el residuo en diclorometano y lavar con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Secar los compuestos orgánicos sobre MgSO₄, filtrar y evaporar para producir 0,048 g (12%) del compuesto del título. EM (m/e): 235 (M⁺).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ácido 6-(2-fluorofenil)piridina-3-carboxílico	EM 218,0 (MH ⁺)
Ácido 3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico	EM 225,0 (M ⁺)
Ácido 3',5'-difluorobifenil-4-carboxílico	EM 233,0 (M ⁺)
Ácido 3',5'-diclorobifenil-4-carboxílico	EM 267,1 (M ⁺)

Ácido 3'-clorobifenil-4-carboxílico	EM 230,9 (M ⁺)
Ácido 2',3'-difluorobifenil-4-carboxílico	EM 264,9 (M ⁺)
Ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico	EM 230,9 (M ⁺)

Procedimiento D

Ácido 2',4',6'-trimetilbifenil-4-carboxílico

Combinar 1-yodo-2,4,6-trimetilbenceno (2,966 g, 12,05 mmoles), ácido
5 4-carboxifenilbórico (1,0 g, 6,026 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,0067 g, 0,005 mmoles),
bromuro de tetrabutilamonio (0,388 g, 1,2055 mmoles) y fosfato potásico (2,557
g, 12,05 mmoles). Purgar el recipiente de reacción con argón y añadir DMF
anhidra (20 ml) a la mezcla de reacción. Calentar el recipiente de reacción
cerrado herméticamente hasta 120°C con agitación hasta la finalización según
10 se determina mediante HPLC. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura
ambiente. Añadir yoduro de metilo (1,0 ml, 36,63 mmoles) a la mezcla de
reacción con agitación continuada hasta la finalización. Diluir la reacción con
acetato de etilo y filtrar a través de un corto lecho de celita con acetato de etilo
adicional. Lavar los compuestos orgánicos con agua, secar sobre MgSO₄, filtrar
15 y evaporar. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida
produce el éster metílico del ácido 2',4',6'-trimetilbifenil-4-carboxílico en forma
de un sólido amarillo. Disolver el éster purificado en dioxano (45 ml) y agua (5
ml) conteniendo 5 eq de LiOH con agitación a 60°C. Tras la finalización retirar
el disolvente, acidificar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico, y extraer
20 con acetato de etilo. Secar los compuestos orgánicos sobre MgSO₄, filtrar y
evaporar para producir 0,023 g (16%) del compuesto del título. EM (m/e): 239,1
(M⁺).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ácido 2',4',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico	EM 251,0 (M ⁻)
Ácido 2'-fluoro-4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	EM 283,0 (M ⁻)

Procedimiento E

5 Ácido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico

Combinar ácido 4-carbometoxifenilbórico (1,021 g, 5,67 mmoles), 1-bromo-2,4-difluorobenceno (1,000 g, 5,181 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,113 g, 0,50 mmoles), trifenilfosfina (0,149 g, 0,505 mmoles) y carbonato sódico (1,664 g, 0,568 mmoles). Purgar el recipiente de reacción con argón. Añadir DMF (20 ml)

10 y agua (2,0 ml) con agitación. Situar la reacción cerrada herméticamente en un baño de aceite a 80°C y dejar en agitación durante 24 horas. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo, y filtrar través de un corto lecho de celita con acetato de etilo adicional. Lavar los compuestos orgánicos con agua, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar. La purificación

15 mediante cromatografía en columna ultrarrápida produce éster metílico del ácido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo. Disolver el éster purificado en dioxano (5 ml) y añadir NaOH 5 M (1 ml). Agitar vigorosamente a 50°C durante 15 horas. Tras la finalización acidificar la reacción con HCl concentrado y extraer con acetato de etilo. La evaporación

20 del disolvente produce 300 mg (24,7%) del compuesto del título. EM (m/e): 233,0 (M⁻).

Procedimiento F

Ácido 6-(2,6-difluorofenil)piridina-3-carboxílico

- Disolver el éster metílico del ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico (6,86 g, 40 mmoles) en tolueno (100 ml) y calentar hasta 90°C. Añadir oxibromuro de fósforo (25 g, 87 mmoles) en varias porciones y continuar calentando durante 3 horas. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y verter sobre agua con hielo. Extraer la reacción con acetato de etilo y lavar los compuestos orgánicos otra vez con agua, después con NaHCO₃. Combinar los compuestos orgánicos, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar hasta un sólido naranja (8,1 g, 94%) que es una mezcla 8:1 del éster metílico del ácido 6-bromopiridina-3-carboxílico: éster metílico del ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico mediante RMN de ¹H.
- 10 Combinar la mezcla como se ha obtenido anteriormente (0,225 g, 1,04 mmoles) con hexametildiestaño (0,375 g, 1,15 mmoles), Pd(OAc)₂ (21 mg, 0,09 mmoles) y trifenilfosfina (25 mg, 0,09 mmoles) en tolueno (5 ml). Purgar con N₂ y agitar a 80°C durante 18 horas. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Añadir una solución de 1-bromo-2,6-difluorobenceno (250 mg, 1,29
- 15 mmoles) en tolueno (1 ml) seguido de Pd(OAc)₂ (21 mg, 0,09 mmoles) y trifenilfosfina (25 mg, 0,09 mmoles). Purgar con N₂ y agitar a 80°C durante 18 horas adicionales. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Evaporar el disolvente y purificar mediante cromatografía de columna (sílice, 10% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 50 mg (20% de rendimiento) de
- 20 éster etílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)piridina-3-carboxílico. Hidrolizar el éster con solución de hidróxido sódico 1 N (0,22 ml, 0,22 mmoles) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Retirar los compuestos volátiles a vacío y combinar el residuo con solución de ácido clorhídrico 1 N. Recoger el sólido blanco mediante filtración, lavar con agua y secar a vacío para
- 25 proporcionar 30 mg (63% de rendimiento) del compuesto del título. ES (m/e):

235,9 (MH⁺).

Procedimiento G

Ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico

Combinar 2-fluoro-4-bromobenzoato de metilo (1,25 g, 5,36 mmoles),
5 ácido fenilbórico (1,30 g, 10,72 mmoles) y CsF (2,02 g, 13,40 mmoles) en DMF
(25 ml) y agua (3,0 ml) con agitación. Situar la mezcla de reacción heterogénea
expuesta al aire en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de 5
minutos de calentamiento, añadir Pd(OAc)₂ (120 mg, 0,536 mmoles) de una
vez y agitar hasta que la reacción se vuelve negra. Enfriar la reacción hasta
10 temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo, y filtrar través de un corto
lecho de celita con acetato de etilo adicional. Lavar los compuestos orgánicos
con agua, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar. La purificación mediante
cromatografía en columna ultrarrápida produce éster metílico del ácido 3-
fluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido. Disolver el éster purificado en
15 THF (0,25 M) y añadir un volumen igual de NaOH 1 M. Agitar vigorosamente a
temperatura ambiente durante 15 horas. Tras la finalización acidificar la
reacción con HCl concentrado y extraer con acetato de etilo. La evaporación
del disolvente produce 965 mg (84%) del compuesto del título. EM (m/e): 214,9
(M⁺).

20 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha
descrito anteriormente.

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

Procedimiento H

Ácido 2-fluoro-6-fenilpiridina-3-carboxílico

Disolver 2,6-difluoropiridina (5,0 ml, 5,51 mmoles) en THF anhidro (30 ml) y enfriar hasta -40°C. Añadir una solución de fenillitio (1,8 M hexanos, 30,6 ml) gota a gota durante 5 minutos. Agitar la reacción púrpura resultante a -40°C durante 30 minutos y llevar hasta temperatura ambiente. Inactivar la reacción con agua y extraer la solución con acetato de etilo varias veces. Combinar los extractos orgánicos, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida produce 2-fluoro-6-fenilpiridina 1,0 g (12%) en forma de un aceite amarillo.

Enfriar una solución de LDA (3,46 mmoles) en THF anhidro (6 ml) hasta -78°C. Canular el 2-fluoro-6-fenilpiridina en THF anhidro (6 ml) a la solución de LDA enfriada. Agitar a -78°C durante 30 minutos, después burbujear gas de dióxido de carbono a través de la solución durante 10 minutos. Dejar que la reacción llegue hasta temperatura ambiente y purgar con argón. Extraer la reacción con NaOH 1 M y descartar los compuestos orgánicos. Acidificar la fase acuosa con HCl concentrado y extraer con acetato de etilo. Secar la fase orgánica sobre MgSO₄, filtrar y evaporar para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (405 mg, 65%). EM (m/e): 216,1 (M⁺).

20

Procedimiento J

Ácido 3,5-difluorobifenil-4-carboxílico

Combinar 1-bromo-3,5-difluorobenceno (0,863 ml, 7,50 mmoles) y ácido fenilbórico (1,22 g, 10,00 mmoles) y someter a las condiciones descritas en el procedimiento G para producir 1,3 g de 3,5-difluorobifenilo.

25

Disolver 3,5-difluorobifenilo bruto (1,3 g, 6,83 mmoles) en THF (14 ml) y

112

enfriar hasta -78°C . Preparar LiTMP a partir de la adición de BuLi (1,6 M solución en hexanos, 5,33 ml) a tetrametilpiperidina (1,4 ml, 1,25 equivalentes) a -78°C en THF (14 ml). Canular el LiTMP enfriado en el 3,5-difluorobifenilo enfriado y agitar la reacción a -78°C durante 1 hora. Burbujear gas de dióxido de carbono a través de la solución durante 5 minutos, calentar la reacción hasta temperatura ambiente, verter en 50 ml de NaOH 1 M y extraer con 50 ml de EtOAc. Descartar la fase orgánica. Acidificar la fase acuosa restante con HCl concentrado y extraer dos veces con EtOAc. Secar los compuestos orgánicos sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar para proporcionar 1,22 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco (77%). EM (m/e): 233,1 (M⁺).

Procedimiento K

Ácido 3,2',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico

Combinar 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (3,66 g, 15,75 mmoles), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolanilo (5,0 g, 19,68 mmoles) y acetato potásico (4,63 g, 47,19 mmoles) en DMSO (40 ml) y purgar la solución con argón. Añadir $\text{PdCl}_2(1,1'\text{-bis(difenilfosfino)ferroceno})_2$ (10 % mol, 1,35 g) y purgar la solución con argón otra vez. Calentar la reacción hasta 80°C durante 3 horas y enfriar hasta temperatura ambiente. Lavar la reacción con agua y extraer con acetato de etilo y concentrar. El aceite negro resultante se redisuelve en 1:2 de acetato de etilo:hexanos, filtrar a través de un corto lecho de gel de sílice y concentrar. Se obtiene éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico en forma de un aceite amarillo.

Disolver el aceite amarillo resultante en acetona (100 ml) y combinar con NaIO_4 (10,1 g, 47,25 mmoles), NH_4OAc (3,63 g, 47,25 mmoles) y agua (50 ml)

a temperatura ambiente. Agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, transferir a un embudo de decantación y extraer con acetato de etilo varias veces. Secar los compuestos orgánicos combinados sobre MgSO_4 , filtrar y concentrar para producir 3,0 g de ácido 3-fluoro-4-carbometoxibencenobórico en forma de un sólido blanquecino.

El ácido bórico obtenido anteriormente (800 mg, 4,04 mmoles) y 2,6-difluorobromobenceno (1,17 g, 6,06 mmoles) se acoplan según el procedimiento descrito en el procedimiento G para proporcionar 380 mg del compuesto del título. EM (m/e): 251,1 (M^+).

10

Procedimiento I

Ácido 6-fenilpiridazina-3-carboxílico

6-Fenilpiridazin-3-ol (5,0 g, 29,06 mmoles) se disuelve en tolueno (100 ml) y se calienta hasta 90°C . Se añade oxibromuro de fósforo (25 g, 87,19 mmoles) en varias porciones y la reacción se calienta durante 30 minutos. La solución amarilla resultante se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan adicionalmente con agua y NaOH 1 M, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora hasta un sólido amarillo. La recristalización con CHCl_3 proporciona 2,17 g de 3-bromo-6-fenilpiridazina.

20

3-Bromo-6-fenilpiridazina (1,0 g, 4,25 mmoles) se combina con DMF (5 ml), MeOH (5 ml), trietilamina (1,18 ml, 8,50 mmoles) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (76 mg, 0,33 mmoles) y se evacua la mezcla. Se añade 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (235 mg, 0,42 mmoles) y la reacción se evacua otra vez. Se burbujea gas de dióxido de carbono a través de la solución durante 5 minutos, y la reacción se sitúa en 50 psi (345 kPa) de dióxido de carbono. La solución resultante se calienta a

25

50°C durante 18 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se secan sobre MgSO₄, se filtra y se evapora sobre gel de sílice y se somete a cromatografía en columna ultrarrápida.

- 5 La hidrólisis usando condiciones indicadas en el procedimiento A proporciona 80 mg del compuesto del título. RMN de ¹H (CDCl₃): 8,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,18 – 8,15 (m, 2H), 8,0 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,56 – 7,55 (m, 3H).

Procedimiento M

Ácido 6-(4-fluorofenil)piridina-3-carboxílico

- 10 Combinar el éster metílico del ácido 6-bromopiridina-3-carboxílico (1,03 g, 4,78 mmoles), ácido 4-fluorofenilbórico (1,88 g, 13,41 mmoles) y fluoruro de cesio (2,55 g, 16,78 mmoles) en DMF (25 ml) y agua (4 ml) con agitación. Situar la mezcla de reacción heterogénea expuesta al aire en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de 5 minutos de calentamiento, añadir Pd(OAc)₂
- 15 (150 mg, 0,67 mmoles) de una vez. Después de 17 horas, enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo, y filtrar través de un corto lecho de celita con acetato de etilo adicional. Lavar los compuestos orgánicos con agua, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida produce éster metílico del
- 20 ácido 6-(4-fluorofenil)piridina-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo. Disolver el éster purificado en THF (0,25 M) y añadir un volumen igual de NaOH 1 M. Agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras la finalización acidificar la reacción con HCl concentrado y recoger el precipitado blanco mediante filtración. El secado a vacío produce 385 mg (37%)
- 25 del compuesto del título. EM (m/e): 218,1 (MH⁺).

117

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ácido 6-(fen-2-il)piridina-3-carboxílico	EM 205,9 (M ⁺)
--	----------------------------

Procedimiento N

5 Ácido 6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridina-3-carboxílico

Combinar el éster metílico del ácido 6-bromopiridina-3-carboxílico (387 mg, 1,79 mmoles), ácido 4-fluoro-2-metilfenilbórico (338 mg, 2,19 mmoles), Pd(OAc)₂ (40 mg, 0,18 mmoles), fluoruro de cesio (27 mg, 0,18 mmoles) y carbonato de sodio (570 mg, 5,38 mmoles) en DMF (6 ml) y agua (6 ml) con
10 agitación. Purgar la mezcla de reacción con N₂, añadir trifenilfosfina (47 mg, 0,18 mmoles) y purgar otra vez con N₂. Situar la reacción cerrada herméticamente en un baño de aceite mantenido a 80°C y dejar en agitación durante 17 horas. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y pasar a través de un lecho corto de gel de sílice. Lavar la columna con diclorometano
15 (100 ml) seguido de metanol acuoso (100 ml, 3 metanol/ 1 agua). Reducir las fracciones combinadas a vacío y suspender el sólido residual en agua (10 ml). Filtrar para retirar un sólido negro y acidificar con una solución de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 4. Se forma un precipitado blanco que se recoge mediante filtración y se seca para proporcionar 306 mg (74%) del compuesto
20 del título. EM (m/e): 231,9 (MH⁺).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se ha descrito anteriormente.

