

07



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-56278
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE INDENILO Y USO DE LOS MISMOS PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLOGICOS

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

AG1K 31/015, 31/395; AG1P 25/00

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 4 de Junio de 2007

P2007/000096

Cuota



No. 07-056278-00000-0000

Fecha: 2007-06-04 16:36:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000096

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**S LICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 501-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: DAVID MATTHEW WILSON

Dirección: New Frontiers Science Park South Third Avenue. Harlow. Essex
CM19 5AW, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/013070 Fecha Diciembre 5, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/061193 Fecha Junio 15, 2006

6

Título (54) DERIVADOS DE INDENILO Y USO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO
DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, C07D 241/24, C07D 213/64, C07D
233/32, C07D 213/74, C07D 263/20, C07D 213/80. ; A61K 31/05; 31/395; A61P 25/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Octubre 7, 2004

Septiembre 19, 2005

(31) Número de Solicitud

0426828.0

0519089.7

9

Comprobante de pago No. 07- 42,427

Fecha 25 de Mayo de 2007

10

ANEXOS

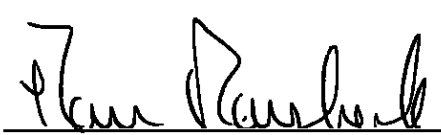
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Ver Expediente No. 06-047.825. Adjunto Copia Simple*
- ☐ Documento de cesión del inventor al 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. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-056278- -00000-0000
Fecha: 2007-06-04 16:36:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 42,427
FECHA : MAYO 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66056492	24/05/2007	3,875,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oñi
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

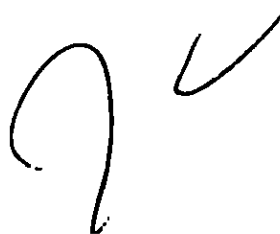
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 14 August 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G229474**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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, desistir 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: _____


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 June 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/061193 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/82 (2006.01) C07D 241/24 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) C07D 233/32 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) C07D 263/20 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/013070

(22) International Filing Date:

5 December 2005 (05.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0426828.0 7 December 2004 (07.12.2004) GB
0519089.7 19 September 2005 (19.09.2005) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventor; and --

(75) Inventor/Applicant (for US only): WILSON, David,
Matthew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
5AW (GB).

(74) Agent: GODDARD, Carolyn, Janice; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

(54) Title: INDENYL DERIVATIVES AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to novel indenyl derivatives having pharmacological activity, processes for their prepa-
ration, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

7



WO 2006/061193 A1



INDENYL DERIVATIVES AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

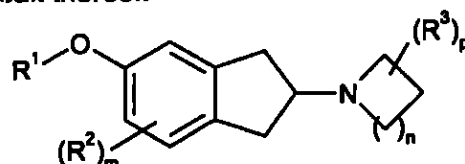
The present invention relates to novel indenyl derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

WO2004/080968 (Eli Lilly and Company) describes a series of 6-substituted nicotinamide derivatives. The compounds are stated to be opioid receptor antagonists and are claimed to be useful in the treatment of obesity. WO01/03680 (Isis Innovation Ltd) discloses a series of compounds disclosed to be useful for inhibiting IAPP-associated amyloidosis. WO2004/052370 (7TM Pharma A/S) discloses a series of quinilone compounds that are stated to be useful in the treatment of disorders including obesity. WO02/098363 (Agouron Pharmaceuticals, Inc.) discloses a series of compounds capable of inhibiting the effect of gonadotropin-releasing hormone. GB2292558 describes a series of compounds capable of inhibiting the binding of fibrinogen to the platelet membrane. EP1188747 describes phenoxypropylamine compounds that are agonists of the 5-HT_{1A} receptor and are stated to be of use as antidepressants. WO2004/034963, WO03/092606, WO03/024456, WO01/66114 and EP0742207 (Eisai Co. Ltd.) disclose a series of cholinesterase inhibitors for the treatment of a number of diseases including Alzheimer's disease, dementia, migraine and injuries caused by organophosphorus compounds. WO05/00131 (Cambridge Neuroscience Incorporated) describes a series of piperidine derivatives and their use in the treatment of CNS disorders. US4745110 (Rorer Pharmaceutical Corporation), US4647559 (William H. Rorer, Inc.) and WO8404247 (Rorer International (Overseas) Inc.) describe a series of bicyclic benzenoid aminoalkylene ethers and thioethers and the use of these compounds in the treatment of gastrointestinal hypersensitivity and ulcerogenic disorders. US39343149 and US3906032 (E.R. Squibb & Sons, Inc.) describe a series of compounds for use as hypocholesteremic agents and anti-inflammatory agents.

The histamine H3 receptor is predominantly expressed in the mammalian central nervous system (CNS), with minimal expression in peripheral tissues except on some sympathetic nerves (Leurs *et al.*, (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). Activation of H3 receptors by selective agonists or histamine results in the inhibition of neurotransmitter release from a variety of different nerve populations, including histaminergic and cholinergic neurons (Schlicker *et al.*, (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128-137). Additionally, *in vitro* and *in vivo* studies have shown that H3 antagonists can facilitate neurotransmitter release in brain areas such as the cerebral cortex and hippocampus, relevant to cognition (Onodera *et al.*, (1998), In: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp255-267, Elsevier Science B.V.). Moreover, a number of reports in the literature have demonstrated the cognitive enhancing properties of H3 antagonists (e.g. thioperamide, clobenpropit, ciproxifan and GT-2331) in

- rodent models including the five choice task, object recognition, elevated plus maze, acquisition of novel task and passive avoidance (Giovanni *et al.*, (1999), *Behav. Brain Res.* **104**, 147-155). These data suggest that novel H3 antagonists and/or inverse agonists such as the current series could be useful for the treatment of cognitive impairments in neurological diseases such as Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

The present invention provides, in a first aspect, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

- R^1 represents $-C_{3-6}$ alkyl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-X$ -aryl, $-X$ -heterocyclyl, $-X$ -heteroaryl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl-Y- C_{3-6} cycloalkyl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl-Y-aryl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl-Y-heteroaryl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl-Y-heterocyclyl, $-X$ -aryl-Y- C_{3-6} cycloalkyl, $-X$ -aryl-Y-aryl, $-X$ -aryl-Y-heteroaryl, $-X$ -aryl-Y-heterocyclyl, $-X$ -heteroaryl-Y- C_{3-6} cycloalkyl, $-X$ -heteroaryl-Y-aryl, $-X$ -heteroaryl-Y-heteroaryl, $-X$ -heteroaryl-Y-heterocyclyl, $-X$ -heterocyclyl-Y- C_{3-6} cycloalkyl, $-X$ -heterocyclyl-Y-aryl, $-X$ -heterocyclyl-Y-heteroaryl, $-X$ -heterocyclyl-Y-heterocyclyl;
- X represents a bond or C_{1-6} alkyl;
- Y represents a bond, C_{1-6} alkyl, CO, CONH, COC_{2-6} alkenyl, O, SO_2 or $NHCOC_{1-6}$ alkyl;
- R^2 represents halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cyano, amino or;
- m represents an integer from 0 to 2;
- n represents an integer from 1 to 4;
- R^3 represents hydrogen, fluorine or $-C_{1-3}$ alkyl;
- p represents an integer from 0 to 2;
- wherein said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^1 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, $=O$, $haloC_{1-6}$ alkyl, $haloC_{1-6}$ alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $arylC_{1-6}$ alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyloxy, C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl, sulfonyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonyl C_{1-6} alkyl, aryloxy, C_{1-6} alkylsulfonamido, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylamido, $-R^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, C_{1-6} alkylsulfonamido C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkylamido C_{1-6} alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamido C_{1-6} alkyl, arylcarboxamido C_{1-6} alkyl, aroyl, aroyl C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkanoyl, or a group $-NR^5R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl- NR^5R^6 , $-C_{3-6}$ cycloalkyl- NR^5R^6 , $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $-NR^5CO_2R^6$, $-NR^4CONR^5R^6$ or $-SO_2NR^5R^6$ (wherein R^4 , R^5 and R^6 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or $-NR^5R^6$ may represent a nitrogen

10

containing heterocyclyl group, wherein said R^4 , R^5 and R^6 groups may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cyano, amino, =O or halo C_{1-6} alkyl) provided that where R^1 represents
 5 $-C_{3-6}$ alkyl, R^1 is not substituted by hydroxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl or $-CO_2R^4$; or solvates thereof.

In one aspect, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^1 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy,
 10 cyano, nitro, =O, sulfonyl, $-R^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, or a group $-NR^5R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl- NR^5R^6 , $-C_{3-6}$ cycloalkyl- NR^5R^6 , $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $-NR^5CO_2R^6$, $-NR^4CONR^5R^6$ or $-SO_2NR^5R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl- $SONHR^7$, $-OSO_2R^7$, $-C_{1-6}$ alkyl- $CONHR^7$, $-C_{1-6}$ alkyl- SO_2R^7 , $-SO_2R^7$, $-OR^6$, $-O-C_{1-6}$ alkyl- R^9 , $-CO-C_{1-6}$ alkyl- R^9 , $-C_{1-6}$ alkyl- COR^9 , $-SOR^{10}$,
 15 $-C_{1-6}$ alkyl- OR^{10} , $-S-R^{10}$ (wherein R^4 , R^5 and R^6 independently represent hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl, wherein R^7 represents $-C_{1-6}$ alkyl or aryl, wherein R^8 represents $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} cycloalkyl or aryl, wherein R^9 represents aryl and wherein R^{10} represents $-C_{1-6}$ alkyl, and wherein $-NR^5R^6$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group, and wherein
 20 said R^4 , R^5 and R^6 groups may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cyano, amino, =O or halo C_{1-6} alkyl) provided that where R^1 represents $-C_{3-6}$ alkyl, R^1 is not substituted by hydroxyl or $-CO_2R^4$.

25 In another aspect, R^1 represents $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-X$ -aryl, $-X$ -heterocyclyl, $-X$ -heteroaryl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl- $Y-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl- Y -aryl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl- Y -heteroaryl, $-X-C_{3-6}$ cycloalkyl- Y -heterocyclyl, $-X$ -aryl- $Y-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-X$ -aryl- Y -aryl, $-X$ -aryl- Y -heteroaryl, $-X$ -aryl- Y -heterocyclyl, $-X$ -heteroaryl- $Y-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-X$ -heteroaryl- Y -aryl, $-X$ -heteroaryl- Y -heteroaryl, $-X$ -heteroaryl- Y -heterocyclyl, $-X$ -heterocyclyl- $Y-C_{3-6}$ cycloalkyl, $-X$ -heterocyclyl- Y -aryl, $-X$ -heterocyclyl- Y -heteroaryl or $-X$ -heterocyclyl- Y -heterocyclyl,
 30

In a further aspect in which R^1 represents $-X$ -heteroaryl, $-X$ -heteroaryl- Y -heterocyclyl or
 35 X -heteroaryl- $Y-C_{3-6}$ cycloalkyl, wherein X represents C_{1-6} alkyl and Y represents a bond, the heteroaryl group is other than a quinolinyl group.

In yet another aspect in which R^1 represents $-X$ -heteroaryl, $-X$ -heteroaryl- Y -aryl, $-X$ -heteroaryl- Y -heteroaryl, $-X$ -heteroaryl- Y -heterocyclyl or X -heteroaryl- $Y-C_{3-6}$ cycloalkyl,
 40 wherein X represents a bond and Y represents CONH or SO_2 , the heteroaryl group is other than a furanyl group.

In a further aspect in which R¹ represents -X-heterocyclyl-Y-aryl or X-heterocyclyl-Y-heteroaryl wherein the heterocyclyl group is a piperidiny, piperiziny or a dihydro-2H-pyridin-1-yl group, the X group is other than an optionally substituted C₃alkyl group

- 5 In another aspect in which R¹ represents -X-heteroaryl or -X-heteroaryl-Y-aryl wherein X represents C₁₋₆alkyl and Y represents a bond or C₁₋₆alkyl, the heteroaryl group is other than a tetrazolyl group.

- 10 In one aspect in which R¹ represents -X-C₃₋₈ cycloalkyl or -X-aryl wherein X represents C₁₋₆alkyl, the X group is not substituted by a C₁₋₆ alkoxycarbonyl, -CO₂R⁴ or tetrazolyl group.

- 15 In a further aspect in which R¹ represents -X-aryl or -X-heterocyclyl, the X-aryl group is other than benzyl and the X-heterocyclyl group is other than N-phthalimidoalkyl.

- In one aspect, R¹ represents:
 -X-heteroaryl (e.g. -pyridinyl) optionally substituted by a -CONR⁶R⁷ (e.g. -CONHMe) group or a halogen atom (e.g. Br); or
 -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl (e.g. pyridinyl-pyrrolidinyl) optionally substituted by
 20 an oxo group.

In a more particular aspect, R¹ represents -X-heteroaryl (e.g. -pyridinyl) optionally substituted by a -CONR⁶R⁷ (e.g. -CONHMe) group.

- 25 The term 'C_{x-y} alkyl' as used herein as a group or a part of the group refers to a linear or branched saturated hydrocarbon group containing from x to y carbon atoms. Examples of C₁₋₆ alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl or hexyl and the like.
- 30 The term 'C_{x-y} alkenyl' as used herein refers to a linear or branched hydrocarbon group containing one or more carbon-carbon double bonds and having from x to y carbon atoms. Examples of C₂₋₆ alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl or hexenyl and the like.
- 35 The term 'C_{x-y} alkoxy' as used herein refers to an -O-C_{x-y} alkyl group wherein C_{x-y} alkyl is as defined herein. Examples of C₁₋₆ alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy or hexoxy and the like.
- 40 The term 'C_{x-y} cycloalkyl' as used herein refers to a saturated monocyclic hydrocarbon ring of x to y carbon atoms. Examples of C₃₋₈ cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl and the like.

12

The term 'halogen' as used herein refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

The term 'haloC_{x-y} alkyl' as used herein refers to a C_{x-y} alkyl group as defined herein wherein at least one hydrogen atom is replaced with halogen. Examples of haloC₁₋₆ alkyl groups include fluoroethyl, trifluoromethyl or trifluoroethyl and the like.

The term 'haloC_{x-y} alkoxy' as used herein refers to a C_{x-y} alkoxy group as herein defined wherein at least one hydrogen atom is replaced with halogen. Examples of haloC₁₋₆ alkoxy groups include difluoromethoxy or trifluoromethoxy and the like.

The term 'aryl' as used herein refers to a C₆₋₁₂ monocyclic or bicyclic hydrocarbon ring wherein at least one ring is aromatic. Examples of such groups include phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthalenyl and the like.

The term 'aryloxy' as used herein refers to an -O-aryl group wherein aryl is as defined herein. Examples of such groups include phenoxy and the like.

The term 'heteroaryl' as used herein refers to a 5-6 membered monocyclic aromatic or a fused 8-10 membered bicyclic aromatic ring, which monocyclic or bicyclic ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Examples of such monocyclic aromatic rings include thienyl, furyl, furazanyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyranlyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, triazinyl, tetrazinyl and the like. Examples of such fused aromatic rings include quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, indolizinyl, indazolyl, purinyl, pyrrolopyridinyl, furopyridinyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiaazolyl and the like. In one aspect, the term 'heteroaryl' refers to a 6 membered monocyclic aromatic ring.

The term 'heterocyclyl' refers to a 4-7 membered monocyclic ring or a fused 8-12 membered bicyclic ring which may be saturated or partially unsaturated and which monocyclic or bicyclic ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Examples of such monocyclic rings include pyrrolidinyl, azetidyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, dioxolanyl, dioxanyl, oxathiolanyl, oxathianyl, dithianyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, diazepanyl, azepanyl and the like. Examples of such bicyclic rings include indolinyl, isoindolinyl, benzopyranyl, quinuclidinyl, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, tetrahydroisoquinolinyl and the like.

13

In one embodiment, R¹ represents:

- X-aryl (e.g. phenyl);
- X-aryl-Y-heterocyclyl (e.g. phenyl-pyrrolidinyl);
- X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl (e.g. piperidinyl-CO-morpholinyl);
- 5 -X-heteroaryl e.g. pyridinyl or pyrazinyl); or
- X-heteroaryl-Y-heterocyclyl (e.g. pyridinyl-pyrrolidinyl, pyridinyl-CO-pyrrolidinyl, pyridinyl-imidazolidinyl or pyridinyl-oxazolidinyl).

10 In one aspect, the aryl, heteroaryl or heterocyclic groups of R¹ may optionally be substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, nitro, -R⁴, -OR⁴, -COR⁴, -CO₂R⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶ and -SO₂R⁷, wherein R⁴, R⁵ and R⁶ independently represent H or -C₁₋₆ alkyl, and wherein R⁷ represents -C₁₋₆ alkyl.

15 In a more particular aspect, the aryl, heteroaryl or heterocyclic groups of R¹ may optionally be substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, -R⁴, -OR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶ and -NR⁵COR⁶, wherein R⁴, R⁵ and R⁶ independently represent H or -C₁₋₆ alkyl.

20 In a more particular embodiment, R¹ represents:

- X-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by a halogen atom (e.g. Br);
- X-aryl-Y-heterocyclyl (e.g. phenyl-pyrrolidinyl) optionally substituted by an oxo group; -X-heteroaryl (e.g. -pyridinyl or -pyrazinyl) optionally substituted by a -CONR⁶R⁷ (e.g. -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CON(Me)₂, -CONH(1-methylethyl)) group, a -CO₂R⁴ group (e.g. -CO₂H or -CO₂Me) and/or a halogen atom (e.g. Br or I); or
- 25 -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl (e.g. pyridinyl-pyrrolidinyl, pyridinyl-CO-pyrrolidinyl, pyridinyl-imidazolidinyl or pyridinyl-oxazolidinyl) optionally substituted by an oxo group and/or an -R⁴ (e.g. methyl) group.

30 More particularly, R¹ represents:

- X-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by a halogen atom (e.g. Br);
- X-aryl-Y-heterocyclyl (e.g. phenyl-N-pyrrolidinyl) optionally substituted on the pyrrolidinyl group by an oxo group (e.g. phenyl-N-pyrrolidin-2-one);
- 35 -X-heteroaryl (e.g. 2-pyridinyl or 2-pyrazinyl) optionally substituted by a -CONR⁶R⁷ (e.g. -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CON(Me)₂, -CONH(1-methylethyl)) group, a -CO₂R⁴ group (e.g. -CO₂H or -CO₂Me) or a halogen atom (e.g. Br or I); or
- X-heteroaryl-Y-heterocyclyl (e.g. 2-pyridinyl-N-pyrrolidinyl, 2-pyridinyl-CO-N-pyrrolidinyl, 2-pyridinyl-N-imidazolidinyl or 2-pyridinyl-N-oxazolidinyl) optionally substituted on the heterocyclic group by an oxo group (e.g. 2-pyridinyl-N-pyrrolidin-2-one, 2-pyridinyl-N-imidazolidin-2-one or 2-pyridinyl-N-oxazolidin-2-one) and/or an -R⁴ (e.g. methyl) group.
- 40

14

Even more particularly, R¹ represents:

- 5 -X-heteroaryl (e.g. 2-pyridinyl or 2-pyrazinyl) optionally substituted by a –
 CONR⁶R⁷ (e.g. –CONH₂, –CONHMe, –CONHEt, –CON(Me)₂, –CONH(1-methylethyl))
 group, a –CO₂R⁴ group (e.g. –CO₂H or –CO₂Me) or a halogen atom (e.g. Br or I); or
 10 -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl (e.g. 2-pyridinyl-N-pyrrolidinyl, 2-pyridinyl-CO-N-
 pyrrolidinyl, 2-pyridinyl-N-imidazolidinyl or 2-pyridinyl-N-oxazolidinyl) optionally
 substituted on the heterocyclic group by an oxo group (e.g. 2-pyridinyl-N-pyrrolidin-2-
 one, 2-pyridinyl-N-imidazolidin-2-one or 2-pyridinyl-N-oxazolidin-2-one) and/or an –R⁴
 (e.g. methyl) group.