Ácido 6-(2,4-difluorofenil)piridina-3-carboxílico	EM 236,0 (MH ⁺)
Ácido 6-(2-fluorofenil)piridina-3-carboxílico	EM 218,0 (MH ⁺)

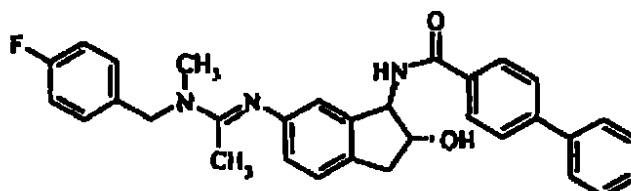
118 #18

Acido 2'-fluorobifenil-4-carboxílico	EM 215,1 (M ⁺)
Acido 2'-metilbifenil-4-carboxílico	EM 211,2 (M ⁺)

Ejemplo 1 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico

5



- Lentamente añadir una solución de 375 g (5,13 moles, 1,12 equivalentes) de N-metilacetamida en THF (1,76 l) a 224 g (5,55 moles, 1,2 equivalentes) de hidruro sódico (60% de dispersión en aceite mineral) en forma de una suspensión en THF (8,75 l). Después de 30 minutos cuando se ha añadido el 25% de la solución, añadir 875 g (4,63 moles, 1 equivalentes) de bromuro de 4-fluorobencilo y el resto de las soluciones de N-metilacetamida y bromuro de 4-fluorobencilo al mismo tiempo durante las siguientes 3 horas.
- 15 Usar un baño de agua para mantener la temperatura por debajo de 40°C. Agitar la mezcla resultante durante una noche y verter en una mezcla de 20% de NH₄Cl (2,5 l), agua (6,5 l) y acetato de etilo (9 l). Separar las fases y volver a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (4,5 l, después 2 l). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua (4 l) y después salmuera (7 l). Secar la fase orgánica (Na₂SO₄) y retirar el disolvente para producir un residuo. Disolver el
- 20

residuo en acetonitrilo (7 l) y heptano (1,75 l). Separar las fases y lavar la fase de acetonitrilo otra vez con heptano (1,75 l). Combinar las fases de heptano y volver a extraer con acetinitrilo (0,5 l). Combinar las fases de acetonitrilo y evaporar para producir 0,814 kg de N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida.

- 5 Disolver N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida (0,500 kg, 2,76 moles) en THF (11,5 l). Añadir pentasulfuro de fósforo (0,737 kg, 1,65 moles, 0,6 equivalentes) y calentar la mezcla a reflujo durante 1 – 2 horas. Después de 5 horas a reflujo, dejar que la mezcla se enfríe hasta temperatura ambiente, retirar por filtración los sólidos y lavar con 12,5 l de THF. Combinar el filtrado
- 10 con un filtrado idéntico de una reacción separada y concentrar hasta 0,978 kg de un residuo. Disolver el residuo y cromatografiar sobre 2,7 kg de gel de sílice usando CH_2Cl_2 para producir 1,01 kg de sólido. Suspender el sólido con cloruro de metileno (1 l) durante 15 – 30 minutos, añadir heptano (5 l), enfriar la mezcla hasta 0 – 5°C y agitar durante 2 horas. Recoger el sólido mediante filtración y
- 15 secar para producir 0,814 kg de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida.

- Añadir 11,5 l de acetonitrilo y 2,52 kg (17,7 moles , 1,5 equivalentes) de yoduro de metilo a 2,30 kg (11,6 moles) de N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida. Calentar la mezcla hasta 35°C durante 21 horas. Reducir el volumen a la mitad en un rotavapor y añadir 14 l de MTBE. Reducir el volumen otra vez a la mitad
- 20 y añadir otros 14 l de MTBE. Enfriar la suspensión resultante hasta 0°C, recoger el sólido mediante filtración y secar para producir 3,92 kg de yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilimonio en forma de un sólido blanco.

- Añadir 85 l de NH_4OH concentrado y 28 l de agua a 6,20 kg (35,0 moles) de 1,2-epoxi-6-nitroindano. Calentar la mezcla a 36°C durante 21 horas y dejar
- 25 que se enfríe hasta temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción sobre

un lecho de celita húmeda (10 kg) y enjuagar la torta con agua. Añadir a la torta húmeda 155 l de metanol, 1,3 l de agua, y 5,80 kg (38,1 moles, 1,09 equivalentes) de ácido (S)-(+)-mandélico. Calentar la mezcla durante 2 horas a 55°C y filtrar a través de un cartucho de filtro impregnado con carbono. Reducir el volumen filtrado mediante destilación a vacío hasta aproximadamente 35 l y añadir 130 l de EtOAc. Reducir el volumen mediante destilación a vacío hasta 65 l. Enfriar la mezcla hasta -8°C y agitar durante 8 horas. Filtrar la suspensión y secar el sólido para producir 7,6 kg de un sólido. Suspender este sólido en 30 l de metanol y 0,3 l de agua, y calentar la mezcla a reflujo durante 0,5 horas. 5

10 Enfriar la mezcla hasta 45°C durante 0,5 horas y agitar durante 12 horas, seguido de enfriamiento hasta 22°C y agitar durante 10 horas. Recoger el sólido mediante filtración y secar para producir 2,7 kg de (S)-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano.

Añadir (S)-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano (0,64 kg, 1,85 moles) a una mezcla de tolueno (9,6 l) y NaOH 1 N acuoso (4,8 l, 4,8 moles, 2,6 equivalentes). Después de 1 hora, añadir cloruro de 4-bifenilcarbonilo (0,44 kg, 2,0 moles, 1,1 equivalentes) por partes durante 20 – 30 minutos. Después de 22 horas, filtrar los sólidos a vacío y enjuagar secuencialmente con 0,5 l de tolueno, 2 l de agua y 2 l de tolueno. Secar la 15

20 torta para producir 0,74 kg (R)-(6-nitro-2-hidroxiindano-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico. Añadir 38,2 l de acetato de etilo a 1,914 kg (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico preparada de una manera similar. Agitar la suspensión durante 18 horas, recoger el sólido mediante filtración, secar para producir 1,76 kg de (R)-(6-nitro-2(R)- 25

hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido

blanco.

Combinar una suspensión de 0,176 kg de 10% de Pd – C (humedecido en 50% en agua) y 1,7 kg de (R)-(6-nitro-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico en 17,5 l de DMF con hidrógeno (50 psi, 345 kPa) Después de 19 h, filtrar la mezcla de reacción, añadir una porción de la solución de DMF (5 l) a agua (10 l) y agitar la suspensión durante 2 horas – repetir dos veces para el tratamiento complementario del volumen entero de la reacción. Filtrar las suspensiones juntas y lavar la torta del filtro resultante con agua (3 x 7 l). Secar la torta del filtro para producir 1,42 kg de (R)-(6-amino-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico.

Suspender (R)-(6-amino-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico (0,969 kg, 2,81 moles) en THF (9,7 l) y añadir yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio (0,954 kg, 2,81 moles) y 4-dimetilaminopiridina (34,5 g, 0,281 moles). Agitar la mezcla durante 24 horas y retirar el disolvente a vacío. Disolver la espuma resultante en CH₂Cl₂ (12,5 l) y lavar la fase orgánica con HCl 1,0 N (1 x 4 l y 1 x 3 l), NaOH 1,0 M (1 x 2,4 l) y NaCl saturado (1 x 4 l). Separar la fase orgánica, secar (Na₂SO₄), filtrar y retirar el disolvente para producir un sólido. Disolver el sólido en acetonitrilo (9 l) mientras se calienta hasta 35 – 40°C. Después de aproximadamente 30 minutos añadir cristales de siembra, que da como resultado una suspensión blanca, espesa. Enfriar la mezcla hasta -15°C y agitar a esta temperatura durante 1 – 2 horas. Filtrar la suspensión y secar para proporcionar 1,10 kg del compuesto del título en forma de un solvato de acetonitrilo parcial.

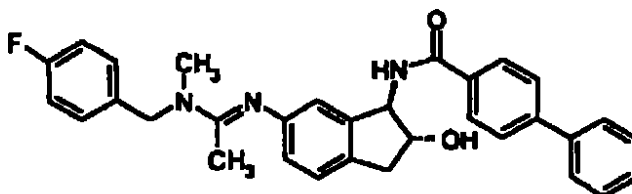
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,90 (d, 2, J = 8,6), 7,69 (d, 2, J = 8,6), 7,63 (d, 2, J = 8,2), 7,48 (d, 2, J = 8,2, 7,6), 7,41 (d, 1, J = 7,3), 7,24 (dd, 2, J = 8,5, 5,2), 7,14

(d, 1, J = 7,9), 7,04 (t, 2, J = 8,7), 6,72 – 6,63 (m, 3), 5,31 (t, 1, J = 5,6), 4,84 (s, 1), 4,64 (dd, 2, J = 21,4, 15,6), 4,54 (dd, 1, J = 14,0, 7,9), 3,32 (dd, 1, J = 15,6, 7,9), 3,01 (s, 3), 2,95 (dd, 1, J = 15,7, 8,0), 1,97 (s, 3). EM (m/z): 508,2 (M+1).

5

Ejemplo 2 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico



Combinar trans-1-amino-2-hidroxi-6-nitroindano (20,2 g, 0,10 moles) y
 10 ácido S-mandélico (16,7 g, 0,11 moles, 1,1 equivalentes) en 173 ml de metanol
 y 3,6 ml de agua. Calentar a reflujo y después añadir 200 ml de acetato de
 etilo. Sembrar y dejar enfriar hasta 23°C. Después de agitar durante 4 horas a
 23°C, enfriar durante 3 horas a -3°C, después filtrar y enjuagar con 40% de
 metanol y 60% de acetato de etilo fríos para proporcionar un sólido. Secar el
 15 sólido en una estufa de vacío a 45°C durante 16 horas para producir una
 mezcla 59:41 de sales diastereoméricas favoreciendo 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-
 6-nitroindano.

Combinar la mezcla 59:41 de sales diastereoméricas con 35 ml de
 metanol y 0,32 g de agua. Calentar hasta aproximadamente 64°C, dejar enfriar
 20 hasta aproximadamente 45°C, y agitar durante 14 horas y después a 23°C
 durante 14 horas para proporcionar un sólido. Recoger el sólido mediante
 filtración, enjuagar con metanol y secar en una estufa de vacío a 45°C durante

26 horas para producir 2,64 g de S-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano de alta pureza enantiómerica, EMAR (m/z): 194,0691. IR (CHCl₃) 1347,1074 cm⁻¹.

- Combinar S-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano 40,2 g (116,1 mmoles), 320 ml de agua, 650 ml de acetato de etilo, 26,6 g de di-terc-butildicarbonato (121,9 mmoles, 1,05 equivalentes) y 200 ml adicionales de acetato de etilo. Añadir 120 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N (120 mmoles, 1,03 equivalentes) gota a gota. Después de 15 horas, se forma un sólido. Recoger el sólido y enjuagar con agua (3 veces) y acetato de etilo (3 veces).
- 10 Secar para proporcionar 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano en forma de un sólido blanco 19,4 g (57%): EM (m/z): 295 (M + 1). [α]_D = -111 (c = 1, MeOH).

- Combinar 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano 30,5 g (0,11 moles), 800 ml de THF, 800 ml de acetato de etilo y 6,3 g de 5% de paladio sobre carbono. Hidrogenar a 50 psi (345 kPa) de hidrógeno durante 2 horas. Retirar el catalizador mediante filtración y evaporar el disolvente para proporcionar 29,5 g de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano: EM (m/z): 265 (M+ 1): IR (KBr) 1699, 1625, 1535 cm⁻¹. [α]_D = 122 (c = 1, MeOH).
- 15

- 20 A una solución de NaH (6,86 g, 0,172 moles, 60% en aceite mineral, 1,3 equivalentes) en THF (250 ml), añadir gota a gota una solución de N-metilacetamida (11,6 g, 0,159 moles, 1,2 equivalentes) en THF (90 ml). Después de aproximadamente 20 minutos, añadir bromuro de 4-fluorobencilo (25 g, 0,132 moles). Agitar durante aproximadamente 62 horas, después verter
- 25 sobre agua con hielo (300 ml) y extraer con acetato de etilo (400 ml y 200 ml).

Combinar las fases orgánicas y lavar con agua (300 ml), secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar hasta un aceite. Disolver el aceite en acetonitrilo y extraer con hexano para retirar el aceite mineral para proporcionar 22,79 g de N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida: p. f. = 48 – 54°C; R_f = 0,45 (4% de MeOH/cloruro de metileno); RMN de ^1H (CDCl_3) 7,27 – 6,93 (m, 4), 4,5 (d, 2), 2,91 (s, 3), 2,14 (s, 3).

Combinar N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida (364,8 g, 2,01 moles) y THF (9 l). Agitar para producir una solución, después añadir pentasulfuro de fósforo (537,7 g, 1,21 moles). Después de 45 minutos, calentar hasta reflujo. Después de 3 horas, dejar enfriar y agitar durante una noche para proporcionar un sólido. Retirar el sólido mediante filtración y enjuagar la torta del filtro con THF (4 l). Evaporar el filtrado para proporcionar un residuo, disolver en cloruro de metileno (500 ml) y pasar sobre una columna corta de gel de sílice 60 (1,2 kg) preconditionada con heptano. Eluir con 4 l de heptano/cloruro de metileno (1:1) seguido de 100% de cloruro de metileno para producir, después de la recogida y secado, 217,98 g de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida: p. f. = 99 – 104°C; R_f = 0,42 (cloruro de metileno); RMN de ^1H (CDCl_3) 7,35 – 7,26 (m, 1), 7,14 – 6,96 (m, 3), 5,28 (s, 1,2) y 4,79 (s, 0,8), 3,42 (s, 1,2) y 3,15 (s, 1,8), 2,72 (s, 1,2) y 2,69 (s, 1,8). Nota: se cree que los protones parciales se deben a los rotámeros.

Combinar N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida (14,03 g, 0,0711 moles) y cloruro de metileno (140 ml) en nitrógeno y enfriar en un baño de agua con hielo. Añadir gota a gota trifluorometanosulfonato de metilo (9,66 ml, 0,085 moles, 1,2 equivalentes). Después de 15 minutos, retirar el baño de hielo y agitar durante 2 horas. Retirar el disolvente a vacío para obtener 25,89 g

(100%) de triflato de 1- metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio.

Combinar triflato de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio (5 g, 13,8 mmoles), cloruro de metileno (50 ml) y 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano (3,65 g, 13,8 mmoles) en nitrógeno. Añadir piridina 5 (0,15 ml). Después de 2,5 horas se formó un sólido. La recogida del sólido fue mediante filtración, enjuagar con una cantidad mínima de cloruro de metileno y secar en una estufa de vacío para proporcionar 6,29 g (79%) de triflato de 1(R)- (t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano en forma de un sólido blanco. p. f. = 123 – 132°C.

10 Enfriar ácido trifluoroacético (abreviadamente en inglés TFA, 66 ml) en una bañó de hielo y añadir triflato de 1(R)- (t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano (29,65 g, 0,051 moles) por partes junto con 3 ml de cloruro de metileno. Agitar en el bañó de hielo durante 10 minutos y después dejar calentar a temperatura ambiente y agitar durante 15 1,5 horas. Repartir la mezcla de reacción entre cloruro de metileno (500 ml) y agua de hielo (500 ml). Añadir hidróxido sódico acuoso 2 M (450 ml) y separar las fases. Extraer la fase acuosa con cloruro de metileno (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml). Enfriar la fase orgánica, añadir hidróxido sódico acuoso 1 N (76 ml) y agua (76 ml) y agitar para 20 proporcionar.

Al N'-(3-amino-2-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina producida mediante los procedimientos anteriores, añadir cloruro de 4-bifenilcarbonilo (11,05 g, 0,051 moles, 1 equivalente) por partes. Añadir 50 ml adicionales de agua. Después de 2 h, separar las fases, extraer la fase 25 orgánica con agua (300 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y evaporar para

proporcionar 27,06 del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

Cristalizar una porción de 10 gramos del compuesto del título con 10 ml/g de acetonitrilo para producir 5,96 g del compuesto del título: p. f. 103 – 111°C. EM (m/z): 508 (M + 1).

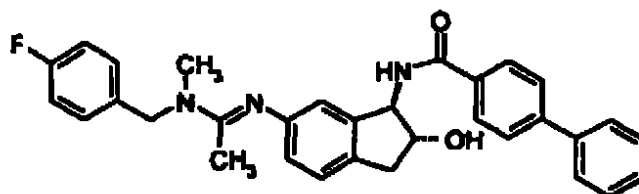
- 5 Suspende el compuesto del título obtenido mediante la recristalización anterior en una mezcla de 45 ml de acetato de etilo y 45 ml de hexano durante 16 horas para producir el compuesto del título p. f. 139 – 142°C.

- Combinar el compuesto del título que tiene un p. f. 139 – 142°C (1 g) y etanol absoluto (12 ml). Calentar hasta aproximadamente 50°C hasta que se
10 disuelven los sólidos. Añadir agua desionizada (4,5 ml) gota a gota seguido de la adición de cristales de siembra del polimorfo que funde aproximadamente a 150 – 152°C. Enfriar hasta aproximadamente 23°C durante 1,5 horas, para proporcionar una suspensión espesa. Enfriar la suspensión en un baño de hielo, filtrar, y secar en una estufa de vacío a 50 – 60°C para producir 0,76 g
15 del compuesto del título: p. f. 150 – 152°C.

Como entenderá un experto en la técnica, un nombre alternativo para el compuesto del título es 6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2-hidroxi-1-bifenilamidoindano.

Ejemplo 2 – 2

- 20 (R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico



Combinar (S)-mandelato de 1(R)-amino-2(R)-hidroxi-6-nitroindano 50,0 g (0,144 moles) y 750 ml de tolueno. Añadir 375 ml (0,375 moles, 2,6 equivalentes) de hidróxido sódico acuoso 1 N seguido de 470 ml de agua. Agitar durante aproximadamente 22 minutos, después añadir 35,5 g (0,159 moles, 1,1 equivalentes) de cloruro de 4-bifenilcarbonilo por partes durante aproximadamente 6 minutos. Después de 3,5 horas, filtrar la suspensión resultante, enjuagar la torta del filtro con tolueno, secar a vacío a 50°C durante 18 horas para proporcionar 56,1 g de 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano: IR (KBr, cm^{-1}): 3293, 1640, 1549, 1528, 1345, 1329, 1086, 739; EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 374,1267, encontrado: 374,1266.

Combinar 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-nitroindano 55,7 g, 550 ml de DMF y 2,8 g de catalizador de 10% de Pd/C. Hidrogenar a 50 psi (345 kPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4,75 horas. Filtrar la mezcla de reacción y diluir el filtrado con 1200 ml de agua para proporcionar una suspensión. Agitar la suspensión durante 30 minutos, filtrar, lavar con agua y secar a vacío a 50°C. Combinar el producto seco y aproximadamente 1 l de agua y suspender durante 30 minutos, filtrar, lavar con agua y secar a vacío a 50°C para producir 45,4 g (90%) de 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano: IR (KBr, cm^{-1}) 3584, 3364, 3277, 1632, 1543, 1326, 1073, 743; EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 344,4120; encontrado: 344,1525.

Combinar N-metil-N-(4-fluorobencil)acetamida (364,8 g, 2,01 moles) y THF (9 l). Agitar para disolver y después añadir pentasulfuro de fósforo (537,7 g, 1,21 moles). Después de 45 minutos, calentar hasta reflujo durante 3 horas, después enfriar y agitar durante una noche para proporcionar un sólido.

- 5 Recoger el sólido mediante filtración y enjuagar la torta con THF (4 l), evaporar el filtrado a vacío para proporcionar un residuo, disolver el residuo en cloruro de metileno (aproximadamente 500 ml) y pasar sobre una torta de gel de sílice 60 (1,2 kg) preacondicionado con heptano. Eluir con 4 l de heptano/cloruro de metileno (1:1) seguido de 100% de cloruro de metileno para proporcionar
- 10 217,98 g de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida (55%) p. f. = 99 – 104°C; R_f = 0,42 (cloruro de metileno); RMN de ^1H (CDCl_3) 7,35 – 7,26 (m, 1), 7,14 – 6,96 (m, 3), 5,28 (s, 1,2) y 4,79 (s, 0,8), 3,42 (s, 1,2) y 3,15 (s, 1,8), 2,72 (s, 1,2) y 2,69 (s, 1,8). Nota: los protones parciales se cree que se deben a rotámeros.

- Añadir yoduro de metilo (10,76, 75,8 mmoles) de una vez a una
- 15 suspensión de N-metil-N-(4-fluorobencil)tioacetamida (10 g, 50,6 mmoles) en acetonitrilo (50 ml). Calentar a 35°C durante 46 horas, después enfriar hasta aproximadamente 23°C. Reducir el volumen de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 25 ml mediante evaporación y después añadir metil *t*-butil éter (50 ml). Reducir otra vez el volumen mediante evaporación hasta 25 ml
- 20 otra vez y después diluir con otros 50 ml de metil *t*-butil éter para proporcionar un sólido. Enfriar hasta 0°C, filtrar, enjuagar con 15 ml de metil *t*-butil éter frío y secar para producir 16,89 g de yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilimonio en forma de un sólido amarillo, p. f. 142 – 150°C. EM (electropulverización): teórico para la porción iminio $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FNS}$: 212
- 25 encontrado 212.

Combinar 1(R)-(4-bifenilcarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano 10,0 g (0,029 moles), 4-dimetilaminopiridina (abreviadamente en inglés DMAP) 0,4 g (0,0032 moles, 0,011 equivalentes), 200 ml de acetona y yoduro de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilimonio 10,8 g (96% de eficacia, 0,0305 moles, 1,05 equivalentes). Después de 6 horas, concentrar la mezcla de reacción hasta una espuma. Combinar la espuma y 120 ml de tolueno, agitar a temperatura ambiente durante 19,5 horas, filtrar, secar a vacío a 50°C para proporcionar un residuo, la sal yodhidrato del compuesto del título, caracterizada por la siguiente RMN: RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,82 – 7,93 (m, 1H); 6,90 – 7,69 (m, 14H); 4,85 – 5,25 (m, 2H); 4,60 - 4.80 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,00 – 3,20 (m, 2H); 2,60 – 2,75 (m, 1H); 2,10 - 2,35 (m, 4H).

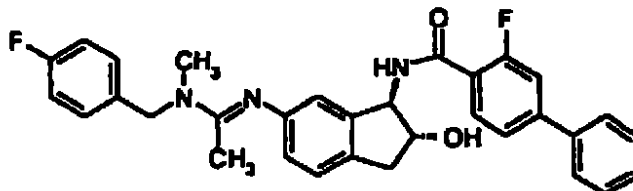
Disolver el residuo de en 200 ml de cloruro de metileno y extraer con 200 ml de hidróxido sódico acuoso 1,0 M seguido de 200 ml de salmuera. Secar la fase orgánica sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar a vacío para producir 15 g del producto del título.

Combinar 5,0 g del compuesto obtenido y 200 ml de cloruro de metileno. Añadir 1,00 g de carbón activado DARCO, agitar durante 1 hora y después filtrar a través de un lecho de Hyflo. Evaporar a vacío para proporcionar 4,0 g de un residuo. Disolver el residuo en etanol absoluto (aproximadamente 40 ml) y añadir agua desionizada (12 ml) para proporcionar un sólido. Calentar el sólido suspendido hasta 55°C durante 30 minutos, dejar enfriar hasta temperatura ambiente y agitar. Después de 24 h, filtrar, enjuagar con 10 ml de una mezcla 10:3 de EtOH:agua, secar a vacío para proporcionar 1,5 g del compuesto del título: p. f. 108 – 112°C.

Los expertos en la técnica reconocerán que un nombre alternativo para el compuesto del título es 6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2-hidroxi-1-bifenilamidoindano.

Ejemplo 3 – 1

5 (R)-6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico



Combinar ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (10 g, 45,7 mmoles), metanol (100 ml), y ácido sulfúrico concentrado (5,0 ml). Calentar hasta reflujo. Después
10 de 16 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y evaporar a vacío para producir un sólido blanco. Disolver el sólido en acetato de etilo (aproximadamente 40 ml), extraer con 2 x 80 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y 1 x 80 ml de salmuera, secar sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar a vacío para producir 9,32 g (88%) de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en forma de
15 un sólido blanco. RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz) 8,80 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=10,8$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J=8,4$ Hz, 1,8 Hz, 0,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); IR (cm^{-1} , KBr): 3010, 2995, 1723, 1603, 1484, 1438, 1406, 1294, 1277, 1095, 885; Anal calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrFO}_2$: C, 41,23; H, 2,60; encontrado: C, 40,97; H, 2,61.

20 Combinar 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (9,3 g, 40,0 mmoles), ácido fenilbórico (9,75 g, 80,0 mmoles) y fluoruro de cesio (32,6 g, 100,1 mmoles), DMF (190 ml) y agua desionizada (50 ml). Calentar hasta 80°C y añadir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (303 g, 4,0 mmoles). Después de 20 minutos, enfriar hasta

- temperatura ambiente, filtrar a través de HyFlo con la ayuda de 100 ml de acetato de etilo, extraer el filtrado con 2 x 100 ml de 5% de cloruro de litio acuoso, 2 x 50 ml de hidróxido sódico acuoso 1,0 M y 2 x 100 ml de salmuera. Separar la fase orgánica, secar sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar a vacio para
- 5 producir 8,85 g (96%) de 3-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,01 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 3,96 (s, 3H); IR (cm^{-1} , KBr): 3033, 2954, 1721, 1622, 1437, 1409, 1298, 1289, 1266, 1097; Anal calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_2$: C 73,03, H 4,82; encontrado: C 73,06, H 4,86.
- 10 Combinar 3-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (8,18 g, 35,5 mmoles), THF (225 ml) e hidróxido sódico acuoso 1,0 M (225 ml). Calentar a 50°C durante 8 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente, añadir ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (300 ml) y extraer con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Separar la fase orgánica, secar sobre MgSO_4 , filtrar y evaporar a vacio para producir 7,12
- 15 g (93%) de ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H ($d_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) 13,22 (s a, 1H), 7,93 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 3H); IR (cm^{-1} , KBr): 3035, 2666, 2575, 1699, 1621, 1563, 1408, 1298, 1265, 1193, 904; Anal calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FO}_2$: C 72,22, H 4,20; encontrado: C 72,18, H 4,35.
- 20 Combinar ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico 10,46 g (0,048 moles), 432 ml de cloruro de metileno, 7 gotas de dimetilformamida y 5,44 ml (0,062 moles, 1,3 equivalentes) de cloruro de oxalilo. Después de 2 horas, evaporar el disolvente para producir cloruro de 3-fluorobifenil-4-carbonilo en forma de un sólido.
- 25 Combinar triflato de 1-metiltio-1-metil-N-(4-fluorobencil)-N-metilmonio

20,96 g (0,58 moles), 53 ml de piridina y 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-aminoindano 15,33 g (0,58 moles, 1 equivalente). Después de 4,2 horas, evaporar mediante rotavapor para retirar la mayoría de la piridina, añadir acetato de etilo y retirar mediante rotavapor para proporcionar un residuo.

- 5 Almacenar el residuo durante una noche a 0°C, añadir acetato de etilo (400 ml), y extraer con 200 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N seguido de 200 ml de agua. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄, filtrar y evaporar a vacío para proporcionar un residuo. Cromatografiar el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 3 – 10% de metanol en cloruro de metileno para producir
- 10 18,85 g (76%) de 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano: EM m/z 428 (M + 1), p. f. 123 – 132°C.

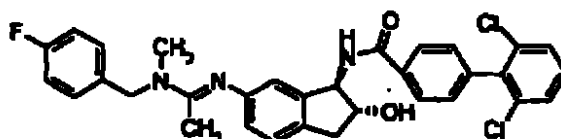
- Combinar 1(R)-(t-butoxicarbonilamino)-2(R)-hidroxi-6-(1-metil-N'-(4-fluorobencil)-N'-metilamidino)indano 18,86 g (0,044 moles) y 110 ml de ácido trifluoroacético en un baño de hielo. Cuando la adición se ha completado retirar
- 15 el baño de hielo y agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h. Evaporar la mezcla de reacción mediante rotavapor para producir un residuo. Disolver el residuo en 100 ml de cloruro de metileno y enfriar en un baño de hielo hasta aproximadamente 13°C, añadir hidróxido sódico acuoso 1 N (272 ml), seguido cloruro de 3-fluorobifenil-4-carbonilo 11,26 g (0,048 moles, 1,1 equivalente)
- 20 disuelto en 120 ml de cloruro de metileno. Añadir 30 ml adicionales de hidróxido sódico acuoso 1 N y agitar a aproximadamente 10°C durante 40 minutos. Repartir la mezcla de reacción entre agua y cloruro de metileno. Separar las fases y extraer la fase orgánica con agua, secar y concentrar con rotavapor para producir 20,67 g de residuo. Cromatografiar el residuo sobre gel
- 25 de sílice eluyendo con un gradiente de 3 – 10% de metanol en cloruro de

metileno, seguido de una segunda cromatografía sobre gel de sílice usando un Prep 2000 eluyendo con un gradiente de 3 – 10% de metanol en cloruro de metileno, para proporcionar 11,34 g (49%) del compuesto del título: EM m/z = 526 ($M + 1$).

- 5 Como entenderán los expertos en la técnica, un nombre alternativo para el compuesto del título es 6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2-hidroxi-1-(2-fluorobifenilamido)indano.

Ejemplo 4 – 1

- 10 (R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',6'-diclorobifenil-4-carboxílico



- Añadir DMF (1,6 ml) a una mezcla de resina de N-ciclohexilcarbodiimida-N-metilpoliestireno (Novobiochem, 2,0 mmoles/g) (150 mg, 0,30 mmoles) y ácido 2',6'-diclorobifenil-4-carboxílico (14 mg, 0,05 mmoles) seguido de una
 15 solución de N-hidroxisuccinimida (2,3 mg, 0,02 mmoles) en DMF (0,2 ml) y después una solución de N'-(3-amino-2-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina (6,6 mg, 0,2 mmoles) en DMF (0,2 ml). Agitar la mezcla durante 16 horas, después añadir resina trisamina de poliestireno (Argonaut Technologies, 3,7 mmoles/g) (100 mg, 0,37 mmoles) y agitar durante 24 horas
 20 adicionales. Filtrar la mezcla para conseguir una solución 0,01 M del compuesto del título. EM (m/e): 577 (M^+).