More particularly, R¹ represents:

- N-methyl pyridin-2-yl 5-carboxamide;
 5-(1-pyrrolidin-2-one)pyridin-2-yl;
 15 5-(3-methyl-1-imidazolidin-2-one)pyridin-2-yl;
 5-(1-oxazolidin-2-one)pyridin-2-yl; or
 5-(1-pyrrolidinylcarbonyl)pyridin-2-yl.

- 20 Most particularly, R¹ represents 5-(1-pyrrolidin-2-one)pyridin-2-yl.

In one embodiment in which R¹ represents –X-aryl or –X-heteroaryl, wherein the aryl and heteroaryl groups are six membered rings that are substituted by one substituent, the substituent is in the para position relative to the attachment to X.

- 25 In another embodiment in which R¹ represents –X-aryl-Y-heterocyclyl or –X-heteroaryl-
 Y-heterocyclyl, wherein the aryl and heteroaryl groups are six membered rings, the bond
 to Y is para to the bond to X.

- 30 In a further embodiment in which R¹ represents –X-aryl-Y-heterocyclyl or –X-heteroaryl-
 Y-heterocyclyl, wherein the heterocyclic group contains nitrogen, the atom in the
 heterocyclic group that links to Y is nitrogen.

In another embodiment, X represents a bond.

- 35 In a further embodiment, Y represents a bond or CO. More particularly, Y represents a
 bond.

- 40 In yet another embodiment, m represents 0 or 1. In a more particular embodiment, m
 represents 0.

In certain embodiments in which R² is present, R² represents a halogen atom or cyano group.

15

In one embodiment, n represents an integer from 2 to 4. More particularly, n represents 2.

- 5 In a further embodiment, p represents an integer from 0 to 2. More particularly, p represents 0 or 1, and most particularly, p represents 0.

In one embodiment, R³ represents -C₁₋₃ alkyl, particularly methyl.

- 10 Compounds of formula (I) may exist as stereoisomers in which the 2 position of the indenyl ring is a chiral centre. In one embodiment, the compounds of the invention include a single enantiomer, for example, the (-) enantiomer.

- 15 In one aspect, the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ represents -X-heteroaryl, -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl, X-aryl, -X-aryl-Y-heterocyclyl or -X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl;

X represents a bond;

Y represents a bond or CO;

- 20 R² represents halogen or cyano;

m represents 0 or 1;

n represents 2;

p represents 0;

wherein said aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R¹ may be optionally substituted

- 25 by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, -R⁴, -OR⁴, -CONR⁵R⁶ and -NR⁵COR⁶, wherein R⁴, R⁵ and R⁶ independently represent -C₁₋₆ alkyl; or solvates thereof.

- 30 In a more particular aspect, the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ represents -X-heteroaryl or -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl;

X represents a bond;

Y represents a bond;

- 35 R² represents halogen or cyano;

m represents 0 or 1;

n represents 2;

p represents 0;

wherein said heteroaryl and heterocyclyl groups of R¹ may be optionally substituted by

- 40 one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, oxo, -R⁴, -OR⁴, -CONR⁵R⁶ and -NR⁵COR⁶, wherein R⁴, R⁵ and R⁶ independently represent -C₁₋₆ alkyl;

or solvates thereof.

Compounds according to the invention include the compounds of examples E1-E27 as shown below, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

5

More particularly, compounds of the invention include:

1-(6-([2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone, particularly the (-) enantiomer;

5-(1-Pyrrolidinylcarbonyl)-2-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)pyridine;

10 1-[6-([2-((2*S*)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl]-2-pyrrolidinone;

N-methyl-6-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinecarboxamide, particularly the (-) enantiomer;

1-Methyl-3-(6-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl)-2-

15 imidazolidinone; and

3-(6-([2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl)-1,3-oxazolidin-2-one; or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

20 Most particularly, compounds of the invention include 1-(6-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone, particularly the (-) enantiomer, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

Because of their potential use in medicine, the salts of the compounds of formula (I) are preferably pharmaceutically acceptable.

25

A pharmaceutically acceptable acid addition salt can be formed by reaction of a compound of formula (I) with a suitable inorganic or organic acid (such as hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, succinic, maleic, formic, acetic, propionic, fumaric, citric, tartaric, lactic, benzoic, salicylic, glutamic, aspartic, p-toluenesulfonic, benzenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, naphthalenesulfonic such as 2-
30 naphthalenesulfonic, or hexanoic acid), optionally in a suitable solvent such as an organic solvent, to give the salt which is usually isolated for example by crystallisation and filtration. A pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound of formula (I) can comprise or be for example a hydrobromide, hydrochloride, sulfate, nitrate,
35 phosphate, succinate, maleate, formate, acetate, propionate, fumarate, citrate, tartrate, lactate, benzoate, salicylate, glutamate, aspartate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, naphthalenesulfonate (e.g. 2-naphthalenesulfonate) or hexanoate salt.

40 The invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms of the salts of the compounds of formula (I) including hydrates and solvates.

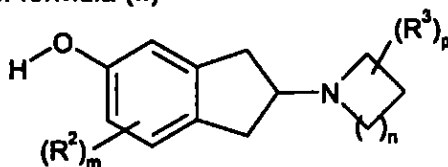
17

Compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of these compounds and the mixtures thereof including racemates. Tautomers also form an aspect of the invention.

5

The present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

(a) reacting a compound of formula (II)



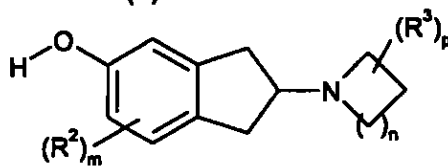
10

(II)

wherein R^2 , R^3 , m , n and p are as defined above, with a compound of formula R^1-L^1 , wherein R^1 is as defined above for R^1 or a group convertible thereto and L^1 represents a suitable leaving group such as a halogen atom (e.g. chlorine, bromine or iodine) or a hydroxyl group;

15

(b) reacting a compound of formula (II)

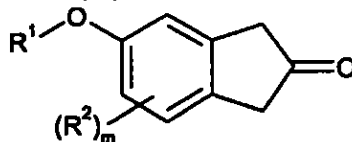


(II)

20

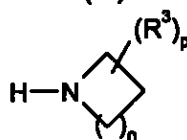
wherein R^2 , R^3 , m , n and p are as defined above, with a compound of formula R^1-X^1 , wherein R^1 is as defined above for R^1 or a group convertible thereto and X^1 represents a boronic acid group;

(c) reacting a compound of formula (III)



25

(III)



(IV)

30

wherein R^1 , R^2 and m are as defined above, with a compound of formula (IV) wherein R^3 , n and p are as defined above; or

18

- (d) deprotecting a compound of formula (I) which is protected;
- (e) interconversion from one compound of formula (I) to another; and
- 5 (f) separation of a racemic mixture of a compound of formula (I) to produce a stereoisomer of a compound of formula (I).

When the leaving group L^1 is attached to an sp^3 hybridised carbon, for example, R^1-L^1 is an alkyl halide, process (a) typically comprises the use of a suitable base, such as
10 potassium carbonate in an appropriate solvent such as 2-butanone optionally in the presence of a catalyst such as potassium iodide at an appropriate temperature such as reflux.

When L^1 is a hydroxyl group attached to an sp^3 hybridised carbon, for example, R^1-L^1 is an alcohol, process (a) typically comprises the use of a phosphine such as
15 triphenylphosphine in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, followed by addition of an azodicarboxylate such as diethylazodicarboxylate at a suitable temperature such as room temperature.

20 When the leaving group L^1 is attached to an sp^2 hybridised carbon, for example, R^1-L^1 is an aryl halide or heteroaryl halide, process (a) typically comprises the use of a copper(I) salt, such as copper (I) iodide, in the presence of a base such as sodium hydride, in an appropriate solvent such as pyridine, at an appropriate temperature such as reflux.

25 When the leaving group L^1 is attached to an activated sp^2 hybridised carbon for example, R^1-L^1 is a heteroaryl halide such as a 2-chloropyridine or 2-chloropyrazine, process (a) typically comprises the use of a suitable base, such as sodium hydride or potassium carbonate in an appropriate solvent such as dimethylformamide or dimethyl sulfoxide, at an appropriate temperature, such as between 80-90°C or 150°C. Alternatively,
30 potassium tert-butoxide in tert-butanol at an appropriate temperature may also be employed.

When the leaving group L^1 is attached to an activated sp^2 hybridised carbon, for example R^1-L^1 is an aryl halide such as 3,4-difluoro-benzonitrile, process (a) typically comprises
35 the use of a suitable base, potassium carbonate, in a suitable solvent, such as dimethyl sulfoxide, at a suitable temperature.

Process (b) typically comprises the use of a suitable base such as triethylamine in an appropriate solvent such as dichloromethane at a suitable temperature such as room
40 temperature.

19

Process (c) typically comprises the use of reductive conditions (such as treatment with a borohydride e.g. sodium triacetoxyborohydride), optionally in the presence of an acid, such as acetic acid, in an appropriate solvent such as dichloromethane at a suitable temperature such as between room temperature and 40°C.

5

In process (d), examples of protecting groups and the means for their removal can be found in T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Suitable amine protecting groups include sulphonyl (e.g. tosyl), acyl (e.g. acetyl, 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl) and arylalkyl (e.g. benzyl), which may be removed by hydrolysis (e.g. using an acid such as hydrochloric acid in dioxan or trifluoroacetic acid in dichloromethane) or reductively (e.g. hydrogenolysis of a benzyl group or reductive removal of a 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl group using zinc in acetic acid) as appropriate. Other suitable amine protecting groups include trifluoroacetyl (-COCF₃) which may be removed by base catalysed hydrolysis or a solid phase resin bound benzyl group, such as a Merrifield resin bound 2,6-dimethoxybenzyl group (Ellman linker), which may be removed by acid catalysed hydrolysis, for example with trifluoroacetic acid.

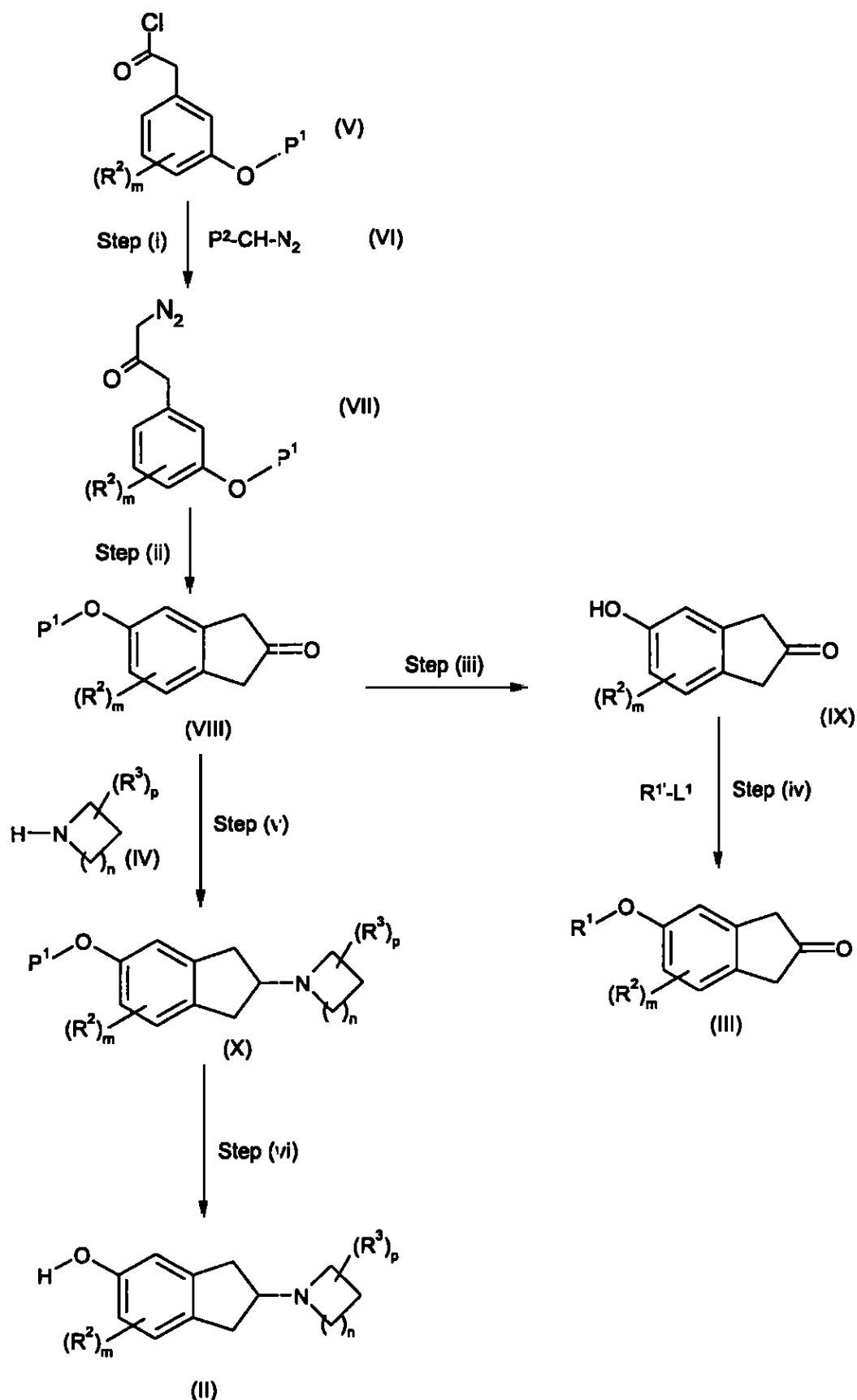
Process (e) may be performed using conventional interconversion procedures such as epimerisation, oxidation, reduction, alkylation, nucleophilic or electrophilic aromatic substitution, ester hydrolysis, amide bond formation or transition metal mediated coupling reactions. Examples of transition metal mediated coupling reactions useful as interconversion procedures include the following: Palladium catalysed coupling reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and organometallic reagents, for example boronic acids (Suzuki cross-coupling reactions); Palladium catalysed amination and amidation reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and nucleophiles, such as amines and amides; Copper catalysed amidation reactions between organic electrophiles (such as aryl halides) and nucleophiles such as amides; and Copper mediated coupling reactions between phenols and boronic acids.

30

Process (f) may be performed by conventional separation techniques such as chiral chromatography, for example using a Chiralcel OD column eluting with a 1-1 mixture of heptane-ethanol.

35 Compounds of formula (II) and (III) may be prepared in accordance with the following scheme:

20



wherein R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , m , n , p and L^1 are as defined above, P^1 represents a suitable protecting group such as methyl and P^2 represents either hydrogen or trimethylsilyl.

21

Step (i) comprises reaction with a compound of formula (VI) at a suitable temperature such as room temperature, in a suitable solvent such as a 1:1 mixture of tetrahydrofuran:acetonitrile.

5

Step (ii) typically comprises treatment with rhodium (II) acetate dimer dihydrate in a suitable solvent such as dichloromethane, at a suitable temperature such as between room temperature and 40°C.

- 10 Step (iii) typically comprises a deprotection reaction, for example, when P¹ represents methyl a compound of formula (VIII) can be deprotected using boron tribromide in dichloromethane at a suitable temperature, such as room temperature. Alternatively, when P¹ represents methyl, a compound of formula (VIII) can be deprotected by refluxing in hydrobromic acid.

15

Step (iv) may be performed in an analogous manner to that described for process (a).

Step (v) may be performed in an analogous manner to that described for process (c).

- 20 Step (vi) typically comprises a deprotection reaction to provide a compound of formula (II) and can be performed as described in step (iii).

Compounds of formula (IV), (V), R¹-L¹ and R¹-X¹ are either commercially available or can be prepared in accordance with known literature procedures.

25

- Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts have affinity for and are antagonists and/or inverse agonists of the histamine H₃ receptor and are believed to be of potential use in the treatment of neurological diseases including Alzheimer's disease, dementia (including Lewy body dementia and vascular dementia),
30 age-related memory dysfunction, mild cognitive impairment, cognitive deficit, epilepsy, pain of neuropathic origin including neuralgias, neuritis and back pain, and inflammatory pain including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, acute inflammatory pain and back pain, migraine, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke and sleep disorders (including narcolepsy and sleep deficits associated with Parkinson's disease); psychiatric
35 disorders including schizophrenia (particularly cognitive deficit of schizophrenia), attention deficit hyperactivity disorder, depression, anxiety and addiction; and other diseases including obesity and gastro-intestinal disorders.

- 40 It will also be appreciated that compounds of formula (I) are expected to be selective for the histamine H₃ receptor over other histamine receptor subtypes, such as the histamine H₁ receptor. Generally, compounds of the invention may be at least 10 fold selective for H₃ over H₁, such as at least 100 fold selective.

22

Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a therapeutic substance in the treatment or prophylaxis of the above disorders, in particular cognitive impairments in diseases such as Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

The invention further provides a method of treatment or prophylaxis of the above disorders, in mammals including humans, which comprises administering to the sufferer a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the above disorders.

When used in therapy, the compounds of formula (I) are usually formulated in a standard pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared using standard procedures.

Thus, the present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment of the above disorders which comprises the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides a pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

Compounds of formula (I) may be used in combination with other therapeutic agents, for example medicaments claimed to be useful as either disease modifying or symptomatic treatments of Alzheimer's disease. Suitable examples of such other therapeutic agents may be agents known to modify cholinergic transmission such as 5-HT₆ antagonists, M1 muscarinic agonists, M2 muscarinic antagonists or acetylcholinesterase inhibitors. When the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent or agents.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a

23

combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

5

When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

10

A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

15

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents, fillers, tableting lubricants, disintegrants and acceptable wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

20

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), preservatives, and, if desired, conventional flavourings or colorants.

25

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

30

35

40

24

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 0.1 to 200 mg and even more suitably 1.0 to 200 mg, and such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three a day. Such therapy may extend for a number of weeks or months.

10

The following Descriptions and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention.

Hydrochloride salts of the compounds of the invention may be prepared by standard methods. For example, a free base may be converted into the corresponding hydrochloride salt by treatment in methanol with a solution of hydrogen chloride in diethyl ether followed by evaporation of solvents.

Where indicated, Mass Directed Auto-Purification or MDAP was carried out using a Supelco LCABZ++ column (20mm x 100mm). The stationary phase particle size is 5 μ m. The solvent systems used comprised solvent A (water + 0.1% formic acid) and solvent B (acetonitrile:water 95:5 + 0.05% formic acid). Compounds were eluted with gradients of solvent B in solvent A.

25 Description 1

1-Diazo-3-[3-(methyloxy)phenyl]-2-propanone (D1)

[3-(Methyloxy)phenyl]acetyl chloride (3.99g, 3.37ml, 21.6mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (20ml) and acetonitrile (20ml) and cooled to 0 °C under argon with stirring. 2M (Trimethylsilyl)diazomethane in hexane solution was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The solvent was evaporated to leave the title compound (D1) as an orange oil. (4.2g, assumed 100%); MS m/e 191 [M+H]⁺.

35 Description 2

5-(Methyloxy)-1,3-dihydro-2H-inden-2-one (D2)

1-Diazo-3-[3-(methyloxy)phenyl]-2-propanone (4.2g, assumed 21.6mmol; may be prepared as described in Description 1) was dissolved in dichloromethane (60ml) and rhodium(II) acetate dimer dihydrate (516mg, 1.08mmol) added. After nitrogen evolution had ceased the solution was heated at 40 °C for 2 hours. The mixture was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of n-pentane and ethyl acetate (80:20) to give the title compound (D2). (1.30g, 37%); MS m/e 163 [M+H]⁺.

Impure fractions from the chromatography were further purified by flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of n-pentane and ethyl acetate (85:15) to give a second crop of the title compound (D2). (680mg, 19%); MS m/e 163 [M+H]⁺.

25

5 Description 3

1-[5-(Methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (D3)

Method A

A mixture of 5-(methyloxy)-1,3-dihydro-2H-inden-2-one (may be prepared as described in Description 2) (60mg, 0.37mmol), pyrrolidine (31mg, 0.41mmol) and acetic acid (1 drop, catalytic amount) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride was then added and the mixture stirred for 18 hours. The reaction was then diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were reduced and the residue chromatographed on silica gel eluting with a mixture of ammonia in methanol and dichloromethane (2:98) to afford the title compound (D3) (40mg, 50%); ¹H NMR (CDCl₃) 7.08 (1H, d), 6.75 (1H, s), 6.69 (1H, d), 3.78 (3H, s), 2.95 (5H, m), 2.6 (4H, m), 1.78 (4H, m).

Method B

5-(Methyloxy)-1,3-dihydro-2H-inden-2-one (may be prepared as described in Description 2) (1.5g, 9.25mmol) was dissolved in dichloromethane (20ml) and treated with pyrrolidine (1.54ml, 18.5mmol) and acetic acid (1 drop, catalytic amount). The mixture was cooled in an ice bath and sodium triacetoxyborohydride (3.9g, 18.5mmol) was added portionwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction was then diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were combined and evaporated under reduced pressure and the residue chromatographed on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (2.5:97.5 to 10:90) to afford the title compound (D3); MS (ES⁺) m/e 218 [M+H]⁺.

30 Method C

A mixture of 5-(methyloxy)-1,3-dihydro-2H-inden-2-one (may be prepared as described in Description 2; 1.30g, 8mmol), and acetic acid (5ml) in dichloromethane (50ml) was stirred at 0°C and pyrrolidine (1.14g, 1.32ml, 16mmol) added. The mixture was stirred and allowed to reach room temperature over 15 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (3.38g, 16mmol) was then added portionwise and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was washed with water and the aqueous layer extracted with dichloromethane (x2). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated. The brown oil was diluted with methanol then applied to an SCX ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were reduced to afford the title compound (D3) (1.24g, 71%); MS m/e 218 [M+H]⁺.

26

Description 4**2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (D4)****Method A**

1-[5-(Methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (may be prepared as described in
5 Description 3) (40mg, 0.18mmol) in dichloromethane (2ml) and treated dropwise with
boron tribromide (0.37ml, 0.37mmol). The solution was stirred at room temperature for
18 hours and then quenched with water. The mixture was stirred for 20 minutes and
then diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted with
methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were
10 reduced and the residue chromatographed on silica gel eluting with a mixture of
ammonia in methanol and dichloromethane (3:97) to afford the title compound (D4)
(15mg, 41%); MS (ES+) m/e 204 [M+H]⁺.

Method B

Boron tribromide (1M solution in dichloromethane) (11.4ml, 11.4mmol) was added
15 dropwise to a solution of 1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (may be
prepared as described in Description 3) (1.24g, 5.71mmol) in dichloromethane (15ml).
The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 5 hours. The
mixture was diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted
with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions
20 were evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D4); MS (ES+)
m/e 204 [M+H]⁺.

Method C

1-[5-(Methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (1.238g, 5.7mmol; may be
prepared as described in Description 3) was dissolved in 48% aqueous hydrobromic acid
25 (20ml) and the solution heated at reflux with stirring for 2 hours. After cooling the solution
was evaporated and the residue re-evaporated from toluene (x3). The brown oil was
purified on a 10g SCX ion exchange cartridge, eluting with methanol then 2M ammonia
in methanol. The basic fractions were evaporated and the residue further purified by
flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol
30 and dichloromethane (4:96 - 10:90) to afford the title compound (D4) (550mg, 48%); MS
m/e 204 [M+H]⁺.

Description 5**1-[5-(Methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]hexahydro-1H-azepine (D5)**

35 A mixture of 5-(methyloxy)-1,3-dihydro-2H-inden-2-one (may be prepared as described
in Description 2) (150mg, 0.93mmol), hexahydro-1H-azepine (0.209ml, 1.85mmol),
acetic acid (1 drop, catalytic amount) and sodium triacetoxyborohydride (392mg,
1.85mmol) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The
reaction was then diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and
40 eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic
fractions were combined and evaporated under reduced pressure and the residue

chromatographed on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (2:98) to afford the title compound (D5); MS (ES+) m/e 246 [M+H]⁺.

27

Description 6**5 (2R,5R)-2,5-Dimethyl-1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (D6)**

A mixture of 5-(methyloxy)-1,3-dihydro-2H-inden-2-one (may be prepared as described in Description 2) (150mg, 0.93mmol), (2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidine hydrochloride (251mg, 1.85mmol), triethylamine (0.256ml, 1.85mmol) and acetic acid (1 drop, catalytic amount) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 30 minutes.

10 Sodium triacetoxyborohydride (392mg, 1.85mmol) was added and the mixture stirred at 40°C under argon for 4.5 hours. The reaction was then diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were combined and evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D6); MS (ES+) m/e 246 [M+H]⁺.

15

Description 7**2-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (D7)**

Boron tribromide (1M solution in dichloromethane) (2.6ml, 2.6mmol) was added dropwise to a solution of 1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]hexahydro-1H-azepine (may be prepared as described in Description 5) (320mg, 1.3mmol) in dichloromethane (3ml). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 4 hours. The mixture was diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D7); MS (ES+) m/e 232 [M+H]⁺.

25

Description 8**2-[(2R,5R)-2,5-Dimethyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (D8)**

Boron tribromide (1M solution in dichloromethane) (1.22ml, 1.22mmol) was added dropwise to a solution of (2R,5R)-2,5-dimethyl-1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (may be prepared as described in Description 6) (150mg, 0.61mmol) in dichloromethane (3ml). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 1.5 hours. The mixture was diluted with methanol, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D8); MS (ES+) m/e 232 [M+H]⁺.

35

Description 9**2-Chloro-5-(1-pyrrolidinylcarbonyl)pyridine (D9)**

40 Pyrrolidine (0.533ml, 6.4mmol) was added to a solution of 6-chloro-3-pyridinecarbonyl chloride (350mg, 1.99mmol) in dichloromethane (6ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was diluted with water (15ml)

28

and extracted with dichloromethane (x3). The dichloromethane layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D9); MS (ES+) m/e 211 [M+H]⁺.

5 **Descriptions 10-11 (D10-D11)**

The following descriptions were prepared from 6-chloro-3-pyridinecarbonyl chloride and the corresponding amine using an analogous method to that described in Description 9:

Description	Amine	MS (ES+) m/e [M+H] ⁺
6-Chloro-3-pyridinecarboxamide (D10)	Ammonia	157
6-Chloro- <i>N</i> -(1-methylethyl)-3-pyridinecarboxamide (D11)	Isopropylamine	199

10 **Description 12**

6-Chloro-*N*-ethyl-3-pyridinecarboxamide (D12)

Ethylamine (2M in tetrahydrofuran) (3.2ml, 6.4mmol) was added to a solution of 6-chloro-3-pyridinecarbonyl chloride (350mg, 1.99mmol) in dichloromethane (6ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Ethylamine (2M in tetrahydrofuran) (3.2ml, 6.4mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was diluted with water (15ml) and extracted with dichloromethane (x3). The dichloromethane layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D12); MS (ES+) m/e 185 [M+H]⁺.

20

Description 13

6-Chloro-*N,N*-dimethyl-3-pyridinecarboxamide (D13)

Dimethylamine (2M in tetrahydrofuran) (3.2ml, 6.4mmol) was added to a solution of 6-chloro-3-pyridinecarbonyl chloride (350mg, 1.99mmol) in dichloromethane (6ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Dimethylamine (2M in tetrahydrofuran) (3.2ml, 6.4mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was diluted with water (15ml) and extracted with dichloromethane (x3). The dichloromethane layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with a mixture of pentane and ethyl acetate (1:4) to afford the title compound (D13); MS (ES+) m/e 185 [M+H]⁺.

30

Description 14

1-[5-(Methyloxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]piperidine (D14)

29
A mixture of 5-(methyloxy)-1,3-dihydro-2*H*-inden-2-one (may be prepared as described in Description 2) (250 mg, 1.08 mmol), piperidine (213 µl, 2.16 mmol), sodium triacetoxymborohydride (458 mg, 2.16 mmol) and acetic acid (1 drop, catalytic amount) in dichloromethane (10 ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then diluted with methanol, applied to an SCX ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were combined and evaporated to give the title compound (D14) MS (ES+) m/e 231 [M+H]⁺.

Description 15

2-(1-Piperidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ol (D15)

A 1M solution of boron tribromide in dichloromethane (2.1 ml, 2.1 mmol) was added drop-wise to solution of 1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]piperidine (239 mg, 1.03 mmol; may be prepared as described in Description 14) in dichloromethane (2 ml) and the mixture stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was purified on a 10 g SCX ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were combined and evaporated to give the title compound (D15) MS (ES+) m/e 218 [M+H]⁺.

Descriptions 16-17 (D16-D17)

Descriptions 16 and 17 (D16 & D17) were prepared using an analogous method to that described in Description 14 from 5-(methyloxy)-1,3-dihydro-2*H*-inden-2-one (may be prepared as described in Description 2) and the appropriate amine, as shown in the table below:

Product	Amine	MS Data
(2 <i>R</i>)-2-Methyl-1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl]pyrrolidine (D16)	(2 <i>R</i>)-2-methylpyrrolidine	MS (ES+) m/e 232 [M+H] ⁺ .
(2 <i>S</i>)-2-methyl-1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl]pyrrolidine (D17)	(2 <i>S</i>)-2-methylpyrrolidine	MS (ES+) m/e 232 [M+H] ⁺ .

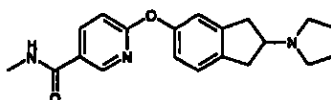
Descriptions 18-19 (D18-D19)

Descriptions 18 and 19 (D18 & D19) were prepared using an analogous method to that described in Description 15 from appropriate starting material as shown in the table below:

Product	Starting Material	MS Data
2-[(2 <i>R</i>)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-ol (D18)	(2 <i>R</i>)-2-Methyl-1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl]pyrrolidine (may be prepared as described in Description 16)	MS (ES+) m/e 218 [M+H] ⁺ .

2-[(2S)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (D19)	(2S)-2-methyl-1-[5-(methyloxy)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (may be prepared as described in Description 17)	MS (ES+) m/e 218 [M+H] ⁺ .
--	---	--

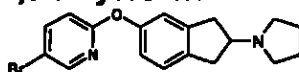
30

Example 1**N-Methyl-6-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy]-3-pyridinecarboxamide (E1)**

5 2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) (15mg, 0.074mmol) in dimethylformamide at room temperature was treated with sodium hydride (3.25mg, 60% in mineral oil). After 20 minutes 6-chloro-N-methyl-3-pyridinecarboxamide (14mg, 0.08mmol; may be prepared as described in Description 10 of

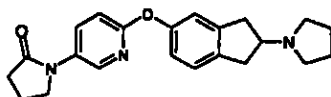
10 WO2004056369) was added and the mixture heated at 80°C for 4 hours. The mixture was then cooled to room temperature, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were reduced and the residue chromatographed on silica gel eluting with a mixture of ammonia in methanol and dichloromethane (4:96) to afford the title compound (E1) (11mg, 44%); MS

15 (ES+) m/e 338 [M+H]⁺.

Example 2**5-Bromo-2-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy]pyridine (E2)**

20 A solution of 2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) (162 mg, 0.8 mmol) in dry dimethylformamide (5 ml) was treated with sodium hydride (34 mg, 0.84 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 90 minutes. 5-Bromo-2-chloropyridine (308 mg, 1.6 mmol) was added and the mixture heated at 90 °C for 18 hours. The mixture was purified on a 5g SCX ion

25 exchange cartridge. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (E2). MS (AP+) m/e 359 & 361 [M+H]⁺.

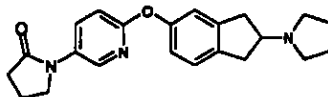
Example 3**1-(6-[[2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy]-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (E3)**

Copper I iodide (10 mg, 0.05 mmol) was added to a mixture of 5-bromo-2-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy]pyridine (may be prepared as described in Example 2) (186 mg, 0.52 mmol), 2-pyrrolidinone (89 mg, 1.04 mmol), potassium

carbonate (258 mg, 1.87 mmol) and *N,N*-dimethyl-1,2-ethanediamine (5 mg, 0.05 mmol) in dioxan (5 ml) and the mixture was heated at reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool and was filtered through Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel eluting with a 1-19 mixture of 2M ammonia solution in methanol - dichloromethane to afford the title compound (E3) as a racemic mixture. MS (AP+) *m/e* 364 [M+H]⁺.

Example 4

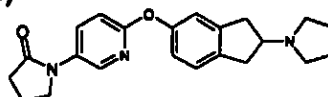
(-)-Enantiomer 1-(6-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (E4)



The racemic 1-(6-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (125 mg, 0.34 mmol) (may be prepared as described in Example 3) was separated on a 20 mm x 250 mm 10 micron chiralcel OD column eluting with 1-1 heptane – ethanol at a flow rate of 17 ml/min. The fraction containing above enantiomer was evaporated under reduced pressure to obtain the title compound (E4) which had an [α]_D = -9.3° at 28.9°C (MeOH). MS (AP+) *m/e* 364 [M+H]⁺. NMR (CDCl₃) δ 8.27 (1H, m), 8.19 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.94-6.87 (3H, m), 3.84 (2H, t), 3.25-2.88 (5H, m), 2.80-2.55 (6H, m), 2.22 (2H, quintet), 1.86 (4H, m).

Example 5

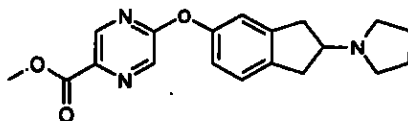
(+)-Enantiomer of 1-(6-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (E5)



The racemic 1-(6-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (125 mg, 0.34 mmol) (may be prepared as described in Example 3) was separated on a 20 mm x 250 mm 10 micron chiralcel OD column eluting with 1-1 heptane – ethanol at a flow rate of 17 ml/min. The fraction containing above enantiomer was evaporated under reduced pressure to obtain the title compound (E5) which had an [α]_D = +8.6° at 28.8°C (MeOH). MS (AP+) *m/e* 364 [M+H]⁺. NMR (CDCl₃) δ 8.28 (1H, m), 8.18 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.94-6.87 (3H, m), 3.85 (2H, t), 3.25-2.88 (5H, m), 2.80-2.55 (6H, m), 2.23 (2H, quintet), 1.87 (4H, m).

Example 6

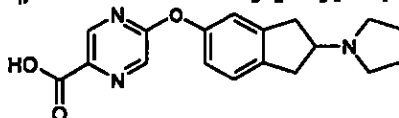
Methyl 5-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-2-pyrazinecarboxylate (E6)



Sodium hydride (12mg, 0.30mmol, 60% in mineral oil) was added to a solution of 2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) (50mg, 0.25mmol) in dimethylformamide (3ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. Methyl 5-chloro-2-pyrazinecarboxylate (66mg, 0.38mmol) was added and the mixture heated at 90°C under argon for 16 hours. The mixture was then cooled to room temperature, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure to afford the title compound (E6); MS (ES+) *m/e* 340 [M+H]⁺.

Example 7

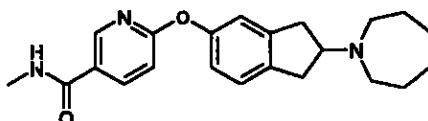
5-[[2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-2-pyrazinecarboxylic acid (E7)



Methyl 5-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-2-pyrazinecarboxylate (may be prepared as described in Example 6) (62mg, 0.18mmol) was dissolved in ethanol (3ml), treated with 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.28ml, 0.55mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was diluted with methanol and applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure to afford the title compound (E7); MS (ES+) *m/e* 326 [M+H]⁺.

Example 8

6-[[2-(Hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy]-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (E8)

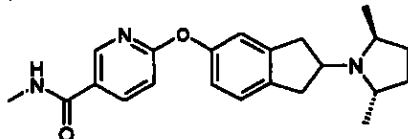


Sodium hydride (44mg, 1.1mmol, 60% in mineral oil) was added to a solution of 2-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 7) (209mg, 0.9mmol) in dimethylformamide (4ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. 6-Chloro-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (187mg, 1.1mmol; may be prepared as described in Description 10 of WO2004056369) was added and the mixture heated at 90°C under argon for 18 hours. The mixture was then cooled to room temperature, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue chromatographed on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (5:95). The resulting compound was purified on the mass directed autoprep to afford the title compound (E8); MS (ES+) *m/e* 366 [M+H]⁺.

33

Example 9

6-([2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (E9)



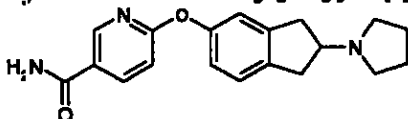
5

Sodium hydride (22mg, 0.55mmol, 60% in mineral oil) was added to a solution of 2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 8) (105mg, 0.45mmol) in dimethylformamide (4ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. 6-Chloro-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (93mg, 0.55mmol; may be prepared as described in Description 10 of WO2004056369) was added and the mixture heated at 90°C under argon for 21 hours. The mixture was then cooled to room temperature, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue purified on the mass directed autoprep to afford the title compound (E9); MS (ES+) *m/e* 366 [M+H]⁺.

15

Example 10

6-([2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinecarboxamide (E10)



20

Sodium hydride (12mg, 0.30mmol, 60% in mineral oil) was added to a solution of 2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) (50mg, 0.25mmol) in dimethylformamide (3ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. 6-Chloro-3-pyridinecarboxamide (may be prepared as described in Description 10) (60mg, 0.38mmol) was added and the mixture heated at 90°C under argon for 72 hours. The mixture was then cooled to room temperature, applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue purified on the mass directed autoprep to afford the title compound (E10); MS (ES+) *m/e* 324 [M+H]⁺.