Los ejemplos 4 – 2 a 4 – 37 se preparan esencialmente como el ejemplo 4 – 1.

34

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
4 - 2	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',6'-diclorobifenil-4-carboxílico	542 (M ⁺)
4 - 3	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2-metilbifenil-4-carboxílico	522 (M ⁺)
4 - 4	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-clorobifenil-4-carboxílico	542 (M ⁺)
4 - 5	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	576 (M ⁺)
4 - 6	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3-cloro-2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	578 (M ⁺)
4 - 7	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	576 (M ⁺)
4 - 8	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4'-metilbifenil-4-carboxílico	522 (M ⁺)
4 - 9	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-	545 (M ⁺)

135

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-(2,6-difluorofenil)piridina-3-carboxílico	
4 – 10	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-(2-metilfenil)piridina-3- carboxílico	523 (M ⁺)
4 – 11	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3',4'-difluorobifenil-4- carboxílico	544 (M ⁺)
4 – 12	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3',5'-dimetilbifenil-4- carboxílico	536 (M ⁺)
4 – 13	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-ciclohexilfenil-1-carboxílico	514 (M ⁺)
4 – 14	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico	533 (M ⁺)
4 – 15	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3',5'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (M ⁺)
4 – 16	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3'-fluorobifenil-4-carboxílico	526 (M ⁺)

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
4 – 17	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',4'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (M ⁺)
4 – 18	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',3'-diclorobifenil-4-carboxílico	576 (M ⁺)
4 – 19	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico	542 (M ⁺)
4 – 20	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3'-clorobifenil-4-carboxílico	542 (M ⁺)
4 – 21	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-trifluorometilfenil-1-carboxílico	500 (M ⁺)
4 – 22	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-metilfenil-1-carboxílico	446 (M ⁺)
4 – 23	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3',5'-diclorobifenil-4-carboxílico	576 (M ⁺)
4 – 24	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',4',6'-	550 (M ⁺)

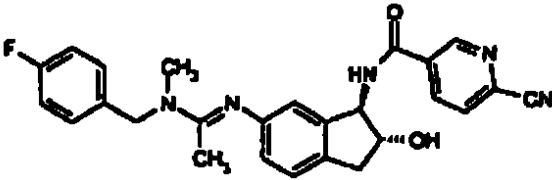
137

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	trimetilbifenil-4-carboxílico	
4 – 25	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridina-3-carboxílico	541 (M ⁺)
4 – 26	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 5-(2,4-difluorofenil)piridina-2-carboxílico	545 (M ⁺)
4 – 27	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-fluoro-4'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	594 (M ⁺)
4 – 28	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-(pirrol-1-il)fenil-1-carboxílico	597 (M ⁺)
4 – 29	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-metilpiridina-3-carboxílico	447 (M ⁺)
4 – 30	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-cianofenil-1-carboxílico	457 (M ⁺)
4 – 31	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3,2',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico	562 (M ⁺)
4 – 32	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-	541 (M ⁺)

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3,2',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico	
4 – 33	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-metilbifenil-4-carboxílico	522 (M ⁺)
4 – 34	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico	538 (MH ⁺)
4 – 35	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3,2'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (MH ⁺)
4 – 36	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6'-fluoro-2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	594 (MH ⁺)

Ejemplo 5 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-cianopiridina-3-carboxílico



Disolver cantidades equimolares de N'-(3-amino-2-hidroxiindan-5-il)- N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamida (229 mg, 0,70 mmoles) y 6-ciano-3-carboxipiridina (0,70 mmoles, 103 mg) en DMF anhidra (4,0 ml). Añadir trietilamina (0,487 ml, 3,50 mmoles), seguido de hexafluorofosfato de 5 benzotriazol-1-iloxitris-dimetilaminofosfonio (296 mg, 0,70 mmoles). Dejar la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Diluir la reacción con agua (100 ml) y extraer con EtOAc (3 x 50 ml). Secar las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, filtrar y concentrar. Disolver el producto de reacción bruto en THF (5,0 ml). Añadir resina de hidróxido (resina BIO – 10 RAD AG 1 – X8), malla 20 – 50 – lavada con agua), NaOH 1 M, MeOH, éter y secar a vacío hasta que la solución sea básica y agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrar la reacción, lavar con THF adicional, evaporar sobre gel de sílice y purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc/Hexanos para proporcionar 253 mg (79%) del compuesto del título en 15 forma de un sólido blanco. EM (m/e): 458 (M⁺).

Los ejemplos 5 – 2 a 5 – 8 se preparan esencialmente como el ejemplo 5 – 1.

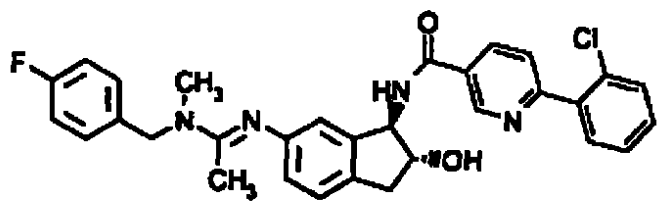
Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
5 – 2	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3,5-difluorobifenil-4-carboxílico	544,2 (M ⁺)
5 – 3	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-	514,1 (M ⁺)

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-(tien-3-il)fenil-1-carboxílico	
5 – 4	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-trifluorometilpiridina-3-carboxílico	501,1 (M ⁺)
5 – 5	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3-fluoro-2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico	594,1 (M ⁺)
5 – 6	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2-fluoro-4-trifluorometilfenil-1-carboxílico	518,4 (M ⁺)
5 – 7	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carboxílico	560,2 (M ⁺)
5 – 8	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 5-fenilpirazina-2-carboxílico	510,3 (M ⁺)

Ejemplo 6 – 1

5 (R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-(2-clorofenil)piridina-3-carboxílico

1291



Disolver N'-(3(R)-amino-2(R)-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina (42 mg, 0,13 mmoles) y ácido 6-(2-clorofenil)piridina-3-carboxílico (103 mg, 0,70 mmoles) en DMF anhidra (2,5 ml). Añadir trietilamina
5 (0,178 ml) seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrisdimetilaminofosfonio (54 mg, 0,13 mmoles). Dejar la reacción en agitación a temperatura ambiente hasta la finalización. Diluir la reacción con agua (100 ml) y extraer con EtOAc. Secar las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, filtrar y concentrar. Purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida
10 con mezclas de CHCl₃/MeOH para producir 276 mg (35,7 %) del compuesto del título sólido aislado. EM (m/e): 543,0 (M⁺).

Los ejemplos 6 – 2 a 6 – 4 se preparan esencialmente como el ejemplo 6 – 1.

15

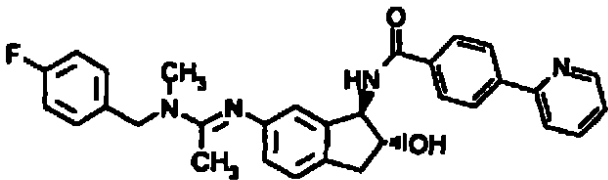
Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
6 – 2	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-(2,4-difluorofenil)piridina-3-carboxílico	545,1 (M ⁺)
6 – 3	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-yodofenil-1-	558,0 (M ⁺)

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	carboxílico	
6 - 4	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 6-(tien-3-il)piridina-3-carboxílico	515,4 (MH ⁺)

Ejemplo 7 - 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-(piridin-3-il)fenil-1-carboxílico

5



Combinar (R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-yodofenil-1-carboxílico (0,131 g, 0,235 mmoles), 2-(tributylestannil)piridina (0,129 g, 0,352 mmoles) y

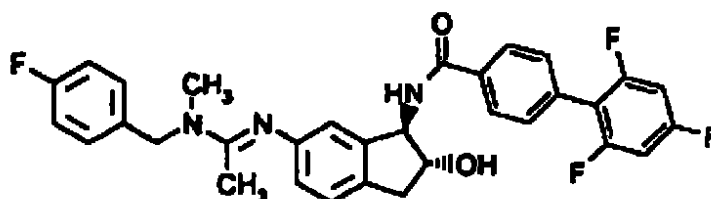
10 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,406 g, 0,352 mmoles) en dioxano a 80°C. Calentar con agitación hasta la finalización. Retirar el disolvente mediante evaporación. Diluir el residuo con acetato de etilo y agitar con un volumen igual de fluoruro potásico saturado durante 3 horas. Filtrar la solución a través de una almohadilla de celita. Separar la fase orgánica de la fase acuosa y secar

15 sobre sulfato de magnesio. Retirar el disolvente orgánico mediante evaporación y purificar mediante cromatografía ultrarrápida con diclorometano y metanol

para producir 0,035 g (30%) del compuesto del título en forma de un material sólido. EM (m/e): 509,2 (M⁺).

Ejemplo 8 – 1

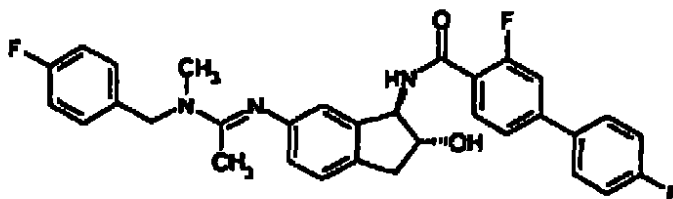
(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',4',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico



Combinar el ácido 2',4',6'-trifluorobifenil-4-carboxílico (66 mg, 0,26 mmoles), EDC (53 mg, 0,28 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (0,33 mg, 0,28 mmoles) en diclorometano y agitar hasta la finalización. Lavar la solución con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se combina con N'-(3(R)-amino-2(R)-hidroxiindan-5-il)-N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamidina (42 mg, 0,13 mmoles) en diclorometano y se agita hasta la finalización de la reacción. El disolvente se retira mediante evaporación y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida con diclorometano y metanol para producir 37 mg del compuesto del título. EM (m/e): 562,0 (M⁺).

Ejemplo 9 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico



Agitar una mezcla del ácido 3,4'-difluorobifenil-4-carboxílico (160 mg, 0,684 mmoles), N-hidroxisuccinimida (79 mg, 0,684 mmoles) y DCC (141 mg, 0,684 mmoles) en 15 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 2 horas. Combinar el éster *tert*-butilico del ácido (6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)carbámico (256 mg, 0,62 mmoles) con TFA (2 ml) a 0°C y agitar durante 2 horas. Evaporar el TFA a presión reducida. Disolver el residuo en cloruro de metileno y evaporar hasta sequedad – repetir este procedimiento tres veces. Añadir 5 ml de cloruro de metileno y 1 ml de trietilamina. Añadir esta solución resultante a la mezcla anterior y agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Verter la mezcla en cloruro de metileno, lavar con agua, secar sobre Na₂SO₄, y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 199 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco (55% de rendimiento).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,21 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 7,58 (2 H, dd, J = 8,8 y 4,8 Hz), 7,32 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 7,26 - 7,23 (2 H, m), 7,19 - 7,12 (3 H, m), 7,04 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 6,68 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 5,32 (1 H, t, J = 5,2 Hz), 4,82 - 4,72 (1 H, m), 4,64 (2 H, s), 4,56 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 3,32 (1 H, dd, J = 15,6 y 8,0 Hz), 3,00 (3 H, s), 2,96 (1 H, dd, J=15,2 y 8,4 Hz), 1,96 (3 H, s), EM 544 (MH⁺).

MS

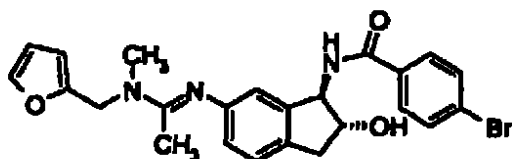
Los ejemplos 9 – 2 a 9 – 6 se preparan esencialmente como el ejemplo 9 – 1.

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
9 – 2	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico	526 (MH ⁺)
9 – 3	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-carboxílico	556 (MH ⁺)
9 – 4	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2',6'-difluorobifenil-4-carboxílico	544 (MH ⁺)
9 – 5	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 2'-fluorobifenil-4-carboxílico	526,1 (MH ⁺)
9 – 6	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3,2',4'-trifluorobifenil-4-carboxílico	562 (M + 1)

5

Ejemplo 10 – 1

(R)-(6-(1-((Furan-2-ilmetil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico



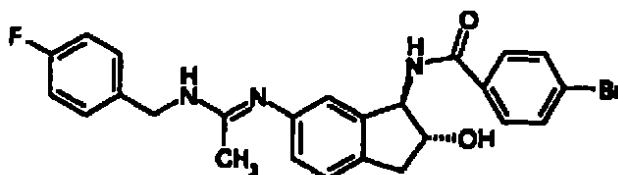
A una mezcla de tioacetamida (10,04 g, 133,64 mmoles) y K_2CO_3 (45,80 g, 331,38 mmoles) en 100 ml de THF a 0°C añadir cloruro de ftalóilo (28,49 g, 140,32 mmoles) gota a gota. Elevar la temperatura de reacción hasta 25°C
5 después de 2 horas y dejarla en agitación durante 2 horas adicionales antes de enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C otra vez. Inactivar la reacción añadiendo 125 ml de agua con hielo gota a gota. Extraer la mezcla de reacción con EtOAc (2 x). Secar la fase orgánica con $MgSO_4$ y retirar el disolvente a vacío para producir 3,7 g de N-tioacetilisoindol-1,3-diona en forma de un sólido
10 bruto rojizo.

Disolver N-metilfurfurilamina (117,2 mg, 1,05 mmoles) en 20 ml de Et_2O a 25 °C. A esto añadir N-tioacetilisoindol-1,3-diona (294,4 mg, 1,43 mmoles) y dejar en agitación durante 24 horas. Añadir $MeOTf$ (181,7 mg, 1,11 mmoles) a la mezcla de reacción y dejar en agitación durante 23 horas adicionales.
15 Decantar el Et_2O del aceite y triturar el aceite con Et_2O , repetir esto tres veces. Retirar cualquier exceso de Et_2O del residuo del aceite a vacío para obtener 320,4 mg de tioimidato bruto en forma de un aceite. Disolver este producto bruto (161,1 mg, 0,483 mmoles) en 10 ml de piridina y añadir N-(6-amino-2-hidroxiindan-1-il)-4-bromobenzamida (107,5 mg, 0,310 mmoles). Dejar la
20 reacción en agitación a 25°C durante 22 horas. Retirar el disolvente a vacío y repartir el residuo entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Secar la fase orgánica con $MgSO_4$. Filtrar y retirar el disolvente a vacío para proporcionar 146,2 mg de producto bruto. Purificar mediante cromatografía de Biotage (1%

de MeOH/EtOAc) para producir 63,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (43%). EM (m/e): 483 (M + 1).

Ejemplo 11 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico



- Etapa a) Combinar el éster *terc*-butilico del ácido (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (3,7 g, 14,0 mmoles) con 10 ml de TFA a 0°C.
- 10 Agitar la mezcla durante 1 hora y evaporar hasta sequedad. Añadir al residuo 6,5 ml de trietilamina y 30 ml de cloruro de metileno. Combinar esta mezcla lentamente con una solución de éster benzotriazol-1-ílico del ácido 4-bromobenzoico en 15 ml de cloruro de metileno a 0°C. Agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Filtrar para proporcionar
- 15 3,4 g (70% de rendimiento) de N-(6-amino-2-hidroxiindan-1-il)-4-bromobenzamida en forma de un sólido blanco. EM 348 (MH+).