25

30

Examples 11-14 (E11-E14)

The following examples were prepared from 2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) and the corresponding chloropyridine for the stated heating time using an analogous method to that described in Example 10:

35

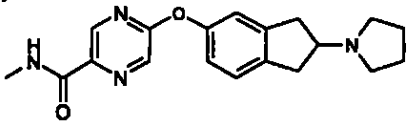
Example	Chloropyridine	Heating time	MS (ES+) <i>m/e</i> [M+H] ⁺
---------	----------------	--------------	--

3A

<i>N</i> -(1-Methylethyl)-6- {[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3- dihydro-1 <i>H</i> -inden-5- yl]oxy}-3- pyridinecarboxamide (E11)	6-Chloro- <i>N</i> -(1-methylethyl)- 3-pyridinecarboxamide (may be prepared as described in Description 11)	72 hours	366
5-(1- Pyrrolidinylcarbonyl)-2- {[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3- dihydro-1 <i>H</i> -inden-5- yl]oxy}pyridine (E12)	2-Chloro-5-(1- pyrrolidinylcarbonyl)pyridine (may be prepared as described in Description 9)	72 hours	378
<i>N</i> -Ethyl-6-{[2-(1- pyrrolidinyl)-2,3- dihydro-1 <i>H</i> -inden-5- yl]oxy}-3- pyridinecarboxamide (E13)	6-Chloro- <i>N</i> -ethyl-3- pyridinecarboxamide (may be prepared as described in Description 12)	18 hours	352
<i>N,N</i> -Dimethyl-6-{[2-(1- pyrrolidinyl)-2,3- dihydro-1 <i>H</i> -inden-5- yl]oxy}-3- pyridinecarboxamide (E14)	6-Chloro- <i>N,N</i> -dimethyl-3- pyridinecarboxamide (may be prepared as described in Description 13)	18 hours	352

Example 15

***N*-Methyl-5-{[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy}-2-pyrazinecarboxamide (E15)**



5

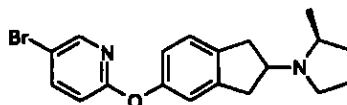
10

15

5-{[2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy}-2-pyrazinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 7) (58mg, 0.18mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with *N,N'*-carbonyldiimidazole (58mg, 0.36mmol) and the resulting mixture heated at 40°C under argon for 2 hours and then stirred at room temperature under argon for 72 hours. Methylamine (2M solution in tetrahydrofuran) (0.36ml, 0.72mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with methanol and applied to an scx ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue purified on the mass directed autoprep to afford the title compound (E15); MS (ES+) *m/e* 339 [M+H]⁺.

Example 16

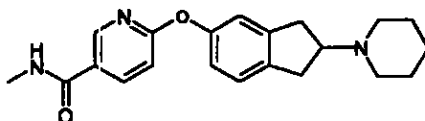
5-Bromo-2-({2-[(2S)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}oxy)pyridine (E16)



This compound was prepared from 2-[(2S)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 19) using an analogous method to that described in Example 2. MS (ES+) m/e 373 & 375 [M+H]⁺.

Example 17

N-methyl-6-({2-(1-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}oxy)-3-pyridine carboxamide (E17)



Sodium hydride (58 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 1.4 mmol) was added to a solution of 2-(1-piperidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (250 mg, 1.2 mmol; may be prepared as described in Description 15) in dimethylformamide (4 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. 6-Chloro-N-methyl-3-pyridinecarboxamide (357 mg, 1.4 mmol; may be prepared as described in Description 10 of WO2004056369) was added and the mixture heated at 90 °C for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and purified on a 10 g SCX ion exchange column and eluted with methanol and then a solution of ammonia in methanol (2M). The basic fractions were combined and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 95-5 dichloromethane – 2M ammonia in methanol solution. Fractions containing the product were combined and evaporated to give the title compound (E17). MS (ES+) m/e 352 [M+H]⁺.

Examples 18-19 (E18-E19)

Examples 18 and 19 (E18 & E19) were prepared using an analogous method to that described in Example 17 from the appropriate starting material as shown in the table below:

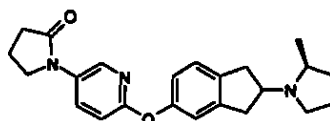
Product	Starting Material	MS Data
N-methyl-6-({2-[(2R)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}oxy)-3-pyridinecarboxamide (E18)	2-[(2R)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 18)	MS (ES+) m/e 352 [M+H] ⁺ .
N-methyl-6-({2-[(2S)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}oxy)-3-pyridinecarboxamide (E19)	2-[(2S)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description	MS (ES+) m/e 352 [M+H] ⁺ .

19)

36

Example 20

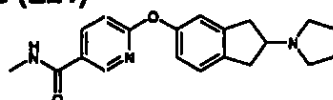
1-[6-({2-[(2*S*)-2-Methyl-1-pyrrolidiny]-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl}oxy)-3-pyridiny]-2-pyrrolidinone (E20)



Example 20 was prepared using an analogous method to that described in Example 3 from 5-bromo-2-({2-[(2*S*)-2-methyl-1-pyrrolidiny]-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl}oxy)pyridine (may be prepared as described in Example 16). MS (ES+) *m/e* 378 [M+H]⁺.

Example 21

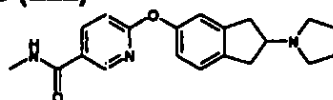
(+)-Enantiomer *N*-methyl-6-([2-(1-pyrrolidiny)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinecarboxamide (E21)



The racemic *N*-methyl-6-([2-(1-pyrrolidiny)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinecarboxamide (may be prepared as described in Example 1) was separated on a 250 mm x 21.2 mm 10 micron particle size chiralcel OD column (pre-packed column purchased from Chiral Technologies) eluting with heptane:ethanol (90-10 v/v ratio; pump mixed) at a flow rate of 17 ml/min. Injection volume was 0.9ml and detection was by U.V absorbance at 254nm. The fraction containing the above enantiomer was evaporated under reduced pressure to obtain the title compound (E21) which had an $[\alpha]_D = +84.4^\circ$ (MeOH) MS (ES+) *m/e* 338 [M+H]⁺.

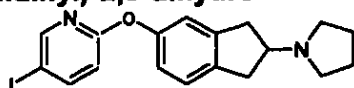
Example 22

(-)-Enantiomer *N*-methyl-6-([2-(1-pyrrolidiny)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinecarboxamide (E22)

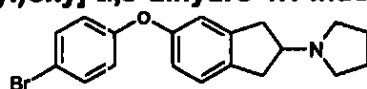


The racemic *N*-methyl-6-([2-(1-pyrrolidiny)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinecarboxamide (may be prepared as described in Example 1) was separated on a 250 mm x 21.2 mm 10 micron particle size chiralcel OD column (pre-packed column purchased from Chiral Technologies) eluting with heptane:ethanol (90-10 v/v ratio; pump mixed) at a flow rate of 17 ml/min. Injection volume was 0.9ml and detection was by U.V absorbance at 254nm. The fraction containing the above enantiomer was evaporated under reduced pressure to obtain the title compound (E22) which had an $[\alpha]_D = -50.0^\circ$ (MeOH) MS (ES+) *m/e* 338 [M+H]⁺.

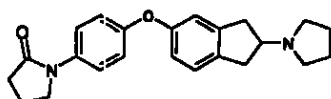
23

Example 23**5-Iodo-2-[[2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy]pyridine**

- A mixture of 2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) (406mg, 2mmol), potassium carbonate (828mg, 6mmol) and 2-chloro-5-iodopyridine (574mg, 2.4mmol) in dry dimethylformamide (5 ml) was heated at 150 °C in an Emrys Optimiser microwave for 7 hours. Potassium carbonate (414mg, 3mmol) was added and heating at 150 °C in an Emrys Optimiser microwave continued for a further 4 hours. The mixture was filtered through Celite and the filtrate evaporated. The residue was purified on a 10g SCX ion exchange cartridge, eluting with methanol then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated and the residue further purified by flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (1:99 - 5:95) to afford the title compound (E23) as a light brown solid (248mg, 31%); NMR (CDCl₃) δ 8.35 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.93 (1H, d) 6.87 (1H, dd), 3.14-2.89 (5H, m), 2.62 (4H, m), 1.88-1.82 (4H, m).

Example 24**1-[5-[(4-Bromophenyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (E24)**

- A mixture of 2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (may be prepared as described in Description 4) (87mg, 0.43mmol), 4-bromophenylboronic acid (86mg, 0.43mmol), copper(II) acetate (116mg, 0.64mmol), triethylamine (300ul, 2.14mmol) and powdered 4A molecular sieve (200mg) was stirred in dichloromethane (3ml) at room temperature for 17 hours. 4-Bromophenylboronic acid (17mg, 0.09mmol) was added and stirring continued for a further 72 hours. Dichloromethane was added and the mixture filtered through Celite and the filtrate evaporated. The residue was purified on a 5g SCX ion exchange cartridge, eluting with methanol then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated and the residue further purified by flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (4:96) to afford the title compound (E24). (45mg, 29%) MS m/e 360, 361 [M+H]⁺.

Example 25**1-(4-[[2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy]phenyl)-2-pyrrolidinone (E25)**

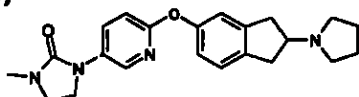
- 1-[5-[(4-Bromophenyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]pyrrolidine (45mg, 0.126mmol; may be prepared as described in Example 24), 2-pyrrolidinone (22mg, 0.252mmol), copper(I) iodide (3mg, 0.013mmol), N,N'-dimethylethylenediamine (1.5mg, 0.013mmol) and potassium carbonate (63mg, 0.452mmol) were suspended in 1,4-dioxan (2ml) and

38
30

heated at 150 °C in an Emrys Optimiser microwave for 24 hours. The mixture was filtered through Celite and the filtrate evaporated. The residue was purified by flash chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (4:96). The product was dissolved in dichloromethane and 1M hydrogen chloride in diethyl ether (1ml) added and the mixture stirred for 5 minutes. The solvent was evaporated and the residue treated with diethyl ether, stirred for 5 minutes and the solvent decanted. The solid was dried *in vacuo* to afford the title compound (E25). (5mg, 11%) MS *m/e* 363 [M+H]⁺.

10 Example 26

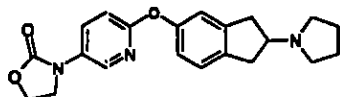
1-Methyl-3-(6-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl)-2-imidazolidinone (E26)



5-Iodo-2-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy)pyridine (100mg, 0.25mmol; may be prepared as described in Example 23), 1-methyl-2-imidazolidinone (50mg, 0.5mmol), copper(I) iodide (5mg, 0.025mmol), N,N'-dimethylethylenediamine (3mg, 0.025mmol) and potassium carbonate (122mg, 0.88mmol) were suspended in 1,4-dioxan (4ml) and heated at 150 °C in an Emrys Optimiser microwave for 5 hours. The mixture was filtered through Celite and the filtrate evaporated. The residue was purified by flash chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (4:96). The product was dissolved in dichloromethane and 1M hydrogen chloride in diethyl ether (1ml) added and the mixture stirred for 5 minutes. The solvent was evaporated and the residue treated with diethyl ether, stirred for 5 minutes and the solvent decanted. The solid was dried *in vacuo* to afford the title compound (E26). (34mg, 36%) MS *m/e* 379 [M+H]⁺.

Example 27

3-(6-([2-(1-Pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy)-3-pyridinyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E27)



5-Iodo-2-([2-(1-pyrrolidinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]oxy)pyridine (100mg, 0.25mmol; may be prepared as described in Example 23), 2-oxazolidone (44mg, 0.5mmol), copper(I) iodide (5mg, 0.025mmol), N,N'-dimethylethylenediamine (3mg, 0.025mmol) and potassium carbonate (122mg, 0.88mmol) were suspended in 1,4-dioxan (4ml) and heated at 150 °C in an Emrys Optimiser microwave for 8 hours. The mixture was filtered through Celite and the filtrate evaporated. The residue was purified twice by flash chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (4:96). The product was dissolved in dichloromethane and 1M hydrogen chloride in diethyl ether (1ml) added and the mixture stirred for 5 minutes. The solvent was evaporated and the residue treated with diethyl ether, stirred for 5 minutes and the

39

solvent decanted. The solid was dried *in vacuo* to afford the title compound (E27). (9mg, 10%) MS m/e 366 [M+H]⁺.

5 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

Biological Data

10 A membrane preparation containing histamine H3 receptors may be prepared in accordance with the following procedures:

(i) Generation of histamine H3 cell line

15 DNA encoding the human histamine H3 gene (Huvar, A. *et al.* (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107) was cloned into a holding vector, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen) and its cDNA was isolated from this vector by restriction digestion of plasmid DNA with the enzymes BamH1 and Not-1 and ligated into the inducible expression vector pGene (InVitrogen) digested with the same enzymes. The GeneSwitch™ system (a system where in transgene expression is switched off in the absence of an inducer and switched on in the presence of an inducer) was performed as described in US Patent nos: 20 5,364,791; 5,874,534; and 5,935,934. Ligated DNA was transformed into competent DH5α E. coli host bacterial cells and plated onto Luria Broth (LB) agar containing Zeocin™ (an antibiotic which allows the selection of cells expressing the sh ble gene which is present on pGene and pSwitch) at 50μg ml⁻¹. Colonies containing the re-ligated 25 plasmid were identified by restriction analysis. DNA for transfection into mammalian cells was prepared from 250ml cultures of the host bacterium containing the pGeneH3 plasmid and isolated using a DNA preparation kit (Qiagen Midi-Prep) as per manufacturers guidelines (Qiagen).

30 CHO K1 cells previously transfected with the pSwitch regulatory plasmid (InVitrogen) were seeded at 2x10⁶ cells per T75 flask in Complete Medium, containing Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) medium supplemented with 10% v/v dialysed foetal bovine serum, L-glutamine, and hygromycin (100μg ml⁻¹), 24 hours prior to use. Plasmid DNA was transfected into the cells using Lipofectamine plus according to the manufacturers guidelines (InVitrogen). 48 hours post transfection cells were placed into 35 complete medium supplemented with 500μg ml⁻¹ Zeocin™.

10-14 days post selection 10nM Mifepristone (InVitrogen), was added to the culture medium to induce the expression of the receptor. 18 hours post induction cells were detached from the flask using ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA; 1:5000; InVitrogen), following several washes with phosphate buffered saline pH 7.4 and 40 resuspended in Sorting Medium containing Minimum Essential Medium (MEM), without phenol red, and supplemented with Earles salts and 3% Foetal Clone II (Hyclone). Approximately 1x 10⁷ cells were examined for receptor expression by staining with a

40

rabbit polyclonal antibody, 4a, raised against the N-terminal domain of the histamine H3 receptor, incubated on ice for 60 minutes, followed by two washes in sorting medium. Receptor bound antibody was detected by incubation of the cells for 60 minutes on ice with a goat anti rabbit antibody, conjugated with Alexa 488 fluorescence marker (Molecular Probes). Following two further washes with Sorting Medium, cells were filtered through a 50µm Filcon™ (BD Biosciences) and then analysed on a FACS Vantage SE Flow Cytometer fitted with an Automatic Cell Deposition Unit. Control cells were non-induced cells treated in a similar manner. Positively stained cells were sorted as single cells into 96-well plates, containing Complete Medium containing 500µg ml⁻¹ Zeocin™ and allowed to expand before reanalysis for receptor expression via antibody and ligand binding studies. One clone, 3H3, was selected for membrane preparation.

(II) Membrane preparation from cultured cells

All steps of the protocol are carried out at 4°C and with pre-cooled reagents. The cell pellet is resuspended in 10 volumes of buffer A2 containing 50mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) (pH 7.40) supplemented with 10e-4M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25µg/ml bacitracin (Sigma B0125), 1mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) and 2x10e-6M pepstain A (Sigma). The cells are then homogenised by 2 x 15 second bursts in a 1 litre glass Waring blender, followed by centrifugation at 500g for 20 minutes. The supernatant is then spun at 48,000g for 30 minutes. The pellet is resuspended in 4 volumes of buffer A2 by vortexing for 5 seconds, followed by homogenisation in a Dounce homogeniser (10-15 strokes). At this point the preparation is aliquoted into polypropylene tubes and stored at -70°C.

(iii) Generation of histamine H1 cell line

The human H1 receptor was cloned using known procedures described in the literature [Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201(2), 894]. Chinese hamster ovary cells stably expressing the human H1 receptor were generated according to known procedures described in the literature [Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071].

Compounds of the invention may be tested for in vitro biological activity in accordance with the following assays:

(II) Histamine H3 functional antagonist assay

For each compound being assayed, in a solid white 384 well plate, is added:-

- (a) 0.5µl of test compound diluted to the required concentration in DMSO (or 0.5µl DMSO as a control);
- (b) 30µl bead/membrane/GDP mix prepared by mixing Wheat Germ Agglutinin Polystyrene LeadSeeker® (WGA PS LS) scintillation proximity assay (SPA) beads with membrane (prepared in accordance with the methodology described above) and diluting in assay buffer (20mM N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) +

41

100mM NaCl + 10mM MgCl₂, pH7.4 NaOH) to give a final volume of 30μl which contains 5μg protein and 0.25mg bead per well, incubating at room temperature for 60 minutes on a roller and, just prior to addition to the plate, adding 10μM final concentration of guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma; diluted in assay buffer);

- 5 (c) 15μl 0.38nM [³⁵S]-GTPγS (Amersham; Radioactivity concentration=37MBq/ml; Specific activity=1160Ci/mmol), histamine (at a concentration that results in the final assay concentration of histamine being EC₈₀).

After 2-6 hours, the plate is centrifuged for 5 min at 1500 rpm and counted on a Viewlux counter using a 613/55 filter for 5 min/plate. Data is analysed using a 4-parameter logistical equation. Basal activity used as minimum i.e. histamine not added to well.

(III) Histamine H1 functional antagonist assay

Compounds are assayed in a black walled clear bottom 384-well plate with cells seeded at 10000 cells/well. Tyrodes buffer is used throughout (NaCl 145 mM, KCl 2.5 mM, 15 HEPES 10mM, glucose 10mM, MgCl₂ 1.2 mM, CaCl₂ 1.5 mM, probenecid 2.5 mM, pH adjusted to 7.40 with NaOH 1.0 M). Each well is treated with 10 μl of a solution of FLUO4AM (10 μM in Tyrodes buffer at pH 7.40) and plates are then incubated for 60 minutes at 37°C. Wells are then washed with Tyrodes buffer using a EMBLA cell washer system, leaving 40μl buffer in each well, and then treated with 10μl of test compound in 20 Tyrodes buffer. Each plate is incubated for 30min to allow equilibration of the test compound with the receptor. Each well is then treated with 10μl of histamine solution in Tyrodes buffer.

Functional antagonism is indicated by a suppression of histamine induced increase in fluorescence, as measured by the FLIPR system (Molecular Devices). By means of 25 concentration effect curves, functional potencies are determined using standard pharmacological mathematical analysis.

Results

Hydrochloride salts of the compounds of Examples E1, E3-E5, E8-E15, E17-E22 and 30 E25-E27 were tested in the histamine H3 functional antagonist assay. The results are expressed as functional pK_i (fpK_i) values. A functional pK_i is the negative logarithm of the antagonist equilibrium dissociation constant as determined in the H3 functional antagonist assay using membrane prepared from cultured H3 cells. The results given are averages of a number of experiments. The salts exhibited antagonism > 7.5 fpK_i. 35 More particularly, the hydrochloride salts of the compounds of Examples 3, 4, 12, 20 and 22 exhibited antagonism > 9.0 fpK_i.

Hydrochloride salts of the compounds of Examples E1, E3-E5, E8-E15, E17-E22 and E25-E27 were tested in the histamine H1 functional antagonist assay. The results are 40 expressed as functional pK_i (fpK_i) values and are averages of a number of experiments. The functional pK_i may be derived from the negative logarithm of the pIC₅₀ (concentration producing 50% inhibition) in the H1 functional antagonist assay according

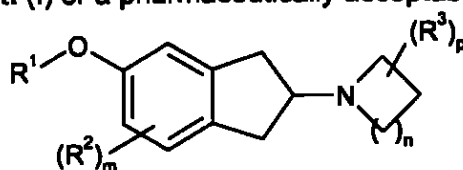
to the Cheng-Prusoff equation (Cheng, Y.C. and Prusoff, W. H., 1973, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108.). All compounds tested exhibited antagonism < 6.0 pK_i.

A2

43

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

R¹ represents -C₃₋₈ alkyl, -X-C₃₋₈ cycloalkyl, -X-aryl, -X-heterocyclyl, -X-heteroaryl, -X-C₃₋₈ cycloalkyl-Y-C₃₋₈ cycloalkyl, -X-C₃₋₈ cycloalkyl-Y-aryl, -X-C₃₋₈ cycloalkyl-Y-heteroaryl, -X-C₃₋₈ cycloalkyl-Y-heterocyclyl, -X-aryl-Y-C₃₋₈ cycloalkyl, -X-aryl-Y-aryl, -X-aryl-Y-

heteroaryl, -X-aryl-Y-heterocyclyl, -X-heteroaryl-Y-C₃₋₈ cycloalkyl, -X-heteroaryl-Y-aryl, -X-heteroaryl-Y-heteroaryl, -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl, -X-heterocyclyl-Y-C₃₋₈ cycloalkyl, -X-heterocyclyl-Y-aryl, -X-heterocyclyl-Y-heteroaryl, -X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl;

X represents a bond or C₁₋₆ alkyl;

Y represents a bond, C₁₋₆ alkyl, CO, CONH, COC₂₋₆ alkenyl, O, SO₂ or NHCOC₁₋₆ alkyl;

R² represents halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, amino or;

m represents an integer from 0 to 2;

n represents an integer from 1 to 4;

R³ represents hydrogen, fluorine or -C₁₋₃ alkyl;

p represents an integer from 0 to 2;

wherein said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R¹ may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, haloC₁₋₆ alkyl, haloC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, arylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkanoyl, C₁₋₆

alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyloxy, C₁₋₆ alkylsulfonylC₁₋₆ alkyl, sulfonyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonylC₁₋₆ alkyl, aryloxy, C₁₋₆ alkylsulfonamido, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkylamido, -R⁴, -CO₂R⁴, -COR⁴, C₁₋₆ alkylsulfonamidoC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamidoC₁₋₆ alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamidoC₁₋₆ alkyl, arylcarboxamidoC₁₋₆ alkyl, aroyl, aroylC₁₋₆ alkyl, arylC₁₋₆

alkanoyl, or a group -NR⁵R⁶, -C₁₋₆ alkyl-NR⁵R⁶, -C₃₋₈ cycloalkyl-NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -OCONR⁵R⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁴CONR⁵R⁶ or -SO₂NR⁵R⁶

(wherein R⁴, R⁵ and R⁶ independently represent hydrogen, C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₈ cycloalkyl, -C₁₋₆ alkyl-C₃₋₈ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or -NR⁵R⁶ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group, wherein said R⁴, R⁵ and R⁶ groups may be optionally

substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, amino, =O or haloC₁₋₆ alkyl) provided that where R¹ represents

-C₃₋₈ alkyl, R¹ is not substituted by hydroxy, C₁₋₆ alkoxycarbonyl or -CO₂R⁴; or solvates thereof.

44

2. A compound according to claim 1, wherein R¹ represents -X-aryl, -X-aryl-Y-heterocyclyl, -X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl, -X-heteroaryl or -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl.
- 5
3. A compound according to claim 2, wherein R¹ represents:
-X-heteroaryl optionally substituted by a -CONR⁶R⁷ group, a -CO₂R⁴ group or a halogen atom; or
-X-heteroaryl-Y-heterocyclyl optionally substituted on the heterocyclic group by
10 an oxo group and/or an -R⁴ group.
4. A compound according to any preceding claim, wherein X represents a bond.
5. A compound according to any preceding claim, wherein Y represents a bond or
15 CO.
6. A compound according to any preceding claim, wherein m represents 0.
7. A compound according to any preceding claim, wherein n represents 2.
- 20
8. A compound according to any preceding claim wherein p represents 0.
9. A compound according to claim 1 which is a compound of formula E1-27 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 25
10. A pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
- 30
11. A compound as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in therapy.
12. A compound as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof for use in the treatment of neurological
35 diseases.
13. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the manufacture of a
40 medicament for the treatment of neurological diseases.

14. A method of treatment of neurological diseases which comprises administering to a host in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 5 15. A pharmaceutical composition for use in the treatment of neurological diseases which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

25

46

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/82 C07D213/64 C07D213/74 C07D213/80 C07D241/24
C07D233/32 C07D263/20

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)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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.
X	WO 2004/080968 A (ELI LILLY AND COMPANY; PEDREGAL-TERCERO, CONCEPCION; SIEGEL, MILES, GO) 23 September 2004 (2004-09-23) Formula Ic, page 4, lines 3-15; examples 141,142 page 11, lines 1,2 -----	1-4,6-15
X	GB 1 142 724 A (CHEMISCHE WERKE ALBERT) 12 February 1969 (1969-02-12) page 1, lines 57-80; claims 14-16; examples 9,11,12 -----	1,6,8, 10,11
X	WO 95/04713 A (THE UPJOHN COMPANY; HAADSMA-SVENSSON, SUSANNE, R; ANDERSSON, BENGT, R;) 16 February 1995 (1995-02-16) Formula I, page 3, lines 4,5; claim 10; example 6 ----- -/-	1,6-8, 10-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2006

Date of mailing of the international search report

25/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Rudolf, M

47

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUSANNE R. HAADSMA-SVENSSON, KERRY A. CLEEK, DAC M. DINH, J. NEIL DUNCAN, CHRISTOPHER L. HABER, RITA M. HUFF ET AL.: "Dopamine D3 Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5,6-Dimethoxy-N-alkyl- and N-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans" J. MED. CHEM., vol. 44, 2001, pages 4716-4732, XP002376684 Table 2m, compounds 12a, 12b	1, 7, 8, 10-15
A	US 3 943 149 A (HAUCK ET AL) 9 March 1976 (1976-03-09) example 30	1-15
A	WO 87/02035 A (MAGGIONI-WINTHROP S.P.A) 9 April 1987 (1987-04-09) Formula I, page 7, lines 6-8	1-15

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 is 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.
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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/013070

49

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080968	A	23-09-2004	AU 2004220112 A1 BR PI0407616 A CA 2518194 A1 EP 1613597 A1	23-09-2004 14-02-2006 23-09-2004 11-01-2006
GB 1142724	A	12-02-1969	AT 266107 B CH 514587 A CH 511844 A DE 1545673 A1	11-11-1968 31-10-1971 31-08-1971 28-08-1969
WO 9504713	A	16-02-1995	AT 187436 T AU 7513494 A DE 69422044 D1 DE 69422044 T2 DK 712387 T3 EP 0712387 A1 ES 2139750 T3 GR 3032508 T3 JP 9501429 T JP 3342491 B2 LV 12630 B US 5708018 A	15-12-1999 28-02-1995 13-01-2000 31-05-2000 29-05-2000 22-05-1996 16-02-2000 31-05-2000 10-02-1997 11-11-2002 20-08-2001 13-01-1998
US 3943149	A	09-03-1976	NONE	
WO 8702035	A	09-04-1987	AU 6548286 A DK 281187 A GR 862492 A1 JP 1503777 T	24-04-1987 02-06-1987 03-02-1987 21-12-1989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/82 C07D213/64 C07D213/74 C07D213/80 C07D241/24
C07D233/32 C07D263/20

50
60

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)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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.
X	WO 2004/080968 A (ELI LILLY AND COMPANY; PEDREGAL-TERCERO, CONCEPCION; SIEGEL, MILES, GO) 23 September 2004 (2004-09-23) Formula Ic, page 4, lines 3-15; examples 141,142 page 11, lines 1,2	1-4,6-15
X	GB 1 142 724 A (CHEMISCHE WERKE ALBERT) 12 February 1969 (1969-02-12) page 1, lines 57-80; claims 14-16; examples 9,11,12	1,6,8, 10,11
X	WO 95/04713 A (THE UPJOHN COMPANY; HAADSMA-SVENSSON, SUSANNE, R; ANDERSSON, BENGT, R;) 16 February 1995 (1995-02-16) Formula I, page 3, lines 4,5; claim 10; example 6	1,6-8, 10-15
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation 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

11 April 2006

Date of mailing of the international search report

25/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/	SUSANNE R. HAADSMA-SVENSSON, KERRY A. CLEEK, DAC M. DINH, J. NEIL DUNCAN, CHRISTOPHER L. HABER, RITA M. HUFF ET AL.: "Dopamine D3 Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5,6-Dimethoxy-N-alkyl- and N-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans" J. MED. CHEM., vol. 44, 2001, pages 4716-4732, XP002376684 Table 2m, compounds 12a, 12b	1,7,8, 10-15 61
A/	US 3 943 149 A (HAUCK ET AL) 9 March 1976 (1976-03-09) example 30	1-15
A/	WO 87/02035 A (MAGGIONI-WINTHROP S.P.A) 9 April 1987 (1987-04-09) Formula I, page 7, lines 6-8	1-15

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 is 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.
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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080968	A	23-09-2004	AU 2004220112 A1 BR PI0407616 A CA 2518194 A1 EP 1613597 A1	23-09-2004 14-02-2006 23-09-2004 11-01-2006
GB 1142724	A	12-02-1969	AT 266107 B CH 514587 A CH 511844 A DE 1545673 A1	11-11-1968 31-10-1971 31-08-1971 28-08-1969
WO 9504713	A	16-02-1995	AT 187436 T AU 7513494 A DE 69422044 D1 DE 69422044 T2 DK 712387 T3 EP 0712387 A1 ES 2139750 T3 GR 3032508 T3 JP 9501429 T JP 3342491 B2 LV 12630 B US 5708018 A	15-12-1999 28-02-1995 13-01-2000 31-05-2000 29-05-2000 22-05-1996 16-02-2000 31-05-2000 10-02-1997 11-11-2002 20-08-2001 13-01-1998
US 3943149	A	09-03-1976	NONE	
WO 8702035	A	09-04-1987	AU 6548286 A DK 281187 A GR 862492 A1 JP 1503777 T	24-04-1987 02-06-1987 03-02-1987 21-12-1989

59

DERIVADOS DE INDENILO Y USO DE LOS MISMOS PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

La presente invención se relaciona con derivados de indenilo
5 novedosos que tienen actividad farmacológica, con procedimientos para su
preparación, con composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento
de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

La WO2004/080938 (Eli Lilly and Company), describe una serie
de derivados de nicotinamida sustituidos en la posición 6. Se afirma que los
10 compuestos son antagonistas del receptor opioide y reclaman ser útiles en el
tratamiento de la obesidad. La WO01/03680 (Isis Innovation Ltd), describe
una serie de compuestos discutidos por ser útiles para inhibir la amiloidosis
asociada con IAPP. La WO2004/052370 (7TM Pharma A/S), describe una
serie de compuestos de quinilona que afirman ser útiles en el tratamiento de
15 trastornos, incluyendo la obesidad. La WO02/098363 (Agouron
Pharmaceuticals, Inc.), describe una serie de compuestos capaces de inhibir
el efecto de la hormona que libera la gonadotropina. La GB2292558 describe
una serie de compuestos capaces de inhibir la unión del fibrinógeno a la
membrana de las plaquetas. La EP1188747 describe compuestos de
20 fenoxipropilamina que son agonistas del receptor de 5-HT_{1A} y afirman ser de
utilidad como antidepresivos. La WO2004/034963, WO03/092606,
WO03/024456, WO01/66114 y la EP0742207 (Eisai Co. Ltd.), describen una
serie de inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de varias

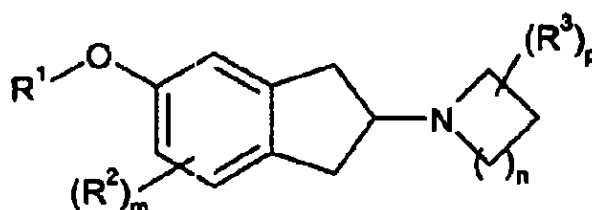
enfermedades que incluyen la enfermedad de Alzheimer, demencia, migraña y lesiones causadas por compuestos de organofósforo. La WO05/00131 (Cambridge Neuroscience Incorporated), describe una serie de derivados de piperidina y su uso en el tratamiento de trastornos del CNS. La US4745110 (Rorer Pharmaceutical Corporation), la US4647559 (William H. Rorer, Inc.) y la WO8404247 (Rorer International (Overseas) Inc.), describen una serie de aminoalquilen éteres y tioésteres bicíclicos bencenoides y el uso de estos compuestos en el tratamiento de hipersensibilidad gastrointestinal y trastornos ulcerogástricos. La US39343149 y la US3906032 (E. R. Squibb & Sons, Inc.), describen una serie de compuestos para utilizarse como agentes hipocolesterolémicos y agentes antiinflamatorios.

El receptor H3 de la histamina se expresa de manera predominante en el sistema nervioso central (CNS) de los mamíferos, con una expresión mínima en los tejidos periféricos, excepto en algunos nervios simpáticos (Leurs et al., (1993), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). La activación de los receptores de H3 por los agonistas selectivos o la histamina resulta en la inhibición de la liberación del neurotransmisor de una variedad de diferentes poblaciones nerviosas, incluyendo las neuronas histaminérgicas y colinérgicas (Schlicker et al., (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128-137). Además, los estudios in vitro e in vivo han mostrado que los antagonistas de H3 pueden facilitar la liberación del neurotransmisor en las áreas del cerebro tales como la corteza cerebral y el hipocampo, relevantes para la cognición (Onodera et al., (1998), En: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and

Timmerman, pp255-267, Elsevier Science B.V.). Además, varios reportes en la literatura han demostrado las propiedades que mejoran la cognición de los antagonistas de H3 (por ejemplo, tioperamida, clobenpropit, ciproxifan y GT-2331) en modelos roedores que incluyen la tarea de cinco elecciones, reconocimiento de objetos, elevación más laberinto, adquisición de nuevas tareas y abstinencia pasiva (Giovanni et al., (1999), Behav. Brain Res. 104, 147-155). Estos datos sugieren que los antagonistas de H3 novedosos y/o los agonistas inversos, tales como la serie actual, pueden ser útiles para el tratamiento de las disminuciones cognoscitivas en las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer y los trastornos neurodegenerativos.

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



(I)

20

en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{3-8} , -X-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-arilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-heteroarilo, -X-cicloalquil

de C₃₋₈-Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo de C₃₋₈, -X-aril-Y-arilo, -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo de C₃₋₈, -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-cicloalquilo de C₃₋₈, -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo, -X-heterociclil-Y-heterociclilo;

X representa un enlace o alquilo de C₁₋₆;

Y representa un enlace, alquilo de C₁₋₆, CO, CONH, COalquenilo de C₂₋₆, O, SO₂ o NHCOalquilo de C₁₋₆;

R² representa halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, ciano, amino o;

m representa un entero de 0 a 2;

n representa un entero de 1 a 4;

R³ representa hidrógeno, flúor o -alquilo de C₁₋₃;

p representa un entero de 0 a 2;

en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R¹ pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, =O, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, arilalcoxi de C₁₋₆, alquiltio de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, cicloalquil de C₃₋₇alcoxi de C₁₋₆, alcanoilo de C₁₋₆, alcoxicarbonilo de C₁₋₆, alquilsulfonilo de C₁₋₆, alquilsulfinilo de C₁₋₆, alquilsulfoniloxi de C₁₋₆, alquilsulfonil de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, arilsulfonilalquilo de C₁₋₆, ariloxi,

alquilsulfonamido de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, alquilamido de C₁₋₆, -R⁴, -CO₂R⁴, -COR⁴, alquilsulfonamido de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, alquilamido de C₁₋₆alquilo de C₁₋₆, arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamidoalquilo de C₁₋₆, arilcarboxamidoalquilo de C₁₋₆, aroilo, aroilalquilo de C₁₋₆, arilalcanoilo de C₁₋₆, o un grupo -NR⁵R⁶, -alquil de C₁₋₆-NR⁵R⁶, -cicloalquil de C₃₋₈-NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -OCONR⁵R⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁴CONR⁵R⁶ o -SO₂NR⁵R⁶ (en donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan de manera independiente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₈, -alquil de C₁₋₆-cicloalquilo de C₃₋₈, arilo, heterociclilo o heteroarilo o -NR⁵R⁶ puede representar un nitrógeno que contiene un grupo heterociclilo, en donde los grupos R⁴, R⁵ y R⁶ pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, ciano, amino, =O o haloalquilo de C₁₋₆), con la condición de que en donde R¹ representa -alquilo de C₃₋₈, R¹ no está sustituido con hidroxilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₆ o -CO₂R⁴; o solvatos de los mismos.

En un aspecto, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R¹ pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, =O, sulfonilo, -R⁴, -CO₂R⁴, -COR⁴, o un grupo -NR⁵R⁶, -alquil de C₁₋₆-NR⁵R⁶, -cicloalquil de C₃₋₈-NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -OCONR⁵R⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁴CONR⁵R⁶ o -SO₂NR⁵R⁶, -alquil de C₁₋₆-SONHR⁷, -OSO₂R⁷,

-alquil de C_{1-6} -CONHR⁷, -alquil de C_{1-6} -SO₂R⁷, -SO₂R⁷, -OR⁸, -O-alquilo de C_{1-6} -R⁹, -CO-alquil de C_{1-6} R⁹, -alquil de C_{1-6} -COR⁹, -SOR¹⁰, -alquil de C_{1-6} -OR¹⁰, -S-R¹⁰ (en donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan de manera independiente hidrógeno, -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , -alquil de C_{1-6} -cicloalquilo de C_{3-8} , arilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde R⁷ representa -alquilo de C_{1-6} o arilo, en donde R⁸ representa -alquilo de C_{1-6} , -alquil de C_{1-6} -cicloalquilo de C_{3-8} o arilo, en donde R⁹ representa arilo y en donde R¹⁰ representa -alquilo de C_{1-6} , y en donde -NR⁵R⁶ puede representar un nitrógeno que contiene un grupo heterociclilo, y en donde los grupos R⁴, R⁵ y R⁶ pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , ciano, amino, =O o haloalquilo de C_{1-6}), con la condición de que en donde R¹ representa -alquilo de C_{3-6} , R¹ no está sustituido con hidroxilo o -CO₂R⁴.