- Etapa b) Añadir cloruro de acetilo (9,28 g, 118 mmoles) a una mezcla de trietilamina (16,0 g, 158 mmoles) y 4-fluorobencilamina (9,90 g, 78,8 mmoles) en 200 ml de acetato de etilo a 0°C y agitar durante 12 horas. Añadir 100 ml de
- 20 agua a la mezcla. Extraer la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera, después secar sobre Na₂SO₄ anhidro. Retirar el disolvente a presión reducida para proporcionar N-(4-fluorobencil)acetamida (13,5 gm) con 100% de rendimiento en forma de un

aceite amarillo. Añadir NaH (6,5 g, 162 mmoles) a N-(4-fluorobencil)acetamida (13,5 g, 80,8 mmoles) en 200 ml de tetrahidrofurano a 0°C y agitar durante 4 horas. Después añadir yoduro de metilo (22,9 g, 161,6 mmoles) a la mezcla anterior y agitar durante 12 horas. Verter la mezcla en 200 ml de agua. Extraer la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 200 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera, después secar sobre Na₂SO₄ anhidro. Retirar el disolvente a presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de acetona en hexanos, 50% de acetona en hexanos) para proporcionar N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamida (9,1 gm) con 64% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. Añadir reactivo de Lawesson (20,3 g, 50,3 mmoles) a N-(4-fluorobencil)-N-metilacetamida (9,1 g, 50,3 mmoles) en 200 ml de tolueno y calentar hasta 100°C durante tres horas. Retirar el disolvente a presión reducida. Purificar el residuo con una cromatografía en columna (gel de sílice, 2% de cloruro de metileno en hexanos, 100% de cloruro de metileno) para proporcionar N-(4-fluorobencil)-N-metiltioacetamida (5,6 g) 56,5% en forma de un sólido amarillo: EM 198 (MH⁺).

Etapa c) Añadir reactivo de Lawesson (1,8 g, 3,6 mmoles) a N-(4-fluorobencil)acetamida (0,9 g, 5,4 mmoles) en 50 ml de tolueno y calentar hasta 80°C durante 12 horas. Retirar el disolvente a presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetona : hexano = 20 : 80) para proporcionar una mezcla. Lavar con éter y descartar las impurezas sólidas insolubles mediante filtración. Retirar el disolvente a presión reducida para proporcionar N-(4-fluorobencil)tioacetamida (0,7 gm) con 71% en forma de un sólido amarillo: EM 184 (MH⁺).

Etapa d) Añadir trifluorometanosulfonato de metilo (0,190 g, 1,16

149

mmoles) a una solución de N-(3-fluorobencil)tioacetamida (0,106 g, 0,580 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 30 minutos y retirar el disolvente a presión reducida. Disolver el residuo en 5 ml de piridina. Después añadir la sal ácido trifluoroacético de N-(6-amino-2-
5 hidroxindan-1-il)-4-bromobenzamida a la solución. Agitar durante tres horas. Retirar la piridina a presión reducida. Purificar el residuo con cromatografía en columna (gel de sílice/hexanos:acetona = 7:3, 1:1) para proporcionar 40 mg del compuesto del título con 14% de rendimiento en forma de un sólido blanco: EM 496 (MH⁺).

10

Los ejemplos 11 – 2 a 11 – 17 se preparan esencialmente como el ejemplo 11 – 1.

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
11 – 2	(R)-(6-(1-((3-Fluorobencil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	496 (MH ⁺)
11 – 3	(R)-(6-(1-((1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	522 (MH ⁺)
11 – 4	(R)-(6-(1-((4-Metoxibencil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	508 (MH ⁺)

14

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
11 – 5	(R)-(6-(1-((3-Metoxibencil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	508 (MH ⁺)
11 – 6	(R)-(6-(1-((2-Metoxibencil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	508 (MH ⁺)
11 – 7	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	510 (MH ⁺)
11 – 8	(R)-(6-(1-((2-(4-Fluorofenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	510 (MH ⁺)
11 – 9	(R)-(6-(1-((2-(2-Fluorofenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	510 (MH ⁺)
11 – 10	(R)-(6-(1-((2-(4-Metoxifenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	EM 522 (MH ⁺)
11 – 11	(R)-(6-(1-((2-(3-Fluorofenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	510 (MH ⁺)
11 – 12	(R)-(6-(1-((2-(2-Metoxifenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-	522 (MH ⁺)

151

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	carboxílico	
11 – 13	(R)-(6-(1-((2-(3-Metoxifenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	522 (MH ⁺)
11 – 14	(R)-(6-(1-((2-(2,3-Dimetoxifenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	522 (MH ⁺)
11 – 15	(R)-(6-(1-((2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	536 (MH ⁺)
11 – 16	(R)-(6-(1-((2-(4-Fluorofenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	524 (MH ⁺)
11 – 17	(R)-(6-(1-((2-(2-Metoxifenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 4-bromofenil-1-carboxílico	536 (MH ⁺)

Ejemplo 12 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico

5 Combinar éster *terc*-butílico del ácido (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (1,5 g, 5,68 mmoles) con 5 ml de TFA a 0°C. Agitar la mezcla

durante 1 hora y después evaporar hasta sequedad. Añadir 3,0 ml de trietilamina y 30 ml de cloruro de metileno al residuo. A esta mezcla, añadir una solución de éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido bifenil-4-carboxílico (1,76 g, 5,96 mmoles) en 15 ml de cloruro de metileno. Agitar la mezcla resultante
5 durante 12 horas. Evaporar el disolvente y purificar el residuo mediante una cromatografía en columna (gel de sílice/MeOH:CH₂Cl₂ = 9:1) para proporcionar 1,88 g (96% de rendimiento) (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico; EM 345 (MH⁺).

Añadir trifluorometanosulfonato de metilo (0,290 g, 1,76 mmoles) a una
10 solución de N-(4-fluorobencil)tiacetamida (0,2 gm, 1,0 mmoles) en 5 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 30 minutos y retirar el disolvente a presión reducida. Disolver el residuo en 5 ml de piridina. Después añadir (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico a la solución. Agitar durante 12 horas. Retirar la piridina a presión reducida.
15 Purificar el residuo con cromatografía en columna (gel de sílice/hexanos:acetona = 7:3, 1:1) para proporcionar 78 mg del compuesto del título con 35% de rendimiento en forma de un sólido blanco: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, dd, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,50 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, t, J =
20 7,2 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,8, 6,6 Hz), 7,14 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,37 (1H, s), 5,33 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,27 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,59 (2H, s), 4,45 (1H, c, J = 6,0 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 14,8, 7,2 Hz), 2,90 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 14,8, 7,2 Hz), 1,88 (3H, s); EM 508 (MH⁺).

25 Los ejemplos 12 – 2 a 12 – 7 se preparan esencialmente como el

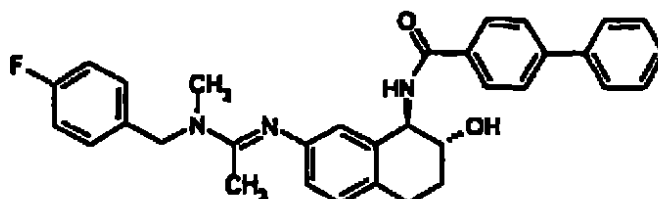
63

ejemplo 12 – 1.

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
12 – 2	(R)-(6-(1-((3-Metoxibencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico	520 (MH ⁺)
12 – 3	(R)-(6-(1-((3,4-Difluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico	526 (MH ⁺)
12 – 4	(R)-(6-(1-((2-(4-Fluorofenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico	508 (MH ⁺)
12 – 5	(R)-(6-(1-((2-(2-Metoxifenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico	520 (MH ⁺)
12 – 6	(R)-(6-(1-((2-(2-Fluorofenil)etil)amino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico	508 (MH ⁺)
12 – 7	(R)-(6-(1-((2-(4-Fluorofenil)etil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifeníl-4-carboxílico	522 (MH ⁺)

Ejemplo 13 – 1

5 (R)-(7-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxi-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico

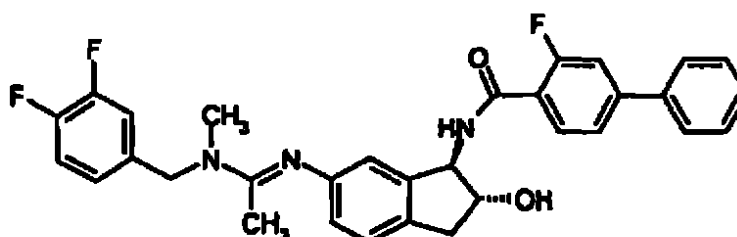
- 5 Agitar una mezcla de 1-amino-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (500 mg, 2,40 mmoles) y NaOH 1 N (4,8 ml, 4,8 mmoles) en una mezcla de 50 ml de tolueno y 50 ml de agua durante 30 minutos. Añadir cloruro de bifenil-4-carbonilo (570 mg, 2,64 mmoles) lentamente y agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente. Retirar el sólido mediante filtración y lavar con tolueno.
- 10 Evaporar el disolvente a presión reducida. Se obtiene (2-hidroxi-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico con 54% de rendimiento en forma de un sólido blanco: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,87 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,03 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,99 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,43 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,11 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,95 - 4,01 (1H, m), 2,87 - 3,07 (2H, m), 2,08 - 2,15 (1H, m), 1,81 - 1,94 (1H, m); EM 389 (MH $^+$). El compuesto anterior (0,25 g, 0,64 mmoles) se reduce en 10 ml de DMF con 48 mg de 10% de Pd - C a temperatura ambiente a 60 psi (414 kPa) durante una noche para formar (7-amino-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amida del
- 15 ácido bifenil-4-carboxílico, obtenida con 96% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. EM 359 (MH $^+$).
- 20

Añadir trifluorometanosulfonato de metilo (0,150 g, 0,915 mmoles) a una

- solución de N-4-fluorobencil-N-metiltioacetamida (0,145 g, 0,736 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 30 minutos y retirar el disolvente a presión reducida. Después añadir (7-amino-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico (0,22 g, 0,61 mmoles) seguido de 5 ml de piridina. Agitar la mezcla de reacción durante 12 horas. Después de evaporar la piridina, purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 10 mg del compuesto del título con 2,6% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro.
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 6,0, 8,8 Hz), 6,98 - 7,05 (3H, m), 6,72 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,60 (2H, s), 3,98 - 4,04 (2H, m), 3,41 (1 H, t, J= 6,0 Hz), 2,96 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 4,8 Hz), 2,15 - 2,21
- 15 (2H, m), 1,87 - 1,95 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,60 - 1,64 (1H, m); EM 522 (MH⁺).

Ejemplo 14 – 1

(R)-(6-(1-((3,4-Difluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxilindan-1-il)amida del ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico



20

Comenzando con 3,4-difluorobencilamina, la N-(3,4-difluorobencil)-N-metiltioacetamida se prepara esencialmente como en la etapa b, ejemplo 11 –

1, y se obtiene con 66% de rendimiento en forma de un sólido amarillo: EM 216 (MH⁺).

Añadir trifluorometanosulfonato de metilo (0,750 g, 3,49 mmoles) a una solución de N-(3,4-difluorobencil)-N-metiltioacetamida (0,145 g, 0,736 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 30 minutos y retirar el disolvente a presión reducida. Después añadir el éster *terc*-butílico del ácido (6-amino-2-hidroxiindan-1-il)carbámico (0,78 g, 2,97 mmoles) seguido de 5 ml de piridina. La mezcla resultante se agita durante 12 horas. Después se evapora la piridina, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 0,98 g del éster *terc*-butílico del ácido (6-(1-((3,4-difluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2-hidroxiindan-1-il)carbámico en forma de un sólido blanco: EM 446 (MH⁺).

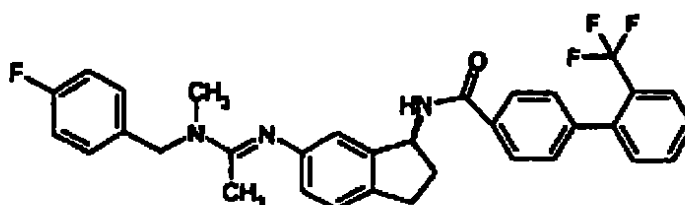
Añadir 5 ml de ácido trifluoroacético al éster *terc*-butílico del ácido (R)-(6-(1-((3,4-difluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)carbámico (180 mg, 4,04 mmoles) y agitar durante 30 minutos. Retirar el disolvente a presión reducida. Disolver el residuo en 15 ml de CH₂Cl₂. Después añadir éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ílico del ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico (150 mg, 4,79 mmoles) y trietilamina (0,6 ml, 4,0 mmoles) a la solución y agitar durante 12 horas. Verter la mezcla en cloruro de metileno, lavar con agua, secar con Na₂SO₄ y después concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con 16% de rendimiento: RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,88 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,7 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (2H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,47 - 7,55 (3H, m), 7,43 - 7,47 (1H,

m), 7,21 - 7,32 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,11 - 7,14 (1H, m), 6,71 (2H, dd, $J = 10,0, 1,2$ Hz), 5,47 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,69 (2H, s), 4,54 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,54 (1H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,29 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,07 (3H, s), 2,88 (1H, c, $J = 7,8$ Hz), 1,99 (3H, s); EM 544 (MH^+)

5

Ejemplo 15 – 1

(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-indan-1-il)amida del ácido 2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico



- 10 Combinar 1-aminoindano (1,0 g, 8,1 mmoles) con 6,6 ml de HNO_3 fumante a $-10^\circ C$. Agitar la mezcla resultante durante 30 minutos, verter en hielo y después agitar durante 30 minutos. Recoger el sólido, lavar con agua y secar para producir 0,614 g (42%) de producto. Mezclar con di-*terc*-butildicarbonato (0,929 g, 4,26 mmoles) en THF. Combinar la mezcla con solución acuosa
- 15 saturada de K_2CO_3 para ajustar a pH 11. Agitar durante 8 horas, verter en CH_2Cl_2 , lavar con agua, secar y concentrar. Disolver el residuo en una mezcla 1:1 de éter y hexano, después mantener a $-10^\circ C$ durante una noche. Recoger el sólido y secar para proporcionar 0,57 g (59%) del éster *terc*-butílico del ácido (6-nitroindan-1-il)carbámico. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 8,16 (1 H, s a), 8,11 (1 H, dd, $J = 8,4$ y 2,0 Hz), 7,34 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,25 (1 H, c, $J = 8,8$ Hz), 4,78 (1 H, d a, $J = 6,4$ Hz), 3,08 - 2,00 (1 H, m), 2,96 - 2,78 (1 H, m), 2,72 - 2,62 (1 H, m), 1,93 - 1,83 (1H, m), 1,51 (9 H, s).
- 20

Añadir KBH_4 (1,59 g, 29,4 mmoles) lentamente a una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido (6-nitroindan-1-il)carbámico (1,17 g, 4,2 mmoles) y CuCl (1,25 g, 12,6 mmoles) en 50 ml de metanol a 0°C durante 15 minutos. Agitar la mezcla durante 1 hora y después pasar a través de una almohadilla de Florisil.

- 5 Evaporar el THF y disolver el sólido en EtOAc. Lavar la mezcla con agua, secar y concentrar para producir 0,76 g (73%) de éster *terc*-butilico del ácido (6-aminoindan-1-il)carbámico. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,99 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,65 (1 H, s), 6,56 (1 H, dd, $J = 8,0$ y $2,0$ Hz), 5,09 (1 H, c, $J = 8,0$ Hz), 4,70 (1 H, d a, $J = 7,2$ Hz), 3,60 (2 H, s), 2,86 - 2,79 (1 H, m), 2,75 - 2,67 (1 H, m), 2,58 - 2,47 (1 H, m), 1,78 - 1,69 (1 H, m), 1,48 (3 H, s).

- Añadir MeI (0,623 g, 4,4 mmoles) a una solución de *N*-4-fluorobencil-*N*-metiltioacetamida (0,662 g, 3,4 mmoles) en 10 ml de éter a temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 3 horas y evaporar el éter a vacío. Añadir éster *terc*-butilico del ácido (6-aminoindan-1-il)carbámico (0,7 g, 2,28 mmoles)
- 15 seguido de 5 ml de piridina. Agitar la mezcla resultante durante 12 horas. Evaporar la piridina y purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 1,26 g del éster *terc*-butilico del ácido (6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)indan-1-il)carbámico en forma de un sólido amarillo claro; EM 412 (MH^+); RMN de ^1H
- 20 (CD_3OD) δ 7,35 - 7,29 (2 H, m), 7,18 - 7,10 (3H, m), 6,70 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,06 (1 H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,69 (2 H, s), 3,05 (3 H, s), 2,97 - 2,91 (1 H, m), 2,84 - 2,77 (1 H, m), 2,55 - 2,48 (1 H, m), 1,97 (3 H, s), 1,52 (9 H, s),

- Agitar una mezcla del ácido 2'-trifluorometilbifenil-4-carboxílico (100 mg, 0,376 mmoles), *N*-hidroxisuccinimida (43 mg, 0,376 mmoles) y DCC (77 mg, 0,376 mmoles) en 15 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente
- 25

durante 2 horas. Combinar el éster *terc*-butílico del ácido (6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)indan-1-il)carbámico (129 mg, 0,313 mmoles) con TFA (2 ml) a 0°C y agitar durante 2 horas. Evaporar el TFA a presión reducida. Disolver el residuo en cloruro de metileno y evaporar hasta sequedad; repetir esto tres veces. Añadir 5 ml de cloruro de metileno y 1 ml de trietilamina. Añadir esta solución resultante a la mezcla anterior y agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Verter la mezcla en cloruro de metileno, lavar con agua, secar con Na₂SO₄ y concentrar. Purificar el residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 3% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 82 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. (47% de rendimiento). EM 560 (MH⁺);

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (1 H, d, = 7,6 Hz), 7,56 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 7,49 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 - 7,21 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,02 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 6,75 (1 H, s), 6,64 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 5,67 (1 H, c, J = 7,6 Hz), 4,61 (2 H, c, J = 10,0 Hz), 2,97 (3 H, s), 2,94 - 2,83 (1 H, m), 2,75 - 2,68 (1 H, m), 2,00 - 1,70 (4 H, s a), 1,69 - 1,58 (1 H, m).

Los ejemplos 15 – 2 a 15 – 7 se preparan esencialmente como el ejemplo 15 – 1.

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
15 – 2	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-indan-1-il)amida del ácido 3,5-difluorobifenil-4-carboxílico	528 (MH ⁺)
15 – 3	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-	510 (MH ⁺)

160

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	EM (m/e)
	indan-1-il)amida del ácido 2'-fluorobifenil-4-carboxílico	
15 – 4	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-indan-1-il)amida del ácido 2',6'-difluorometilbifenil-4-carboxílico	528 (MH ⁺)
15 – 5	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-indan-1-il)amida del ácido bifenil-4- carboxílico	492 (MH ⁺)
15 – 6	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-indan-1-il)amida del ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico	510 (MH ⁺)
15 – 7	(R)-(6-(1-((4-Fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-indan-1-il)amida del ácido 3,2'-difluorobifenil-4-carboxílico	528 (MH ⁺)

Ejemplo P – 1

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

5 Añadir 21,8 l de metanol a 2,86 kg de solvato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico. Pasar la solución a través de un filtro impregnado en carbono y enjuagar el filtro con 24 l de metanol. Añadir 5,7 kg de agua a la solución durante 35 minutos seguido de 15 g de cristales de siembra de

10 hemihidrato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico. Después de 20 minutos,

añadir 1,15 kg de agua seguido de 15 g de cristales de siembra. Después de 1 h, añadir otros 1,15 kg de agua durante 30 minutos seguidos de 15 g de cristales de siembra. Después de 10 minutos, añadir 3,4 kg de agua durante 1 hora y agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora y a 0°C durante 45 minutos. Recoger el sólido mediante filtración, enjuagar con una solución fría de 11,4 l de metanol y 2,9 l de agua, y secar para producir 2,19 kg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo P – 2

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

10

Disolver solvato de (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico (2,0 g) en metanol (24 ml) a 20 – 23°C. Añadir agua (5 ml) a la solución, seguido de cristales de siembra de hemihidrato (20 mg). Agitar la mezcla durante 2 horas a 20 – 23°C, después enfriar hasta 0 – 5°C. Filtrar la mezcla, lavar con una solución de metanol (8 ml) y agua (2 ml), y secar a 50 – 60°C a vacío durante 16 horas para proporcionar 1,66 g del compuesto del título.

15

Ejemplo P – 3

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

20

Combinar una solución de solvato de acetonitrilo de (6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2-hidroxi-1-bifenilaminoindano (101 g) y metanol (1,2 l) con Darco G-60 (5 g). Después de agitar durante 15 – 30 minutos a 15 – 25°C, filtrar la mezcla y enjuagar los sólidos filtrados con

25

metanol (0,4 l). Añadir agua (0,4 l) al filtrado combinado, enjuagar, y añadir cristales de siembra de hemihidrato (1,5 g). Agitar la mezcla 2 – 3 horas a 15 – 25°C, después enfriar hasta 0 – 5°C y agitar otros 90 minutos. Filtrar la mezcla, lavar con una solución a 0 – 5°C de metanol (0,8 l) y agua (0,2 l), y secar a 47 – 53°C a vacío durante 20 horas para proporcionar 88,7 g del compuesto del título.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, la proporción y naturaleza de los cuales se determinan mediante la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía elegida de administración, y la práctica farmacéutica habitual. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por ellos mismos, se pueden formular y administrar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, para propósitos de estabilidad, conveniencia, solubilidad y similares. En la práctica, los compuestos de fórmula I se administran usualmente en la forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en mezcla con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Así la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un envase adecuado, que incluye una etiqueta, conteniendo las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar mediante una

diversidad de vías. Al efectuar el tratamiento de un paciente aquejado con trastornos descritos en esta memoria descriptiva, un compuesto de fórmula I se puede administrar en cualquier forma o manera que hace al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo vías orales y parenterales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden administrar oralmente, mediante inhalación, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdérmicamente, intranasalmente, rectalmente, ocularmente, tópicamente, sublingualmente, bucalmente y similares. Generalmente se prefiere la administración oral para el tratamiento de los

5
10

Los expertos en la técnica de preparación de las formulaciones pueden seleccionar fácilmente la forma y manera apropiadas de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la fase del trastorno o afección, y otras circunstancias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edición 18, Mack Publishing Co. (1990)).

15

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados se conocen bien en la técnica. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, inhalación, parenteral, o tópico y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

20

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar

25

oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o en cápsulas o en comprimidos. Para el propósito de administración terapéutica oral, los compuestos se pueden incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, 5 gomitas de mascar y similares. Estas preparaciones deben contener al menos 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero pueden variar dependiendo de la forma particular y puede estar convenientemente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una 10 dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención se pueden determinar por las personas expertas en la técnica.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos, y similares también pueden contener uno o más de los adyuvantes siguientes: aglutinantes tales 15 como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y se pueden añadir agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina o un 20 agente aromatizante tal como pipermin, sacilato metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un ácido graso. Otras formas de dosificación unitaria pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la 25 unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. Así que, los

comprimidos o píldoras se pueden recubrir con azúcar, goma de laca, u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes, y colorantes y aromatizantes. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Para el propósito de administración terapéutica oral y parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en una solución o suspensión. Estas preparaciones típicamente contienen al menos 0,1% de un compuesto de la invención, pero se pueden variar entre 0,1 y aproximadamente 90% del peso de las mismas. La cantidad del compuesto de fórmula I presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites estables, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencillico o metilparaben; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Las composiciones y preparaciones preferidas son capaces de determinarse por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar tópicamente, y cuando se hace así el vehículo puede comprender

adecuadamente una solución, pomada, o base de gel. La base por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes, y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden
 5 contener una concentración de la fórmula I o su sal farmacéutica entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

Los compuestos de la fórmula I son agonistas de los receptores muscarínicos M – 1. Además los compuestos de la fórmula I son los agonistas
 10 selectivos de ese receptor muscarínico particular. Los compuestos de la presente invención poseen propiedades particularmente útiles relativas a su biodisponibilidad, farmacocinética, seguridad y eficacia. Los agonistas muscarínicos, incluyendo su subtipo de perfil de unión, se pueden identificar mediante los procedimientos que se conocen bien en la técnica.

15 En una realización, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos asociados a receptores muscarínicos, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Así que, la presente invención contempla los diversos trastornos descritos a tratar en esta memoria
 20 descriptiva y otros que se pueden tratar mediante dichos agonistas como aprecian los expertos en la técnica.

Se conocen numerosos trastornos que se pueden tratar mediante los
 agentes muscarínicos según las clasificaciones establecidas y aceptadas, mientras que otros no lo son. Por ejemplo, la cognición es un fenómeno
 25 complicado y a veces escasamente definido. Sin embargo, se reconoce

ampliamente que la cognición incluye diversos "dominios". Estos dominios incluyen la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, la memoria funcional, la función ejecutiva y la atención.

Se entiende que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados por un déficit de cualquiera de los dominios cognitivos enumerados anteriormente o en otros aspectos de cognición. De este modo el término "trastornos cognitivos" quiere decir que comprende cualquier trastorno caracterizado por un déficit de uno o más dominios cognitivos, incluyendo pero no limitados a la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, la memoria funcional, la función ejecutiva y la atención.

Un trastorno cognitivo a tratar mediante la presente invención es el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Este trastorno no está bien definido en la técnica, pero incluye el deterioro de los dominios cognitivos, particularmente los dominios de atención y memoria, que acompañan al envejecimiento. Otro trastorno cognitivo es el deterioro cognitivo suave. De nuevo, este trastorno no está bien definido en la técnica, pero implica el deterioro de los dominios cognitivos, y se cree que representa un grupo de pacientes, la mayoría de los cuales tienen enfermedad de Alzheimer incipiente. Otro trastorno cognitivo es el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia. La relación entre las perturbaciones cognitivas y otros síntomas de esquizofrenia no se entiende con claridad en la actualidad. Se ha observado que algunas personas experimentan problemas cognitivos mucho antes de que desarrollen síntomas positivos, mientras otras adquieren deterioro cognitivo después del primer episodio y con recaídas posteriores. Todavía otro trastorno cognitivo es un deterioro cognitivo inducido por quimioterapia. Las personas que están

sometidas a quimioterapia para cáncer pueden experimentar un deterioro en la función cognitiva y este deterioro puede ser de larga duración. También, una amplia diversidad de lesiones, incluyendo accidente cerebrovascular, isquemia, hipoxia, inflamación, procesos infecciosos y déficits cognitivos posteriores a cirugía de derivación cardíaca y trasplante cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, síndrome de alcohol fetal, parada cardíaca, y lesión neuronal hipoglucémica, demencia vascular, demencia multiinfarto, esclerosis lateral amiotrófica, quimioterapia, y esclerosis múltiple puede dar como resultado déficits cognitivos como una secuela que se puede tratar según la presente invención.

Cuando los trastornos que se pueden tratar mediante los agonistas muscarínicos se conocen según las clasificaciones establecidas y aceptadas, estas clasificaciones se pueden encontrar en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición del Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (abreviadamente en inglés DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en esta memoria descriptiva. También, la clasificación internacional de enfermedades, revisión décima (abreviadamente en inglés ICD-10), proporciona las clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en esta memoria descriptiva. Los expertos en la técnica reconocerán que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en esta memoria descriptiva, incluyendo los descritos en DSM-IV e ICD-10, y que la terminología y sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico

médico.

En las realizaciones particularmente preferidas, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos seleccionados entre el grupo constituido por: trastornos cognitivos (incluyendo trastorno cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo suave, deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia, y deterioro cognitivo inducido por la quimioterapia), ADHD, trastornos de humor (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia y trastorno de esquizofrenia), demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, y demencia carente de histología distintiva), enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, dolor (incluyendo dolor agudo y dolor crónico), xerostomía (boca seca), enfermedad de cuerpos de Lewy (incluyendo enfermedad difusa de cuerpos de Lewy), afasia (incluyendo afasia primaria y síndromes de afasia primaria), síndromes hipotensos y colitis crónica (incluyendo la enfermedad de Crohn), que comprende: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica del mismo para el tratamiento de trastornos asociados a receptores muscarínicos.

Se reconoce que los términos "tratamiento" y "tratando" tienen la intención de incluir mejoría de la sintomatología asociada a cada uno de los trastornos asociados a los receptores muscarínicos descritos en esta memoria descriptiva. También, se reconoce que los expertos en la técnica pueden influir en los trastornos tratando a un paciente aquejado con los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente que se cree que es susceptible a tales

trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. Así que, los términos "tratamiento" y "tratando" tienen la intención de referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada, control o detención de la progresión de los trastornos descritos en esta memoria descriptiva, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, y se tiene la intención de incluir el tratamiento profiláctico de tales trastornos.

Se entiende que la presente invención incluye tratamiento adjunto de los trastornos descritos en esta memoria descriptiva. Más específicamente, los compuestos de fórmula I son útiles para tratar trastornos en los que un déficit cognitivo es uno de los síntomas en combinación con una amplia diversidad de otros agentes terapéuticos, en particular, en combinación con potenciadores de AMPA; con antipsicóticos típicos y atípicos, incluyendo olanzapina; con una diversidad de agentes tales como agonistas de mGluR, con antagonistas de NMDA, con inhibidores de IL 1-6, con otros colinérgicos, incluyendo inhibidores de la colinesterasa, tales como tacrina y donepezil, y los compuestos que inhiben el procesamiento de proteínas amiloides, incluyendo los inhibidores de procesamiento de proteínas precursoras amiloides y antibióticos dirigidos contra las proteínas amiloides; con antidepresivos, incluyendo los SSRI y los SNRI tales como fluoxetina, paroxetina y venlafaxina; y con agentes ansiolíticos; etc. Se cree que las combinaciones anteriores son beneficiosas sinérgicamente proporcionando eficacia a dosis que son una pequeña fracción de las requeridas para producir el mismo efecto con los componentes individuales.