En otro aspecto, R¹ representa -X-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-arilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-heteroarilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-aril-Y-arilo, -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo o -X-heterociclil-Y-heterociclilo.

En un aspecto adicional en el cual R^1 representa -X-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo o X-heteroaril-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , en donde X representa alquilo de C_{1-6} y Y representa un enlace, el grupo heteroarilo es diferente de un grupo quinolinilo.

- 5 En todavía otro aspecto en el cual R^1 representa -X-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo o X-heteroaril-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , en donde X representa un enlace y Y representa CONH o SO_2 , el grupo heteroarilo es diferente de un grupo furanilo. En un aspecto adicional en el cual R^1 representa -X-heterociclil-Y-
- 10 arilo o X-heterociclil-Y-heteroarilo, en donde el grupo heterociclilo es un grupo piperidinilo, pipericinilo o dihidro-2H-piridin-1-ilo, el grupo X es diferente de un grupo alquilo de C_3 sustituido opcionalmente.

- En otro aspecto en el cual R^1 representa -X-heteroarilo o -X-heteroaril-Y-arilo, en donde X representa alquilo de C_{1-6} y Y representa un
- 15 enlace o alquilo de C_{1-6} , el grupo heteroarilo es diferente de un grupo tetrazolilo.

En un aspecto en el cual R^1 representa -X-cicloalquilo de C_{3-8} o -X-arilo, en donde X representa alquilo de C_{1-6} , el grupo X no está sustituido con un grupo alcóxicarbonilo de C_{1-6} , $-CO_2R^4$ o tetrazolilo.

- 20 En un aspecto adicional en el cual R^1 representa -X-arilo o -X-heterociclilo, el grupo X-arilo es diferente de bencilo y el grupo X-heterociclilo es diferente de N-ftalimidoalquilo.

En un aspecto, R^1 representa:

-X-heteroarilo (por ejemplo, -piridinilo) sustituido opcionalmente con un grupo $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ (por ejemplo, $-\text{CONHMe}$) o un átomo de halógeno (por ejemplo, Br); o

-X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo, piridinil-pirrolidinilo)
5 sustituido opcionalmente con un grupo oxo.

En un aspecto más particular, R^1 representa -X-heteroarilo (por ejemplo, -piridinilo) sustituido opcionalmente con un grupo $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ (por ejemplo, $-\text{CONHMe}$).

El término "alquilo de C_{x-y} " como se utiliza en la presente, como
10 un grupo o una parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado saturado, que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de C_{1-6} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y lo similar.

15 El término "alquenilo de C_{x-y} " como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo de C_{2-6} incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo y lo similar.

20 El término "alcoxi de C_{x-y} " como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-\text{O}$ -alquilo de C_{x-y} , en donde el alquilo de C_{x-y} es como se define en la presente. Los ejemplos de grupos alcoxi de C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y lo similar.

El término "cicloalquilo de C_{x-y} " como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de x a y átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo de C_{3-8} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y lo similar.

5 El término "halógeno" como se utiliza en la presente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo de C_{x-y} " como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo de C_{x-y} como se define en la presente, en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un halógeno. Los
10 ejemplos de los grupos haloalquilo de C_{1-6} incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y lo similar.

El término "haloalcoxi de C_{x-y} " como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi de C_{x-y} como se define en la presente, en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un halógeno. Los
15 ejemplos de los grupos haloalcoxi de C_{1-6} incluyen difluorometoxi o trifluorometoxi y lo similar.

El término "arilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico de C_{6-12} , en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales grupos incluyen fenilo, naftilo o
20 tetrahidronaftalenilo y lo similar.

El término "ariloxi" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -O-arilo, en donde el arilo es como se define en la presente. Los ejemplos de tales grupos incluyen fenoxi y lo similar.

El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aromático bicíclico fusionado de 8-10 miembros, los anillos monocíclicos o bicíclicos contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales anillos monocíclicos aromáticos incluyen tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridacínilo, piracínilo, piridilo, triacínilo, tetracínilo y lo similar. Los ejemplos de tales anillos aromáticos fusionados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, cinolinilo, ftalacínilo, naftiridinilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, indolicínilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y lo similar. En un aspecto, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 6 miembros.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico fusionado de 8-12 miembros, los cuales pueden estar saturados o parcialmente no saturados y los anillos monocíclicos o bicíclicos contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de tales anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, azetidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, piperidinilo, piperacínilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidínilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, dioxanilo, oxatiolanilo, oxatianilo, dítianilo,

dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, diazepanilo, azepanilo y lo similar. Los ejemplos de tales anillos bicíclicos incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzopiranilo, quinuclidinilo,

5 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, tetrahidroisoquinolinilo y lo similar.

En una modalidad, R^1 representa:

-X-arilo (por ejemplo, fenilo);

-X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidinilo);

10 -X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo, piperidinil-CO-morfolinilo);

-X-heteroarilo (por ejemplo, piridinilo o piracinilo); o

-X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo, piridinil-pirrolidinilo, piridinil-CO-pirrolidinilo, piridinil-imidazolidinilo o piridinil-oxazolidinilo).

En un aspecto, los grupos arilo, heteroarilo o heterocíclico de R^1 puede estar sustituidos opcionalmente con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, ciano, oxo, nitro, $-R^4$, $-OR^4$, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$ y $-SO_2R^7$, en donde R^4 , R^5 y R^6 representan de manera independiente H o -alquilo de C_{1-6} , y en donde R^7 representa -alquilo de C_{1-6} .

En un aspecto más particular, los grupos arilo, heteroarilo o heterocíclico de R^1 pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes,

y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, ciano, oxo, $-R^4$, $-OR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$ y $-NR^5COR^6$, en donde R^4 , R^5 y R^6 representan de manera independiente H o -alquilo de C_{1-6} .

En una modalidad más particular, R^1 representa:

5 $-X$ -arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno (por ejemplo, Br);

$-X$ -aril-Y-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidinilo) sustituido opcionalmente con un grupo oxo;

10 $-X$ -heteroarilo (por ejemplo, -piridinilo o -piracinilo) sustituido opcionalmente con un grupo $-CONR^6R^7$ (por ejemplo, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CON(Me)_2$, $-CONH(1\text{-metiletilo})$), un grupo $-CO_2R^4$ (por ejemplo, $-CO_2H$ o $-CO_2Me$), y/o un átomo de halógeno (por ejemplo, Br o I); o

15 $-X$ -heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo, piridinil-pirrolidinilo, piridinil-CO-pirrolidinilo, piridinil-imidazolidinilo o piridinil-oxazolidinilo) sustituido opcionalmente con un grupo oxo y/o un grupo $-R^4$ (por ejemplo, metilo).

Más particularmente, R^1 representa:

$-X$ -arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno (por ejemplo, Br);

20 $-X$ -aril-Y-heterociclilo (por ejemplo, fenil-N-pirrolidinilo) sustituido opcionalmente en el grupo pirrolidinilo con un grupo oxo (por ejemplo, fenil-N-pirrolidin-2-ona);

-X-heteroarilo (por ejemplo, 2-piridinilo o 2-piracinilo) sustituido opcionalmente con un grupo $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ (por ejemplo, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONHEt}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{CONH}(1\text{-metiletilo})$), un grupo $-\text{CO}_2\text{R}^4$ (por ejemplo, $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{Me}$) o un átomo de halógeno (por ejemplo, Br o I); o

5 -X-heteorarl-Y-heterociclilo (por ejemplo, 2-piridinil-N-pirrolidinilo, 2-piridinil-CO-N-pirrolidinilo, 2-piridinil-N-imidazolidinilo o 2-piridinil-N-oxazolidinilo) sustituido opcionalmente en el grupo heterocíclico con un grupo oxo (por ejemplo, 2-piridinil-N-pirrolidin-2-ona, 2-piridinil-N-imidazolidin-2-ona o 2-piridinil-N-oxazolidin-2-ona) y/o un grupo $-\text{R}^4$ (por ejemplo, metilo).

10 Aún más particularmente, R^1 representa:

-X-heteroarilo (por ejemplo, 2-piridinilo o 2-piracinilo) sustituido opcionalmente con un grupo $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ (por ejemplo, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONHEt}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{CONH}(1\text{-metiletilo})$), un grupo $-\text{CO}_2\text{R}^4$ (por ejemplo, $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{Me}$) o un átomo de halógeno (por ejemplo, Br o I); o

15 -X-heteorarl-Y-heterociclilo (por ejemplo, 2-piridinil-N-pirrolidinilo, 2-piridinil-CO-N-pirrolidinilo, 2-piridinil-N-imidazolidinilo o 2-piridinil-N-oxazolidinilo) sustituido opcionalmente en el grupo heterocíclico con un grupo oxo (por ejemplo, 2-piridinil-N-pirrolidin-2-ona, 2-piridinil-N-imidazolidin-2-ona o 2-piridinil-N-oxazolidin-2-ona) y/o un grupo $-\text{R}^4$ (por ejemplo, metilo).

20 Más particularmente, R^1 representa:

N-metil-piridin-2-il-5-carboxamida;

5-(1-pirrolidin-2-on)piridin-2-ilo;

5-(3-metil-1-imidazolidin-2-on)piridin-2-ilo;

5-(1-oxazolidin-2-on)piridin-2-ilo; o

5-(1-pirrolidinilcarbonil)piridin-2-ilo.

Más particularmente, R^1 representa 5-(1-pirrolidin-2-on)piridin-2-ilo.

5 En una modalidad en la cual R^1 representa -X-arilo o -X-heteroarilo, en donde los grupos arilo y heteroarilo son anillos de seis miembros que están sustituidos con un sustituyente, el sustituyente está en la posición para con relación a la unión a X.

 En otra modalidad en la cual R^1 representa -X-aril-Y-heterociclilo
10 o -X-heteroaril-Y-heterociclilo, en donde los grupos arilo y heteroarilo son anillos de seis miembros, el enlace a Y está para al enlace a X.

 En una modalidad adicional en la cual R^1 representa -X-aril-Y-heterociclilo o -X-heteroaril-Y-heterociclilo, en donde el grupo heterocíclico contiene nitrógeno, el átomo en el grupo heterocíclico que se une a Y es
15 nitrógeno.

 En otra modalidad, X representa un enlace.

 En una modalidad adicional, Y representa un enlace o CO. Más particularmente, Y representa un enlace.

 En aún otra modalidad, m representa 0 ó 1. En una modalidad
20 más particular, m representa 0.

 En ciertas modalidades en las cuales R^2 está presente, R^2 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano.

En una modalidad, n representa un entero de 2 a 4. Más particularmente, n representa 2.

En una modalidad adicional, p representa un entero de 0 a 2. Más particularmente, p representa 0 ó 1, y más particularmente, p representa 0.

En una modalidad, R^3 representa -alquilo de C_{1-3} , particularmente metilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros, en los cuales la posición 2 del anillo de indenilo es un centro quiral. En una modalidad, los compuestos de la invención incluyen un enantiómero sencillo, por ejemplo, el enantiómero (-).

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 representa -X-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, X-arilo, -X-aril-Y-heterociclilo o -X-heterociclil-Y-heterociclilo;

X representa un enlace;

Y representa un enlace o CO;

R^2 representa halógeno o ciano;

m representa 0 ó 1;

n representa 2;

p representa 0;

en donde los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^1 pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por

ejemplo, 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, ciano, oxo, $-R^4$, $-OR^4$, $-CONR^5R^6$ y $-NR^5COR^6$, en donde R^4 , R^5 y R^6 representan de manera independiente -alquilo de C_{1-6} ; o solvatos de los mismos.

5 En un aspecto más particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 representa -X-heteroarilo o -X-heteroaril-Y-heterociclilo;

X representa un enlace;

10 Y representa un enlace;

R^2 representa halógeno o ciano;

m representa 0 ó 1;

n representa 2;

p representa 0;

15 en donde los grupos heteroarilo y heterociclilo de R^1 pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, ciano, oxo, $-R^4$, $-OR^4$, $-CONR^5R^6$ y $-NR^5COR^6$, en donde R^4 , R^5 y R^6 representan de manera independiente
20 -alquilo de C_{1-6} ;

o solvatos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de los ejemplos E1-E27 como se muestra a continuación, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más particularmente, los compuestos de la invención incluyen:

5 1-(6-{[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-pirrolidinona, particularmente el enantiómero (-);

 5-(1-Pirrolidinilcarbonil)-2-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}piridina;

 1-[6-({2-[(2S)-2-Metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinona;

 N-metil-6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridincarboxamida, particularmente el enantiómero (-);

 1-Metil-3-(6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-imidazolidinona; y

15 3-(6-{[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-1,3-oxazolidin-2-ona; o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

 Más particularmente, los compuestos de la invención incluyen la 1-(6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-pirrolidinona, 20 particularmente el enantiómero (-), o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Debido a su uso potencial en la medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son, de manera preferida, farmacéuticamente aceptables.

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, naftalensulfónico tal como 2-naftalensulfónico o hexanoico), opcionalmente en un solvente adecuado tal como un solvente orgánico, para proporcionar la sal, que es usualmente aislada, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o es, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, metansulfonato, etansulfonato, naftalensulfonato (por ejemplo, 2-naftalensulfonato) o hexanoato.

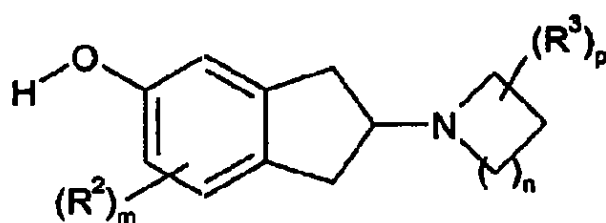
La invención incluye dentro de su alcance, todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los hidratos y solvatos. Los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Deberá entenderse que la invención abarca todos los

isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y las mezclas de los mismos, incluyendo los racematos. Los tautómeros también forman un aspecto de la invención.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento el cual comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto

10



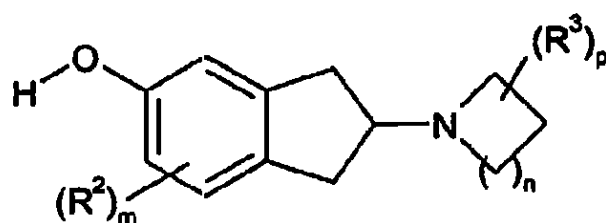
(II)

en donde R^2 , R^3 , m , n y p son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula R^1-L^1 , en donde R^1 es como se definió anteriormente para R^1 o un grupo convertible del mismo y L^1 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o un grupo hidroxilo;

15

(b) hacer reaccionar un compuesto

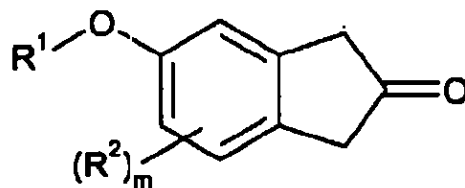
20



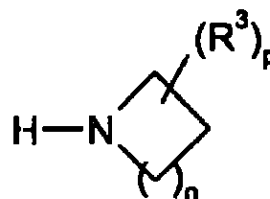
(II)

en donde R^2 , R^3 , m , n y p son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula R^1-X^1 , en donde R^1 es como se definió anteriormente para R^1 o un grupo convertible del mismo, y X^1 representa un grupo de ácido borónico;

- 5 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



10 (III)



15 (IV)

en donde R^1 , R^2 y m son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV), en donde R^3 , n y p son como se definió anteriormente; o

- (d) desproteger un compuesto de fórmula (I) que está
20 protegido;

- (e) la interconversión de un compuesto de fórmula (I) al otro;

y

(f) la separación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula (I) para producir un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado sp^3 , por ejemplo, R^1-L^1 es un haluro de alquilo, el procedimiento (a) típicamente comprende el uso de una base adecuada, tal como carbonato de potasio en un solvente apropiado tal como 2-butanona opcionalmente en la presencia de un catalizador tal como yoduro de potasio a una temperatura apropiada tal como reflujo.

Cuando L^1 es un grupo hidroxilo unido a un carbono hibridado sp^3 , por ejemplo, R^1-L^1 es un alcohol, el procedimiento (a) comprende típicamente el uso de una fosfina tal como trifenilfosfina en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, seguido por la adición de un azodicarboxilato tal como dietilazodicarboxilato a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.

Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado sp^2 , por ejemplo, R^1-L^1 es un haluro de arilo o haluro de heteroarilo, el procedimiento (a) típicamente comprende el uso de una sal de cobre (I), tal como yoduro de cobre (I), en la presencia de una base tal como yoduro de sodio, en un solvente apropiado, tal como piridina, a una temperatura apropiada, tal como reflujo.

Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado sp^2 , por ejemplo, R^1-L^1 es un haluro de heteroarilo tal como una 2-cloropiridina

o 2-cloropiracina, el procedimiento (a) comprende típicamente el uso de una base adecuada, tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio en un solvente apropiado, tal como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura apropiada, tal como entre 80-90°C o 150°C. De manera alterna,
5 también puede emplearse ter-butóxido de potasio en ter-butanol a una temperatura apropiada.

Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado sp^2 , por ejemplo, R^1-L^1 es un haluro de arilo tal como 3,4-difluoro-benzonitrilo, el procedimiento (a) comprende típicamente el uso de una base adecuada,
10 carbonato de potasio, en un solvente adecuado, tal como sulfóxido de dimetilo, a una temperatura adecuada.

El procedimiento (b) comprende típicamente el uso de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente apropiado, tal como diclorometano a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.

15 El procedimiento (c) comprende típicamente el uso de condiciones reductoras (tal como el tratamiento con un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio), opcionalmente en la presencia de un ácido, tal como ácido acético en un solvente apropiado, tal como diclorometano a una temperatura adecuada, tal como entre temperatura
20 ambiente y 40°C.