De acuerdo con los tratamientos adjuntos descritos anteriormente, la

presente invención también proporciona un producto que contiene un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo constituido por potenciadores de AMPA; antipsicóticos típicos y atípicos, incluyendo olanzapina; agonistas de mGluR; antagonistas de NMDA; 5 inhibidores de IL 1-6; inhibidores de la colinesterasa, tales como tacrina y donepezil; los compuestos que inhiben el procesamiento de proteínas amiloides, incluyendo los inhibidores de procesamiento de proteínas precursoras amiloides y los anticuerpos dirigidos contra las proteínas amiloides; los antidepresivos, incluyendo los SSRI y los SNRI tales como 10 fluoxetina, paroxetina y venlafaxina; y los agentes ansiolíticos en forma de una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de trastornos en los que un déficit cognitivo es uno de los síntomas. En otra realización la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I junto con uno o más agentes terapéuticos 15 seleccionados entre potenciadores de AMPA; antipsicóticos típicos y atípicos, incluyendo olanzapina; agonistas de mGluR; antagonistas de NMDA; inhibidores de IL 1-6; inhibidores de la colinesterasa, tales como tacrina y donepezil; los compuestos que inhiben el procesamiento de proteínas amiloides, incluyendo los inhibidores de procesamiento de las proteínas 20 precursoras amiloides y los anticuerpos dirigidos contra las proteínas amiloides; los antidepresivos, incluyendo los SSRI y los SNRI tales como fluoxetina, paroxetina y venlafaxina; y los agentes ansiolíticos para la fabricación de un medicamento en forma de una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de 25 trastornos en los que un déficit cognitivo es uno de los síntomas.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "administración simultánea, separada o secuencial" significa que los dos o más agentes terapéuticos se administran en una fase del tiempo que asegura que todos los agentes terapéuticos proporcionarán alguna actividad terapéutica en un momento particular. Esto quiere decir que las actividades terapéuticas deben al menos superponerse en algún grado aunque no necesiten ser términos coincidentes.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "paciente" incluye un mamífero que está aquejado de uno o más trastornos asociados a receptores muscarínicos. Se entiende que los cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, ovejas, cerdos y seres humanos son ejemplos de animales dentro del alcance del significado del término.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, la dosificación que es eficaz en el tratamiento de los trastornos descritos en esta memoria descriptiva.

Una cantidad eficaz se puede determinar fácilmente por el médico de diagnóstico, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de fórmula I, el médico de diagnóstico considera numerosos factores, que incluyen, pero no se limitan a: el compuesto de fórmula I a administrar; la coadministración de otras terapias, si se usa; la especie del mamífero; su tamaño, edad, y salud general; el trastorno específico implicado; el grado de implicación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; la

forma de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I se espera que varíe entre aproximadamente 0,01 miligramo por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) y aproximadamente 50 mg/kg/día, y preferiblemente entre 0,1 miligramo por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) y aproximadamente 20 mg/kg/día. Las cantidades más preferidas se pueden determinar por los expertos en la técnica.

De los trastornos a tratar según la presente invención se prefieren particularmente varios. Los trastornos particularmente preferidos incluyen el tratamiento de trastornos cognitivos (particularmente deterioro cognitivo suave y deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia), enfermedad de Alzheimer y psicosis, incluyendo esquizofrenia.

Se han descrito numerosos modelos animales de laboratorio preclínicos para los trastornos descritos en esta memoria descriptiva.

Ejemplo A

Laberinto de brazo radial

La tarea retardada no emparejada a la muestra se ha usado para estudiar el efecto de los fármacos en la retención de memoria (Pussinen, R. y Sirvio, J. *J of Psychopharm* 13: 171-179 (1999); Staubli, U., *et al. Proc Natl Acad Sci* 91: 777 - 781(1994)) en el laberinto radial de ocho brazos.

Ratas bien entrenadas se dejaron que recuperaran gratificaciones de alimento de cuatro brazos del laberinto seleccionados aleatoriamente (fase de muestreo). Algún tiempo más tarde, las ratas se expusieron a ocho brazos

174

abiertos y se ensayó por su capacidad para recordar y evitar los brazos a los que previamente habían entrado para obtener alimento. La reentrada en un brazo que estaba cebado durante la sesión de muestreo se contó como un error de referencia, mientras la entrada en el mismo brazo más de una vez
5 durante la sesión de retención se contó como un error de trabajo. El número total (referencia + trabajo) de errores realizados durante el ensayo de retención incrementa con el aumento de los períodos de retraso. Por ejemplo, machos de rata jóvenes realizaron 0,66 (+ 0,4) errores en un retraso de 1 minuto, 2 (+ 0,5) errores a un retraso de una hora, y 3,95 (+ 0.2) errores a un retraso de siete
10 horas (observaciones de este laboratorio).

Machos de ratas Sprague – Dawley se enjaularon individualmente y se mantuvieron en un ciclo de luz – oscuridad de 12 horas (luces encendidas a las 6 am). A las ratas se les proporcionó acceso libre al agua y se mantuvieron a 85% de su peso con alimentación libre mediante alimentación suplementaria
15 con el pienso de laboratorios Purina.

Las ratas inicialmente se entrenaron para que buscaran alimento al final de cada uno de los ocho brazos. Una vez que las ratas habían alcanzado el criterio de no más de dos errores (es decir, entrando en el mismo brazo más de una vez durante una sesión) durante tres días consecutivos, un retraso de un
20 minuto se impuso entre las elecciones del cuarto y quinto brazo. Este entrenamiento aseguraba que las ratas estaban completamente familiarizadas con los aspectos de los procedimientos de la tarea antes de que se administrara cualquiera de los fármacos. Una vez se hubo obtenido una realización estable en la tarea de retraso (es decir, no se realizó más de un
25 error en tres días consecutivos), los ensayos de fármacos y vehículos

comenzaron usando un período de retraso de siete horas. Un conjunto novedoso de brazos se cebó cada día para cada rata y el laberinto se limpió completamente durante el período de retraso.

5 Durante la sesión de muestreo, cada rata se situó en la plataforma central con acceso bloqueado a los ocho brazos del laberinto. Cuatro de los ocho brazos se seleccionaron aleatoriamente y se cebaron con alimento. Las puertas de los brazos cebados se elevaron y se dejó que la rata obtuviera alimento durante cinco minutos al final de cada uno de los cuatro brazos. Tan pronto como la rata obtuvo el alimento, se retiró, se le administró vehículo o 10 diversas dosis de los compuestos, y se volvieron a situar en su jaula. Siete horas más tarde (sesión de retención), la rata se volvió a situar en la plataforma central con el acceso a los ocho brazos bloqueado. Los cuatro brazos que se habían cebado previamente durante la sesión de muestra, se cebaron y se levantaron las puertas de los ocho brazos. Se dejó que la rata obtuviera 15 durante cinco minutos las cuatro piezas restantes de alimento. Una entrada en un brazo no cebado o reentrada en un brazo previamente visitado se contó como un error. La significación ($p < 0,05$) se determinó usando una medición repetida por ANOVA seguida de un ensayo de Dunnett para comparación con el control.

20 Con el fin de comparar los compuestos de ensayo con los patrones, se administraron escopolamina y tacrina, s. c. inmediatamente después de la fase de muestreo. Los efectos de escopolamina, un amnésico conocido, se ensayaron después de un retraso de tres horas, mientras que el efecto de la tacrina, un inhibidor de la colinesterasa usado en el tratamiento de la 25 enfermedad de Alzheimer se ensayó después de un retraso de seis horas. La

escopolamina interrumpía la retención después de un retraso de tres horas de una manera relacionada con la dosis. La tacrina mejoraba significativamente la retención después de un retraso de seis horas a 10, pero no a 3 mg/kg.

5

Ejemplo B

Adquisición en el laberinto radial. Adquisición en el laberinto radial de 8 brazos

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

A medida que la enfermedad progresa, también se verán afectados gravemente otros dominios de cognición. Entre las regiones del cerebro afectadas de forma temprana en la progresión de la enfermedad de Alzheimer
15 está el hipocampo, que es un sustrato neural crítico para la memoria declarativa. Las diferencias en el patrón de la pérdida neuronal del hipocampo en el envejecimiento normal y enfermedad de Alzheimer. *Lancet*, 344: 769 - 772(1994). Un ensayo conductual que se usa a menudo para valorar la función del hipocampo en modelos animales es el laberinto radial de 8 brazos (Olton
20 D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986)).

Las lesiones o bloqueo farmacológico del hipocampo desestabilizan la realización de esta tarea. Además, los animales viejos muestran generalmente déficits en esta tarea (Porsolt R.D., Roux S. & Wettstein J.G. Animal models of
25 dementia. *Drug Development Research*, 35: 214 - 229(1995)).

127

En este ensayo de aprendizaje y memoria espacial, una rata hambrienta se sitúa en el centro del laberinto y se deja que atraviese el laberinto en busca del alimento localizado al final de cada brazo de la pista. En esta versión del laberinto, la rata aprende una estrategia de desplazamiento-victoria en la que un brazo visitado no se reemplaza. Por lo tanto, la estrategia más eficaz de la búsqueda de alimento es visitar cada brazo una vez. La versión del laberinto también afecta ligeramente a los procedimientos de aprendizaje generales ya que la rata es ingenua respecto al laberinto en el día uno del experimento de cuatro días.

Tras la llegada, machos de ratas Sprague Dawley ® se enjaularon individualmente en una habitación de colonias de ciclo regular de luz y se permitió que se aclimataran durante al menos 4 días antes del ensayo. Se adelgazó cada rata y se mantuvo al 85% de su peso corporal diana durante todo el experimento. El peso apropiado corporal se mantuvo ajustando la asignación del pienso del laboratorio basándose en una combinación de la edad y la lectura del peso corporal diario de la rata.

Una sesión comenzaba situando una rata individual en el centro del laberinto y después todas las puertas de guillotina se levantaban, dejando acceso libre a todas las áreas del laberinto. Una tolva de alimento se localizaba al final de cada uno de los 8 brazos de la pista y un solo gránulo de alimento se situaba en cada tolva de alimento. Cada una de las sesiones terminaba cuando cualquiera de las 8 tolvas de alimento se había visitado o cuando la rata estaba fuera de tiempo (15 minutos el día 1: 5 minutos los días 2 – 4). Se registraban el número de entradas a brazo. Los errores se contaban como entradas repetidas a un brazo o no efectuar visitas un brazo en el período de

sesión. Se excluía un animal del estudio si no visitaba al menos un brazo el día 1, 2 brazos el día 2, y al menos 4 brazos los días 3 y 4.

Cada rata era asignada pseudoaleatoriamente a cualquier grupo de vehículo o de fármaco y recibía el mismo tratamiento durante todo el período del experimento. El vehículo consistía en 5% de goma arábiga en agua estéril. Las inyecciones se administraban subcutáneamente 20 – 30 minutos antes de cada sesión diaria.

En esta tarea de adquisición, los animales tratados con vehículo no muestran consistentemente adquisición significativa de aprendizaje de laberinto comparados con el número de errores cometidos el día 1. Los autores han encontrado que en los compuestos que facilitan la adquisición de aprendizaje de laberinto, a menudo los efectos no se observan hasta el cuarto día de entrenamiento. Por lo tanto, los resultados estaban constituidos por el total de errores el día 4 entre los grupos de tratamiento.

15

Ejemplo C

Movilización funcional de calcio intracelular

Células CHO que expresan los subtipos muscarínicos (M1 – M5) se desarrollan en forma de monocapas en DMEM: F-12 (3:1), 10% FBSnz, HEPES 20 mM, 1% de pen/strep, 250 µg/ml de G418 (GibcoBRL nº 10131 – 027). Las células se mantienen en 95%/5% de O₂/CO₂ y se subcultivan las células por cultivo cada 3 – 4 días. Las células se siembran 24 horas antes del ensayo a una densidad de 50.000/pocillo y 48 horas antes a una densidad de 25.000/pocillo (100 µl/pocillo) en placas de 96 pocillos, de paredes negras, de fondo transparente Costar (Costar nº 3603). Después las células se incuban en un medio esencial mínimo que contenía el indicador de Ca²⁺ citoplásmico, Fluo-

25

129

3 (Fluo 1 mM mezclado 1:1 con ácido plurónico al 20%, después se dilúan hasta 5 μ M de concentración final en crecimiento y suplementado con 2,5 mM, 50 μ l/pocillo) a 37°C en un ambiente que contenía 5% de CO₂ durante 60 minutos. Las células se lavan dos veces con 100 μ l/pocillo de tampón de lavado conteniendo solución salina equilibrada de Hanks (abreviadamente en inglés HBSS) sin rojo fenol (1 X) (GibcoBRL n° 14065 - 056), HEPES 20 mM (Sigma n° P8761), y Probenecid (2,5 mM) (100 x: 1:100). Para el ensayo, se añaden 100 μ l a cada pocillo (100 μ l de 2 X fármaco se añadirán mediante FLIPR). Las placas se lavan tres veces usando un multigoteo de LabSystems y se retira el tampón residual. También las placas se transfieren sobre toallas de papel para retirar el compuesto sobrante.

Los compuestos se preparan por duplicado (100 μ l de fármaco añadido a 100 μ l de tampón de ensayo presente en el pocillo) en tampón de ensayo conteniendo 2% de DMSO, HBSS sin rojo fenol (1X) (GibcoBRL n° 14065 - 056), HEPES 20 mM (Sigma n° P8761), y Probenecid (2,5 mM) (100X: 1:100).

Después las placas se sitúan en un instrumento FLIPR (sistema lector de placas por formación de imágenes fluorométricas, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para controlar la fluorescencia celular (λ_{EX} = 488 nm, λ_{EX} = 540 nm) antes y después de la adición de los compuestos.

La selectividad de los agonistas M1 se valora mediante evaluación a través de los otros subtipos de receptores muscarínicos (M2, M3, M4 y M5) de una manera similar. Los compuestos también se evalúan a través de un número de dianas de proteínas así como las dianas de los receptores acoplados a proteínas G relacionados estructuralmente (abreviadamente en inglés (GPCR)) para asegurar la selectividad para el receptor M1.

180

Ejemplo D

Unión a GTP funcional

Cultivo celular: las células CHO transfectadas con receptores M1 – M5
5 humanos se desarrollaron bien en suspensión o en monocapa. Para los
cultivos en suspensión se desarrollaron las células en botellas rotatorias con
agitación constante a 37°C y 5% de CO₂ usando medio de Dulbecco
modificado por Eagles / medio de cultivo F-12 (3:1) suplementado con 5% de
suero fetal bovino, 50 µg/ml de tobramicina, y HEPES 20 mM. Los cultivos de
10 monocapa se desarrollaron en matraces T-225 a 37°C y 5% de CO₂ en medio
de Dulbecco modificado por Eagles suplementado con 10% de suero fetal
bovino y 100.000 U/litro de penicilina/estreptomicina. Las células se recogieron
usando medios de disociación exentos de tripsina al 95% de confluencia y se
recogieron mediante centrifugación y se almacenaban a 80°C. Se obtuvieron
15 células que expresaban establemente los receptores muscarínicos humanos
de los Institutos nacionales de salud.

Preparación de membranas: los sedimentos celulares se descongelaron
y se resuspendieron en 20 volúmenes de tampón fosfato sódico 20 mM, pH
7,4, y se homogenizaron dos veces durante 30 segundos a alta velocidad
20 usando un Tissuemizer. Los productos homogeneizados se centrifugaron a 200
g durante 15 minutos a 4°C. Se retiró el sobrenadante y se reservó sobre hielo.
Este procedimiento se repitió dos veces y después los sobrenadantes
combinados se centrifugaron a 40.000 g durante 45 minutos a 4°C. Las
membranas se suspendieron a 5 mg de proteína/ml y se almacenaron a 80°C.
25 Salvo que se indique otra cosa en las leyendas de las figuras, las membranas

1961

de las células de M1, M2 y M4 se preparaban a partir de las células desarrolladas en suspensión, mientras que las preparadas a partir de las células M3 y M5 lo eran a partir de las células desarrolladas en monocapa. Las densidades de los receptores (pmoles mg⁻¹ de proteína de membrana) eran 9,3, 0,7, 0,6, 0,9 y 4,8 para los receptores M1 – M5, respectivamente.