En el procedimiento (d), los ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación pueden encontrarse en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos

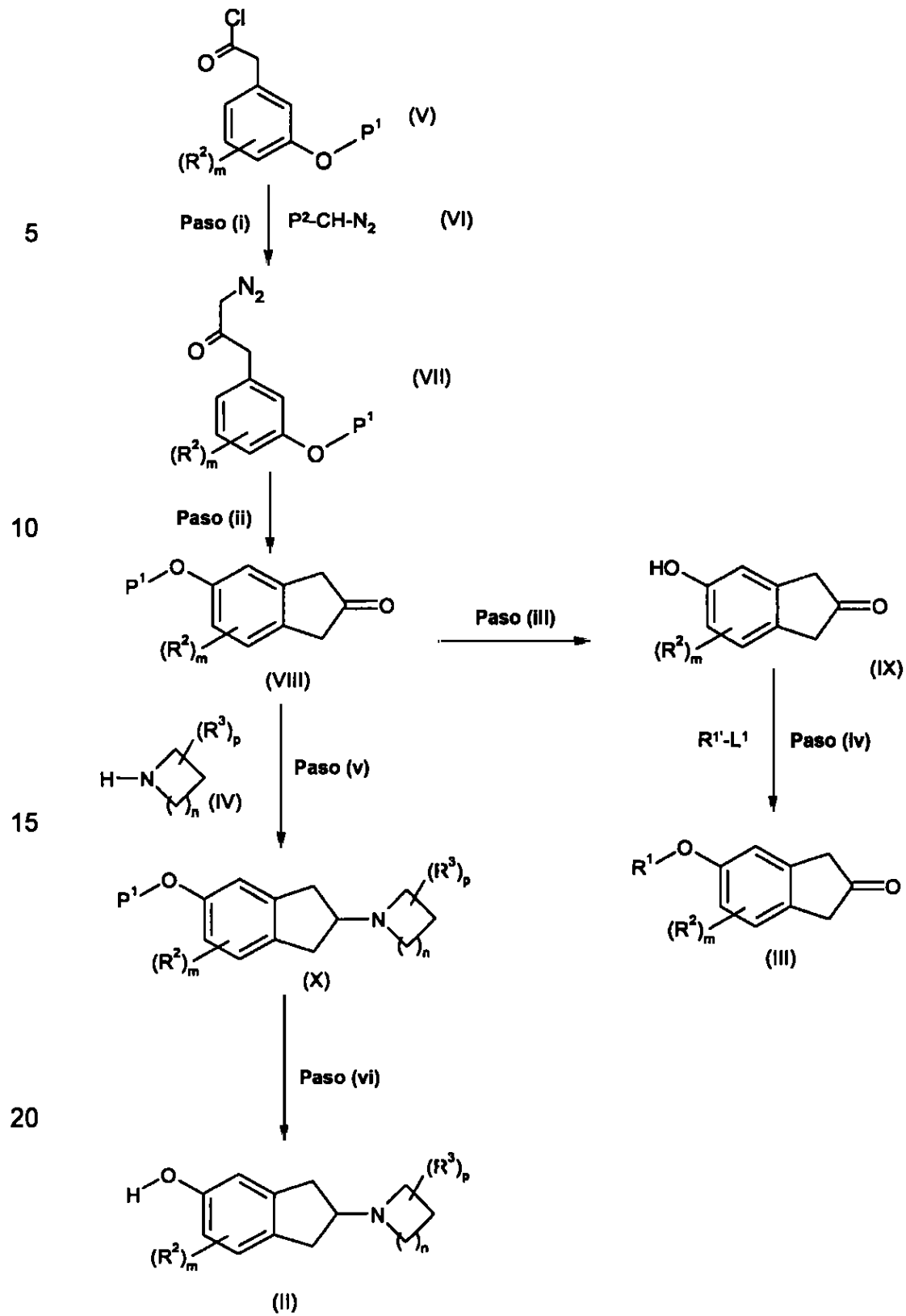
protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden eliminarse mediante hidrólisis (por ejemplo, utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano), o de manera reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, utilizando zinc en ácido acético) conforme sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen al trifluoroacetilo (-COCF₃), que puede eliminarse mediante hidrólisis catalizada con una base o una resina en fase sólida unida al grupo bencilo, tal como una resina Merrifield unida al grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazante Ellman), que puede eliminarse mediante hidrólisis catalizada con ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

El procedimiento (e) puede realizarse utilizando los procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleofílica o electrofílica, hidrólisis del éster formación de enlaces amida o reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición. Los ejemplos de las reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición útiles como procedimientos de interconversión incluye las siguientes: reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de arilo y reactivos organometálicos, por ejemplo, ácidos borónicos (reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki); reacciones de aminación y

- reacciones de amidación catalizadas con paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de arilo y nucleófilos, tales como aminas y amidas; reacciones de amidación catalizadas con cobre entre electrófilos orgánicos (tales como haluros de arilo) y nucleófilos tales como amidas; y reacciones de
- 5 acoplamiento mediadas con cobre entre fenoles y ácidos borónicos.

El procedimiento (f) puede realizarse mediante técnicas de separación convencionales tales como cromatografía quiral, por ejemplo, utilizando una columna Chiralcel OD, eluyendo con una mezcla 1-1 de heptano-etanol.

- 10 Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de Reacción:



en donde R^1 , R^1 , R^2 , R^3 , m , n , p y L^1 son como se definió anteriormente, P^1 representa un grupo protector adecuado tal como metilo y P^2 representa ya sea hidrógeno o trimetilsililo.

El paso (i) comprende la reacción con un compuesto de fórmula (VI) a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente en un solvente adecuado, tal como una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano:acetonitrilo.

El paso (ii) comprende típicamente el tratamiento con dihidrato del dímero de acetato de rodio (II) en un solvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, tal como entre temperatura ambiente y 40°C.

El paso (iii) comprende típicamente una reacción de desprotección, por ejemplo, cuando P^1 representa metilo, un compuesto de fórmula (VIII) puede desprotegerse utilizando tribromuro de boro en diclorometano a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. De manera alterna, cuando P^1 representa metilo, un compuesto de fórmula (VIII) puede desprotegerse sometándolo a reflujo en ácido bromhídrico.

El paso (iv) puede realizarse en una manera análoga a aquélla descrita para el procedimiento (a).

El paso (v) puede realizarse en una manera análoga a aquélla descrita para el procedimiento (c).

El paso (vi) comprende típicamente una reacción de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (II), y puede realizarse como se describió en el paso (iii).

Los compuestos de fórmula (IV), (V), R^1-L^1 y R^1-X^1 están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la literatura conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
5 aceptables tiene afinidad por, y son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3 de la histamina, y se cree que tienen uso potencial en el tratamiento de enfermedades neurológicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia (incluyendo demencia corporal de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, disminución
10 cognoscitiva leve, déficit cognoscitivo, epilepsia, dolor de origen neuropático incluyendo neuralgias, neuritis y dolor de espalda, y dolor inflamatorio incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo y dolor de espalda, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía y trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia y déficit del sueño asociados con
15 la enfermedad de Parkinson); trastornos psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia (particularmente déficit cognoscitivo de la esquizofrenia), trastornos de hiperactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad y adicción; y otras enfermedades, incluyendo obesidad y trastornos gastrointestinales.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pretenden ser
20 selectivos para el receptor H3 de la histamina sobre otros subtipos del receptor de la histamina, tales como el receptor H1 de la histamina. Generalmente, los compuestos de la invención pueden ser al menos 10 veces

más selectivos para el H3 sobre el H1, tal como al menos 100 veces más selectivo.

Así, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como una sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en particular, disminuciones cognitivas en enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

La invención proporciona además un método para el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores en mamíferos, incluyendo humanos, que comprende la administración al que lo sufre, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Cuando se utiliza en la terapia, los compuestos de fórmula (I) se formulan usualmente en una composición farmacéutica estándar. Tales composiciones pueden prepararse utilizando procedimientos estándar.

Así, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de los trastornos anteriores, que

comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, los medicamentos reclamados por ser útiles como modificadores de la enfermedad o como tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos adecuados de tales agentes terapéuticos diferentes pueden ser agentes conocidos por modificar la transmisión colinérgica, tal como los antagonistas de 5-HT₆, agonistas muscarínicos de M₁, antagonistas muscarínicos de M₂ o inhibidores de la acetilcolinesterasa. Cuando los compuestos son utilizados en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse ya sea secuencialmente o de manera simultánea mediante cualquier ruta conveniente.

La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones referidas anteriormente, pueden presentarse de manera conveniente para utilizarse en la forma de una formulación

farmacéutica y así, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden 5 administrarse ya sea de manera secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza en combinación con un segundo agente terapéuticamente activo contra el mismo estado de 10 enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquélla cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciables por aquellos con experiencia en la técnica.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse como una mezcla, adecuada a temperatura ambiente y presión 15 atmosférica, es usualmente adaptada para la administración oral, parenteral o rectal y, por lo tanto, puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, preparaciones orales líquidas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusionables o supositorios. Las composiciones que se administran oralmente son 20 generalmente preferidas.

Las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden estar en la formas de unidades de dosificación, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes del

tableteado, desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones orales líquidas pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en la forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsificantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservadores y, si se desea, saborizantes o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, las formas unitarias de dosificación fluidas se preparan utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto puede disolverse para la inyección y esterilizarse por filtración antes de llenarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarse. De manera ventajosa, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservadores y agentes amortiguantes se disuelven en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después del llenado en un vial y el agua eliminarse bajo vacío. Las suspensiones parenterales se preparan de sustancialmente la misma manera, excepto que el compuesto se

suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede lograrse mediante filtración. El compuesto puede esterilizarse mediante la exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. De manera ventajosa, un tensioactivo o agente humectante se incluye en la

5 composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto. La composición puede contener de 0.1% a 99% en peso, de manera preferida de 10 a 60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los

10 trastornos mencionados anteriormente variará de manera usual con la seriedad de los trastornos, el peso del que los sufre, y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general adecuada, las dosis unitarias pueden ser de 0.05 a 1000 mg, más adecuadamente de 0.1 a 200 mg e incluso más adecuadamente de 1.0 a 200 mg, y tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Tal terapia puede

15 extenderse durante varias semanas o meses.

Las siguientes Descripciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Las sales de clorhidrato de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos estándar. Por ejemplo, una base libre

20 pueden convertirse en la sal de clorhidrato correspondiente mediante el tratamiento en metanol con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico, seguido por la evaporación de los solventes.

En donde se indica, la Autopurificación Dirigida a la Masa o MDAP se lleva a cabo utilizando una columna Supelco LCABZ++ (20 mm x 100 mm). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5 µm. Los sistemas de solvente utilizados comprende el solvente A (agua + ácido fórmico al 0.1%) y el solvente B (acetonitrilo:agua 95:5 + ácido fórmico al 0.05%). Los compuestos se eluyeron con gradientes del solvente B en el solvente A.

Descripción 1

10 1-Diazo-3-[3-(metiloxi)fenil]-2-propanona (D1)

Se disolvió cloruro de [3-(metiloxi)fenil]acetilo (3.99 g, 3.37 ml, 21.6 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y acetonitrilo (20 ml), y se enfriaron a 0°C bajo argón con agitación. Se agregó gota a gota (trimetilsilil)diazometano 2M en una solución de hexano. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (D1) como un aceite anaranjado (4.2 g, supuesto 100%); MS m/e 191 [M+H]⁺.

Descripción 2

20 5-(Metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (D2)

Se disolvió 1-diazo-3-[3-(metiloxi)fenil]-2-propanona (4.2 g, supuesto 21.6 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 1) en diclorometano (60 ml) y se le agregó dihidrato del dímero de acetato de

rodio (II) (516 mg, 1.08 mmoles). Después de que cesó el desprendimiento de nitrógeno, la solución se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de n-pentano y acetato de etilo (80:20), para proporcionar el compuesto (D2). (1.30 g, 37%); MS m/e 163 [M+H]⁺.

Las fracciones impuras de la cromatografía se purificaron adicionalmente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de n-pentano y acetato de etilo (85:15), para proporcionar una segunda cosecha del compuesto del título (D2). (680 mg, 19%); MS m/e 163 [M+H]⁺.

Descripción 3

1-[5-(Metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (D3)

Método A

Una mezcla de la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2) (60 mg, 0.37 mmoles), pirrolidina (31 mg, 0.41 mmoles) y ácido acético (1 gota, cantidad catalítica) en diclorometano (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó a continuación con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se redujeron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de

silice eluyendo con una mezcla de amoniaco en metanol y diclorometano (2:98), para proporcionar el compuesto del título (D3) (40 mg, 50%);

^1H RMN (CDCl_3) 7.08 (1H, d), 6.75 (1H, s), 6.69 (1H, d), 3.78 (3H, s), 2.95 (5H, m), 2.6 (4H, m), 1.78 (4H, m).

5

Método B

Se disolvió la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2) (1.5 g, 9.25 mmoles) en diclorometano (20 ml), y se trató con pirrolidina (1.54 ml, 18.5 mmoles) y ácido acético (1 gota, cantidad catalítica). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se le agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (3.9 g, 18.5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La reacción se diluyó a continuación con metanol, se aplicó a columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoniaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se combinaron y evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (2.5:97.5 a 10:90), para proporcionar el compuesto del título (D3); MS (ES+) m/e 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Método C

Una mezcla de la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2; 1.30 g, 8 mmoles), y ácido

acético (5 ml) en diclorometano (50 ml), se agitó a 0°C, y se le agregó pirrolidina (1.14 g, 1.32 ml, 16 mmoles). La mezcla se agitó y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se le agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (3.38 g, 16 mmoles), y la mezcla se
5 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El aceite marrón se diluyó con metanol, a continuación se aplicó a una columna de intercambio de iones SCX y se eluyó con metanol, y a continuación una
10 solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se redujeron para proporcionar el compuesto del título (D3) (1.24 g, 71%); MS m/e 218 [M+H]⁺.

Descripción 4

15 2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (D4)

Método A

La 1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (puede prepararse como se describió en la Descripción 3) (40 mg, 0.18 mmoles) en diclorometano (2 ml), se trató gota a gota con tribromuro de boro (0.37 ml,
20 0.37 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se extinguió con agua. La mezcla se agitó durante 20 minutos y a continuación se diluyó con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una

solución de amoniaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se redujeron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco en metanol y diclorometano (3:97), para proporcionar el compuesto del título (D4) (15 mg, 41%); MS (ES+) m/e 204 [M+H]⁺.

5

Método B

Se agregó gota a gota tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano) (11.4 ml, 11.4 mmoles) a una solución de 1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (puede prepararse como se describió en la Descripción 3) (1.24 g, 5.71 mmoles) en diclorometano (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 5 horas. La mezcla se diluyó con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol y a continuación una solución de amoniaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (D4); MS (ES+) m/e 204 [M+H]⁺.

10
15

Método C

Se disolvió la 1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (1.238 g, 5.7 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 3) en ácido bromhídrico acuoso al 48% (20 ml), y la solución se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de enfriar, la solución se evaporó y el residuo se evaporó nuevamente a partir de tolueno (x3). El

20

aceite marrón se purificó en un cartucho de intercambio de iones SCX de 10 g, eluyendo con metanol, a continuación amoniaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con una
5 mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (4:96-10:90), para proporcionar el compuesto del título (D4) (550 mg, 48%); MS m/e 204 [M+H]⁺.

Descripción 5

1-[5-(Metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]hexahidro-1H-azepina

10 (D5)

Una mezcla de la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2) (150 mg, 0.93 mmoles), hexahidro-1H-azepina (0.209 ml, 1.85 mmoles), ácido acético (1 gota, cantidad catalítica) y triacetoxiborohidruro de sodio (392 mg, 1.85 mmoles) en
15 diclorometano (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó a continuación con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol y a continuación una solución de amoniaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se combinaron y evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía
20 sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (2:98), para proporcionar el compuesto del título (D5); MS (ES⁺) m/e 246 [M+H]⁺.

Descripción 6

(2R,5R)-2,5-Dimetil-1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (D6)

Una mezcla de la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2) (150 mg, 0.93 mmoles), clorhidrato de la (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina (251 mg, 1.85 mmoles), trietilamina (0.256 ml, 1.85 mmoles) y ácido acético (1 gota, cantidad catalítica) en diclorometano (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (392 mg, 1.85 mmoles), y la mezcla se agitó a 40°C bajo argón durante 4.5 horas. La reacción se diluyó a continuación con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (D6); MS (ES+) m/e 246 [M+H]⁺.

Descripción 7

2-(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (D7)

Se agregó gota a gota tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano) (2.6 ml, 2.6 mmoles) a una solución de 1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]hexahidro-1H-azepina (puede prepararse como se describió en la Descripción 5) (320 mg, 1.3 mmoles) en diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 4

horas. La mezcla se diluyó con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (D7); MS (ES+) m/e 232 [M+H]⁺.

Descripción 8

2-[(2R,5R)-2,5-Dimetil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol

(D8)

10 Se agregó gota a gota tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano) (1.22 ml, 1.22 mmoles) a una solución de la (2R,5R)-2,5-dimetil-1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (puede prepararse como se describió en la Descripción 6) (150 mg, 0.61 mmoles) en diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
15 bajo argón durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (D8); MS (ES+) m/e 232 [M+H]⁺.

Descripción 9

2-Cloro-5-(1-pirrolidinilcarbonil)piridina (D9)

Se agregó pirrolidina (0.533 ml, 6.4 mmoles) a una solución de cloruro de 6-cloro-3-piridincarbonilo (350 mg, 1.99 mmoles) en diclorometano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y se extrajo con diclorometano (x3). Las capas de diclorometano se combinaron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (D9); MS (ES+) m/e 211 [M+H]⁺.

10

Descripciones 10-11 (D10-D11)

Las siguientes descripciones se prepararon a partir del cloruro de 6-cloro-3-piridincarbonilo y la amina correspondiente, utilizando un método análogo a aquél descrito en la Descripción 9:

15

Descripción	Amina	MS (ES+) m/e [M+H] ⁺
6-Cloro-3-piridincarboxamida (D10)	Amoniaco	157
6-Cloro-N-(1-metiletil)-3-piridincarboxamida (D11)	Isopropilamina	199

Descripción 12

20

6-Cloro-N-etil-3-piridincarboxamida (D12)

Se agregó etilamina (2M en tetrahidrofurano) (3.2 ml, 6.4 mmoles) a una solución de cloruro de 6-cloro-3-piridincarbonilo (350 mg, 1.99 mmoles) en diclorometano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó etilamina (2M en tetrahidrofurano) (3.2 ml, 6.4 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (x3). Las capas de diclorometano se combinaron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (D12); MS (ES+) m/e 185 [M+H]⁺.

Descripción 13

10 6-Cloro-N,N-dimetil-3-piridincarboxamida (D13)

Se agregó dimetilamina (2M en tetrahidrofurano) (3.2 ml, 6.4 mmoles) a una solución de cloruro de 6-cloro-3-piridincarbonilo (350 mg, 1.99 mmoles) en diclorometano (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó dimetilamina (2M en tetrahidrofurano) (3.2 ml, 6.4 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con diclorometano (x3). Las capas de diclorometano se combinaron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de pentano y acetato de etilo (1:4), para proporcionar el compuesto del título (D13); MS (ES+) m/e 185 [M+H]⁺.

Descripción 14

1-[5-(Metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]piperidina (D14)

Una mezcla de la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2) (250 mg, 1.08 mmoles),
5 piperidina (213 μ l, 2.16 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (458 mg, 2.16 mmoles) y ácido acético (1 gota, cantidad catalítica) en diclorometano (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó a continuación con metanol, se aplicó a una columna de intercambio de iones SCX y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en
10 metanol (2M). Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (D14) MS (ES+) m/e 231 [M+H]⁺.

Descripción 15

2-(1-Piperidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (D15)

15 Una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (2.1 ml, 2.1 mmoles), se agregó gota a gota a una solución de 1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]piperidina (239 mg, 1.03 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 14) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se purificó en
20 una columna de intercambio de iones SCX de 10 g y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (D15) MS (ES+) m/e 218 [M+H]⁺.