El tejido estriado de machos de ratas Sprague – Dawley se homogeneizaba a mano en 10 volúmenes de HEPES 10 mM y EGTA 1 mM, pH 7,4, conteniendo un cóctel de inhibidores de proteasas completo, ditioneitol 1 mM, y 10% de sacarosa. El homogeneizado se diluyó 6 veces y se centrifugó a 1000 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se guardaba y el sedimento se rehomogeneizaba y se centrifugaba como se ha indicado anteriormente. Los sobrenadantes combinados se centrifugaban a 11.000 g durante 20 minutos. El sedimento resultante se homogeneizaba en 40 volúmenes de HEPES 10 mM y EGTA 1 mM, pH 7,4, conteniendo ditioneitol 1 mM y MgCl₂ 1 mM, y se centrifugaba a 27.000 g durante 20 minutos. El sedimento resultante se suspendía en el mismo tampón a una concentración de proteína de 1,5 mg/ml y se congelaban las alícuotas y se almacenaban a 80°C.

Unión a GTPγ³⁵S: los ensayos se llevaban a cabo en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, y MgCl₂ 5 mM a pH 7,4 en un volumen final de 200 µl en placas de 96 pocillos Costar a 25°C. Se añadían cien microlitros de preparación de membranas (25 µg de proteína por pocillo para las membranas celulares y 9 – 15 µg por pocillo para membranas de cerebro) conteniendo la concentración apropiada de GDP seguido de la adición de 50 µl de tampón ± agonistas y antagonistas ensayados seguido de 50 µl de GTPγ³⁵S para proporcionar una concentración final en el ensayo de 200 pM para las membranas de CHO y 500

pM para las membranas del cerebro. Para las membranas de CHO, se usaba GDP 0,1 μ M para los ensayos de los receptores M1, M3 y M5, mientras que GDP 1 μ M se usaba para los ensayos de M2 y M4. Para las membranas del cerebro se usaba GDP 0,1 μ M en los ensayos llevados a cabo con anti-Gaq/11, mientras GDP 50 μ M se usaba para los ensayos anti-Gai (1 – 3) y anti-Gao. Las membranas de las células CHO se incubaron durante 30 minutos a 25°C con agonistas y antagonistas seguido de adición de GTP γ ³⁵S e incubación durante 30 minutos adicionales. Las membranas del cerebro se incubaron durante 20 minutos a 25°C con agonistas y antagonistas seguido de la adición de GTP γ ³⁵S e incubación durante 60 minutos adicionales. Se empleó preincubación para asegurar que los agonistas y antagonistas estaban en equilibrio durante el período de marcaje.

Para determinar la unión total de membranas, se añadían 50 μ l de perlas suspendidas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (abreviadamente en inglés WGA). Después de 15 minutos, se centrifugaban las placas a 1000 g durante 15 minutos y se determinaba la radiactividad usando un contador de placas Wallac. Para determinar la unión específica a proteínas G específicas, las membranas marcadas con ³⁵S se solubilizaban durante 30 minutos con 0,27% de Nonidet P-40 (20 μ l/pocillo de una solución que contenía 1,5 ml de 10% de Nonidet P-40 por cada 3,5 ml de tampón de ensayo) seguido de la adición del anticuerpo deseado (10 μ l/pocillo) para proporcionar una dilución final de 1/400 a 1/100 y la incubación durante 60 minutos adicionales. Se añadieron cincuenta microlitros por pocillo de perlas suspendidas de SPA recubiertas con anti-IgG, las placas se incubaban durante 3 horas, y después se centrifugaban y se determinaba la radiactividad como se ha descrito

anteriormente. Cada botella de perlas de SPA recubiertas con WGA se suspendía en 10 ml de tampón de ensayo y cada botella de perlas de SPA recubiertas con anti-IgG se suspendía en 20 ml de tampón de ensayo. La proteína se determinaba usando el ensayo de ácido bicinconínico.

- 5 **Materiales:** ^{35}S -GTP γ S (1000 – 1200 Ci/mmol), perlas de SPA recubiertas con anti-conejo-IgG y anti-ratón-IgG, perlas de SPA recubiertas con WGA se obtuvieron de Amersham (Arlington Heights, IL). Conejo anti-G α q/11 y anti conejo anti-G α i (1 -3) eran de Santa Cruz Biotechnologies, (Santa Cruz, CA). Anti- G α o monoclonal de ratón era de Chemicon (Temecula, CA).
- 10 Oxotremorina M y pirenzepina eran de Research Biochemicals Inc. (Natick, MA). 11-[[2-((diethylamino)metil)-1-piperidinil]acetil]-5,11-dihidro-6H-pirido[2,3b][1,4]benzodiazepin-6-ona (AFDX 116) se sintetizó en Eli Lilly. El cóctel de inhibidores de proteasas completo y 10% de Nonidet P-40 eran de Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN).
- 15 La selectividad de los agonistas M1 se valoraba mediante la evaluación a través de los otros subtipos de receptores muscarínicos (M2, M3, M4 y M5). Los compuestos también se seleccionan a través de numerosas dianas de proteínas así como las dianas de los receptores acoplados a proteínas G relacionados estructuralmente (abreviadamente en inglés GPCR)
- 20 para asegurar la selectividad para el receptor M1.

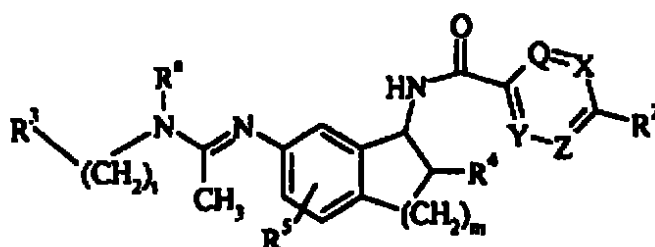
1704

Habiendo descrito la invención como antecede. se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

Q, X, Y, y Z se seleccionan independientemente del grupo constituido por CR¹
 10 y N, con tal que no más de dos de Q, X, Y, y Z sean N y al menos dos de Q, X, Y, y Z sean CH; o Y es CH, Z es CH, y el resto "Q = X" representa "S" para formar una anillo tiofeno;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄;

15 R² se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₈; ciano; trifluorometilo; piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄; tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo
 20 constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄; fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente

entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo y ciano; y pirrolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄;

- 5 R³ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, ciano, y nitro; naftilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por
- 10 halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, ciano y nitro; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄; o 1,3-benzodioxolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄ y alquilo C₁-
- 15 C₄;

 R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo y fluoro;

 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;

- 20 R^a se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y metilo;

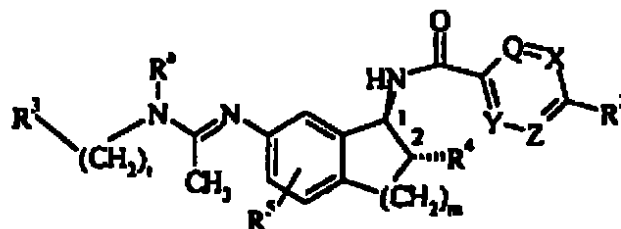
t es uno, dos o tres; y

m es uno o dos;

o las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^a es metilo, R⁵ es

hidrógeno, R^4 es hidroxí, t es uno, m es uno, y que tiene la estereoquímica trans en la posición 1- y 2- mostrada más adelante:



5

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 en el que Q, X, Y y Z son cada uno CH.

10

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 en el que uno de Q, X, Y y Z es CF y los otros son CH.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que Q es CF, y X, Y, y Z son cada uno CH.

15

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo y ciano.

20

7. Un compuesto según la reivindicación 6 en el que R^2 es fenilo.

157

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7 en el que R^3 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, ciano y nitro.
- 5 9. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R^3 es fenilo sustituido una vez con halógeno.
10. Un compuesto según la reivindicación 9 en el que R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro.
- 10 11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^3 es fenilo sustituido una vez con fluoro en la posición para.
- 15 12. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido bifenil-4-carboxílico.
- 20 13. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (R)-(6-(1-((4-fluorobencil)metilamino)etilidenamino)-2(R)-hidroxiindan-1-il)amida del ácido 3-fluorobifenil-4-carboxílico.
14. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la reivindicación 1 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 15. Un procedimiento de tratamiento de trastornos asociados a los

156

receptores muscarínicos, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

- 5 16. Un procedimiento de tratamiento de trastornos cognitivos, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 10 17. Un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 15 18. Un procedimiento de tratamiento de esquizofrenia, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 20 19. Un procedimiento de tratamiento de alteración cognitiva suave, comprendiendo: la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 25 20. Un procedimiento de tratamiento de alteración cognitiva asociada a esquizofrenia, comprendiendo: la administración a un paciente en

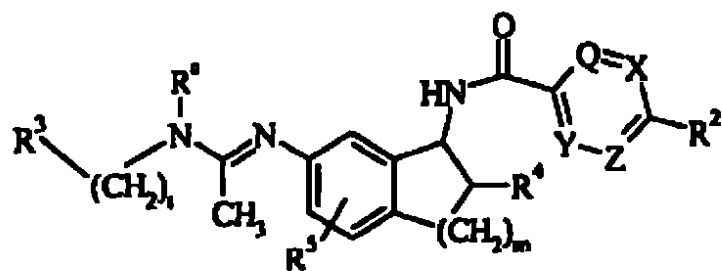
103

103

necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

Resumen

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I:



5

Fórmula I

que son agonistas del receptor muscarínico M – 1.

OCT 23 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYELI LILLY & COMPANY
PC PATENT DEPT.

To: KENT, Lindsey ELI LILLY AND COMPANY P.O. Box 8288 Indianapolis, IN 46206-8288 ETATS-UNIS D'AMERIQUE CLM

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17.10.2003

Applicant's or agent's file reference
X-15335 ✓

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/25989 ✓International filing date (day/month/year)
09.09.2002 ✓Priority date (day/month/year)
21.09.2001 ✓Applicant
ELI LILLY AND COMPANY et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Roche, S

Tel +49 89 2369-8031



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-15335	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/US02/25989	International filing date (day/month/year) 09.09.2002	Priority date (day/month/year) 21.09.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C251/00		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 31.03.2003	Date of completion of this report 17.10.2003	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Kleidemigg, O Telephone No. +49 89 2399-2143 	

492

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US02/25969

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*)

Description, Pages

1-60 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/25969**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

193

Section V

D1: WO-A-9904778.

D2: WO-A-9831660

The present application is directed to Indane derivatives according to formula of claim 1 which are muscarinic receptor agonists.

D1 and D2 differ from the derivatives as presently claimed insofar that the structure element $-(CH_2)_n-R^3$ is missing.

Thus, the subject matter of claims 1-20 fulfils the criteria of Article 33(2) PCT.

The technical problem may be considered as the provision of further muscarinic receptor agonists. However, in the light of the small structural difference and the that the compounds disclosed in D1 and D2 show identical activity and due to the lack of additional biological data showing unambiguously the advantage of the presently claimed compounds in comparison to examples 76, 110 and 117 of D2, the matter of the present application is not considered of involving an inventive step.

Thus, the subject matter of claims 1-20 does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



THE UNIVERSITY OF CHICAGO

(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

(10) International Publication Number
WO 03/027061 A3

(51) International Patent Classification: C07C 251/00

(21) International Application Number: PCT/US02/25969 ✓

(22) International Filing Date:
9 September 2002 (09.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/324,141 ✓ 21 September 2001 (21.09.2001) ✓ US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** ALLEN, Jennifer, Rebecca [US/US]; 5886 North Delaware, Indianapolis, IN 46220 (US). HITCHCOCK, Stephen, Andrew [US/US]; 1484 Stormy Ridge Court, Carmel, IN 46032 (US). LIU, Bin [CN/US]; 12254 Limestone Drive, Fishers, IN 46038 (US). TURNER, William, Wilson, Jr. [US/US]; 4000 Saratoga Drive, Bloomington, IN 47408 (US). JAMISON, James, Andrew [US/US]; 7009 Ringtail Court, Indianapolis, IN 46254 (US).

(74) Agents: LEE, Kirby, W. et al.; Eli Lilly and Company, P. O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(B1) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

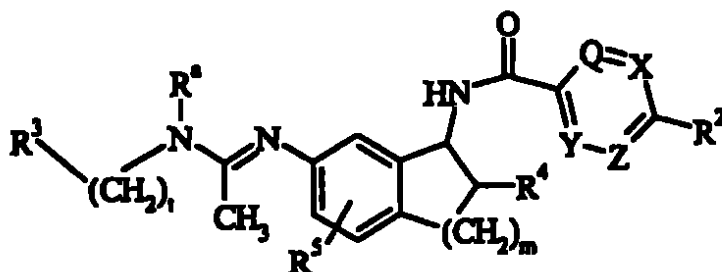
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(1)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(III)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: MUSCARINIC AGONISTS



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula I: $\text{R}^1-\text{R}^2-\text{R}^3-\text{R}^4-\text{R}^5-\text{R}^6-\text{R}^7-\text{R}^8-\text{R}^9-\text{R}^{10}$ Formula I which are agonists of the M-1 muscarinic receptor.

WO 03/027061 A3

Published:

— **with international search report**

(88) Date of publication of the international search report:
31 July 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/25969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/155 A61P25/14 A61P25/28 C07C257/14 C07D213/84
C07D307/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that each document is included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 04778 A (HUGHES PHILIP FLOYD ; STASZAK MICHAEL ALEXANDER (US); WARD JOHN STA) 4 February 1999 (1999-02-04) page 1, lines 15-23, page 69, compound 117, examples 117-134, pages 47-53 pharmaceutical formulations	1-20
Y	WO 98 31660 A (STASZAK MICHAEL A ; HUFF BRET E (US); WARD JOHN S (US); LILLY CO EL) 23 July 1998 (1998-07-23) page 1, lines 5-15, pages 38-44, formulations, example 76, example 110, example 117,	1-20

☐ Further documents are filed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2002

Date of mailing of the international search report

30/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patenkamp 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Kleidermigg, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/25969

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 15-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/25969

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9904778	A	04-02-1999	AU 8591898 A	16-02-1999
			EP 1003495 A1	31-05-2000
			JP 2001510797 T	07-08-2001
			WO 9904778 A1	04-02-1999
			US 2001012848 A1	09-08-2001
WO 9831660	A	23-07-1998	AU 5926698 A	07-08-1998
			EP 0971885 A1	19-01-2000
			JP 2001510481 T	31-07-2001
			WO 9831660 A1	23-07-1998
			US 6211364 B1	03-04-2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



2020
Bogotá DC

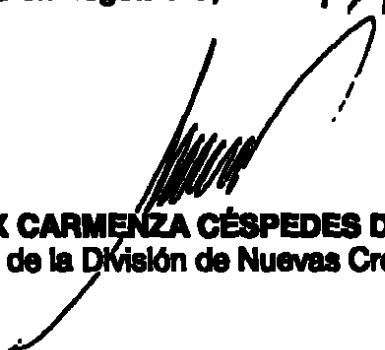
Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
ELILLY AND COMPANY.

REFERENCIA:	Radicación No.	04 21032
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/25989
	Fecha inicio fase nacional	21/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	652
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

12 Mayo 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202057