Descripciones 16-17 (D16-D17)

Las descripciones 16 y 17 (D16 y D17) se prepararon utilizando un método análogo a aquél descrito en la Descripción 14 a partir de la 5-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona (puede prepararse como se describió en la Descripción 2) y la amina apropiada, como se muestra en el Cuadro a continuación:

	Producto	Amina	Datos de MS
	(2R)-2-Metil-1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (D16)	(2R)-2-metilpirrolidina	MS (ES+) m/e 232 [M+H] ⁺
10	(2S)-2-Metil-1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (D17)	(2S)-2-metilpirrolidina	MS (ES+) m/e 232 [M+H] ⁺

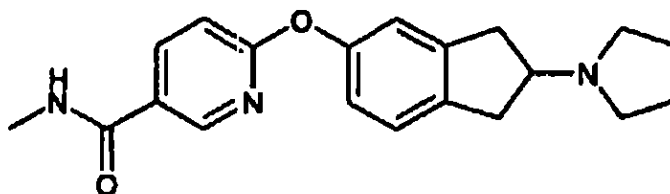
Descripciones 18-19 (D18-D19)

Las descripciones 18 y 19 (D18 y D19) se prepararon utilizando un método análogo a aquél descrito en la Descripción 15 a partir de una materia prima apropiada como se muestra en el Cuadro siguiente:

	Producto	Materia prima	Datos de MS
	2-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (D18)	(2R)-2-Metil-1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (puede prepararse como se describió en la Descripción 16)	MS (ES+) m/e 218 [M+H] ⁺
20	2-[(2S)-2-Metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (D19)	(2S)-2-Metil-1-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]pirrolidina (puede prepararse como se describió en la Descripción 17)	MS (ES+) m/e 218 [M+H] ⁺

EJEMPLO 1**N-Metil-6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-****piridincarboxamida (E1)**

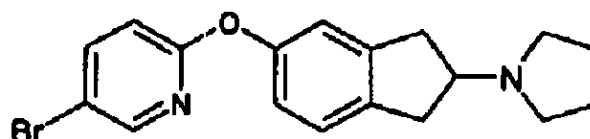
5



El 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 4) (15 mg, 0.074 mmoles) en
10 dimetilformamida a temperatura ambiente, se trató con hidruro de sodio (3.25 mg, 60% en aceite mineral). Después de 20 minutos, la 6-cloro-N-metil-3-piridincarboxamida (14 mg, 0.08 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 10 de la WO2004056369) se agregó y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura
15 ambiente, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se redujeron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco en metanol y diclorometano (4:96), para proporcionar el compuesto del título (E1) (11 mg,
20 44%); MS (ES+) m/e 338 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2**5-Bromo-2-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}piridina (E2)**

5

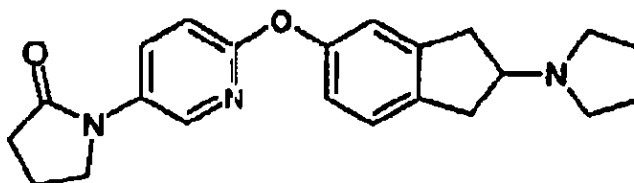


Una solución del 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 4) (162 mg, 0.8 mmoles) en dimetilformamida seca (5 ml), se trató con hidruro de sodio (34 mg, 0.84 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se agregó 5-bromo-2-cloropiridina (308 mg, 1.6 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla se purificó en un cartucho de intercambio de iones SCX de 5 g. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (E2). MS (AP+) m/e 359 y 361 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 3**1-(6-{[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-pirrolidinona (E3)**

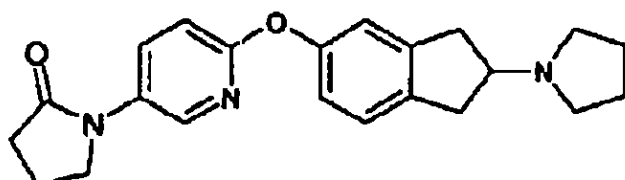
20



Se agregó yoduro de cobre I (10 mg, 0.05 mmoles) a una mezcla de 5-bromo-2-[[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi]piridina (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 2) (186 mg, 0.52 mmoles), 2-pirrolidinona (89 mg, 1.04 mmoles), carbonato de potasio (258 mg, 1.87 mmoles) y N,N'-dimetil-1,2-etandiamina (5 mg, 0.05 mmoles) en dioxano (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1-19 de una solución de amoníaco 2M en metanol-diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (E3) como una mezcla racémica. MS (AP+) m/e 364 [M+H]⁺.

EJEMPLO 4

1-(6-[[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi]-3-piridinil)-2-pirrolidinona (E4), Enantiómero (-)



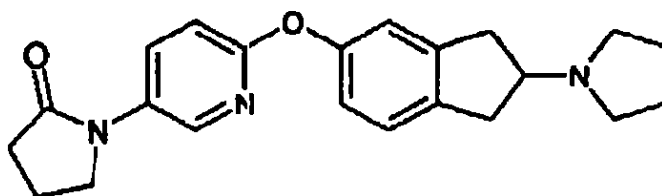
La 1-(6-[[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi]-3-piridinil)-2-pirrolidinona racémica (125 mg, 0.34 mmoles) (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 3), se separó en una columna OD chiracel de 10 micras de 20 mm x 250 mm eluyendo con 1-1 de heptano-etanol a una

velocidad de flujo de 17 ml/minuto. La fracción que contiene el enantiómero anterior se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (E4), el cual tuvo una $[\alpha]_D = -9.3^\circ$ a 28.9°C (MeOH). MS (AP+) m/e 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 RMN (CDCl_3) δ 8.27 (1H, m), 8.19 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.94-6.87 (3H, m), 3.84 (2H, t), 3.25-2.88 (5H, m), 2.80-2.55 (6H, m), 2.22 (2H, quinteto), 1.86 (4H, m).

EJEMPLO 5

10 **(+)-Enantiómero de la 1-(6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-pirrolidinona (E5)**



15

La 1-(6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-pirrolidinona racémica (125 mg, 0.34 mmoles) (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 3), se separó en una columna OD chiracel de 10 micras de 20 mm x 250 mm eluyendo con 1-1 de heptano-etanol a una
20 velocidad de flujo de 17 ml/minutos. La fracción que contiene el enantiómero anterior se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (E5), el cual tuvo una $[\alpha]_D = +8.6^\circ$ a 28.8°C (MeOH). MS (AP+) m/e 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

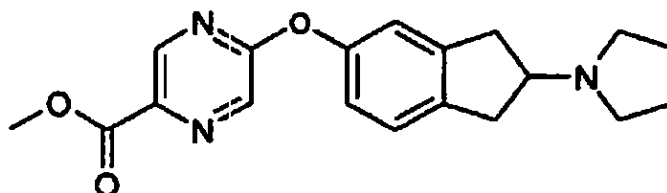
RMN (CDCl_3) δ 8.28 (1H, m), 8.18 (1H, m), 7.18 (1H, m), 102
 6.94-6.87 (3H, m), 3.85 (2H, t), 3.25-2.88 (5H, m), 2.80-2.55 (6H, m), 2.23 (2H,
 quinteto), 1.87 (4H, m).

5

EJEMPLO 6

5-[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-2-piracincarcboxilato de metilo (E6)

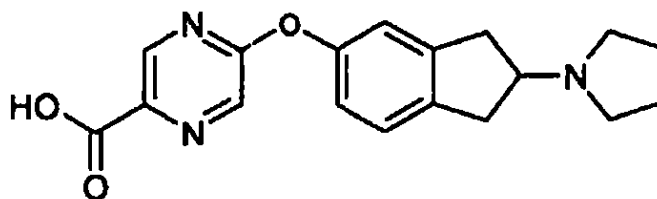
10



Se agregó hidruro de sodio (12 mg, 0.30 mmoles, 60% en aceite mineral) a una solución del 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 4) (50 mg, 0.25 mmoles) en dimetilformamida (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 5-cloro-2-piracincarcboxilato de metilo (66 mg, 0.38 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C bajo argón durante 16 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoniacó en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (E6); MS (ES+) m/e 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 7**Acido 5-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-2-piracincarboxílico (E7)**

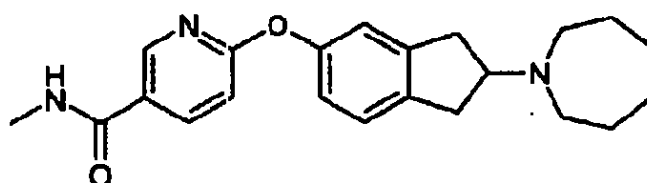
5



Se disolvió el 5-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-2-piracincarboxilato de metilo (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 6) (62 mg, 0.18 mmoles) en etanol (3 ml), se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M (0.28 ml, 0.55 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (E7); MS (ES+) m/e 326 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8**6-{[2-(Hexahidro-1H-azepin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-N-metil-3-piridinicarboxamida (E8)**

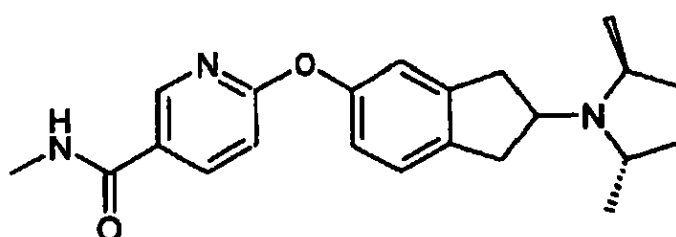
20



Se agregó hidruro de sodio (44 mg, 1.1 mmoles, 60% en aceite mineral) a una solución del 2-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 7) (209 mg, 0.9 mmoles) en dimetilformamida (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 6-cloro-N-metil-3-piridincarboxamida (187 mg, 1.1 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 10 de la WO2004056369), y la mezcla se calentó a 90°C bajo argón durante 18 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (5:95). El compuesto resultante se purificó en la autopreparación dirigida a la masa, para proporcionar el compuesto del título (E8); MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9

6-({2-[(2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}oxi)-N-metil-3-piridincarboxamida (E9)



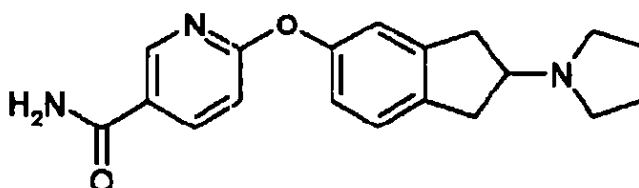
Se agregó hidruro de sodio (22 mg, 0.55 mmoles, 60% en aceite mineral) a una solución del 2-[(2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 8) (105 mg, 0.45 mmoles) en dimetilformamida (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 6-cloro-N-metil-3-piridincarboxamida (93 mg, 0.55 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 10 de la WO2004056369), y la mezcla se calentó a 90°C bajo argón durante 21 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó en la autopreparación dirigida a la masa, para proporcionar el compuesto del título (E9); MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

105

15

EJEMPLO 10**6-[(2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]-3-piridincarboxamida****(E10)**

20



Se agregó hidruro de sodio (12 mg, 0.30 mmoles, 60% en aceite mineral) a una solución del 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede

166

prepararse como se describió en la Descripción 4) (50 mg, 0.25 mmoles) en dimetilformamida (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 6-cloro-3-piridincarboxamida (puede prepararse como se describió en la Descripción 10) (60 mg, 0.38 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C bajo argón durante 72 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoniaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se purificó en la autopreparación dirigida a la masa, para proporcionar el compuesto del título (E10); MS (ES+) m/e 324 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 11-14 (E11-E14)

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir del 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 4), y la cloropiridina resultante para el tiempo de calentamiento indicado, utilizando un método análogo a aquél descrito en el Ejemplo 10:

Ejemplo	Cloropiridina	Tiempo de calentamiento	MS (ES+) m/e [M+H] ⁺
N-(1-Metiletil)-6-([2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)-3-piridincarboxamida (E11)	6-Cloro-N-(1-metiletil)-3-piridincarboxamida (puede prepararse como se describió en la Descripción 11)	72 horas	366

107

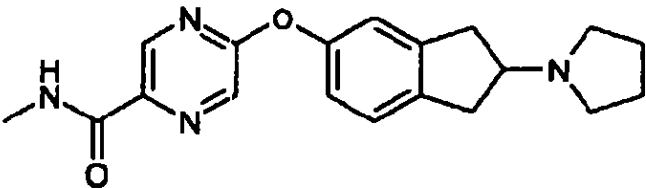
5	5-(1-Pirrolidinilcarbonil)-2- {[2-(1-pirrolidinil)-2,3- dihidro-1H-inden-5- il]oxi}piridina (E12)	2-Cloro-5-(1- pirrolidinilcarbonil)piri dina (puede prepararse como se describió en la Descripción 9)	72 horas	378
	N-Etil-6- {[2-(1- pirrolidinil)-2,3-dihidro- 1H-inden-5-il]oxi}-3- piridincarboxamida (E13)	6-Cloro-N-etil-3- piridincarboxamida (puede prepararse como se describió en la Descripción 12)	18 horas	352
	N,N-Dimetil-6- {[2-(1- pirrolidinil)-2,3-dihidro- 1H-inden-5-il]oxi}-3- piridincarboxamida (E14)	6-Cloro-N,N-dimetil- 3-piridincarboxamida (puede prepararse como se describió en la Descripción 13)	18 horas	352

10

EJEMPLO 15

N-Metil-5-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-2-
piracincarboxamida (E15)

15



20

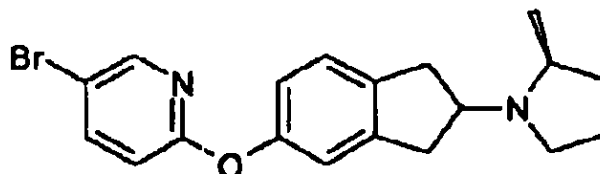
Se disolvió el ácido 5-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-2-piracincarboxílico (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 7) (58 mg, 0.18 mmoles) en diclorometano (3 ml), se trató con N,N'-carbonildiimidazol (58 mg, 0.36 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a 40°C bajo argón durante 2 horas, y a continuación se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 72 horas. Se agregó metilamina

108

(solución 2M en tetrahidrofuran) (0.36 ml, 0.72 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con metanol, y se aplicó a una columna de intercambio de iones scx y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones 5 básicas se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó en la autopreparación dirigida a la masa, para proporcionar el compuesto del título (E15); MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

10 5-Bromo-2-((2-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-
il)oxi)piridina (E16)



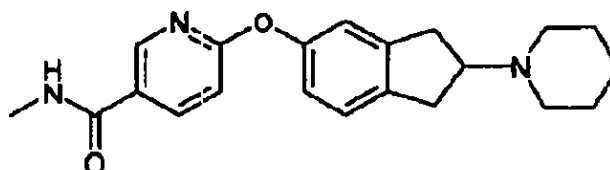
15

Este compuesto se preparó a partir del 2-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 19), utilizando un método análogo a aquel descrito en el Ejemplo 2. MS (ES+) m/e 373 y 375 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 17**N-metil-6-([2-(1-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)-3-****piridincarboxamida (E17)**

5



Se agregó hidruro de sodio (58 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1.4 mmoles) a una solución del 2-(1-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (250 mg, 1.2 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 15) en dimetilformamida (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 6-cloro-N-metil-3-piridincarboxamida (357 mg, 1.4 mmoles; puede prepararse como se describió en la Descripción 10 de la WO2004056369), y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó en una columna de intercambio de iones SCX de 10 g y se eluyó con metanol, y a continuación una solución de amoníaco en metanol (2M). Las fracciones básicas se combinaron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 95-5 de diclorometano-solución de amoníaco 2M en metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (E17). MS (ES+) m/e 352 [M+H]⁺.

EJEMPLOS 18-19 (E18-E19)

110

Los ejemplos 18 y 19 (E18 y E19) se prepararon utilizando un método análogo a aquél descrito en el Ejemplo 17 a partir de la materia prima apropiada como se muestra en el Cuadro siguiente:

10

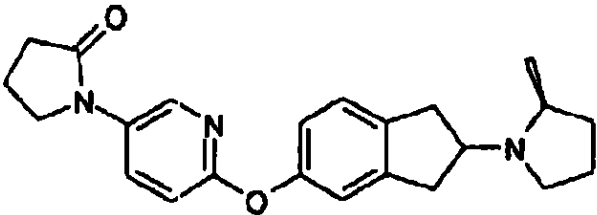
Producto	Materia prima	Datos de MS
N-metil-6-({2-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}oxi)-3-piridincarboxamida (E18)	2-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 18)	MS (ES+) m/e 352 [M+H] ⁺
N-metil-6-({2-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}oxi)-3-piridincarboxamida (E19)	2-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 18)	MS (ES+) m/e 352 [M+H] ⁺

EJEMPLO 20

15

1-[6-({2-[(2S)-2-Metil-1-pirrolidinil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}oxi)-3-piridinil]-2-pirrolidinona (E20)

20



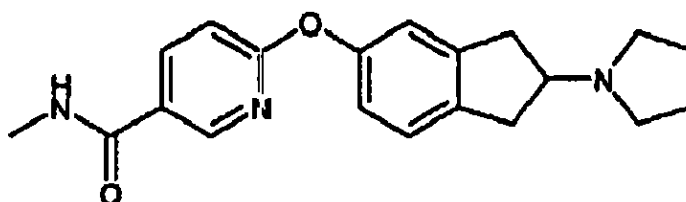
El Ejemplo 20 se preparó utilizando un método análogo a aquél descrito en el Ejemplo 3 a partir de la 5-bromo-2-({2-[(2S)-2-metil-1-pirrolidinil]-

2,3-dihidro-1H-inden-5-il}oxi)piridina (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 16). MS (ES+) m/e 378 [M+H]⁺.

111

EJEMPLO 21

5 **N-metil-6-[[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi]-3-piridincarboxamida, Enantiómero (+)**



10

La N-metil-6-[[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi]-3-piridincarboxamida racémica (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 1), se separó en una columna OD chiracel de tamaño de partícula de 10 micras de 250 mm x 21.2 mm (columna preempacada vendida por Chiral Technologies), eluyendo con heptano:etanol (relación 90-10 volumen/volumen; bomba de mezclado), a una velocidad de flujo de 17 ml/minuto. El volumen de inyección fue de 0.9 ml y la detección fue mediante absorbancia de UV a 254 nm. La fracción que contenía el enantiómero anterior se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título

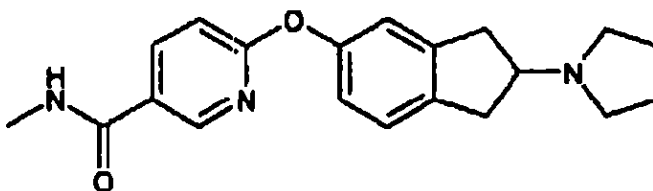
15

20 (E21), el cual tuvo una $[\alpha]_D = +84.4^\circ$ (MeOH) MS (ES+) m/e 338 [M+H]⁺.

112

EJEMPLO 22**N-metil-6-([2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)-3-piridincarboxamida, Enantiómero (-)**

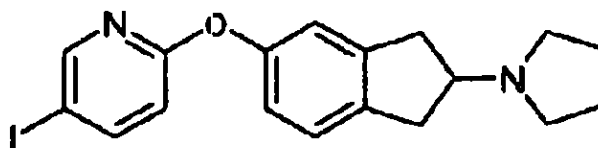
5



La N-metil-6-([2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)-3-piridincarboxamida racémica (puede prepararse como se describió en el Ejemplo 1), se separó en una columna OD chiracel de tamaño de partícula de 10 micras de 250 mm x 21.2 mm (columna preempacada vendida por Chiral Technologies), eluyendo con heptano:etanol (relación de 90-10 volumen/volumen; bomba de mezclado) a una velocidad de flujo de 17 ml/minuto. El volumen de inyección fue de 0.9 ml y la detección fue mediante absorbanza de UV a 254 nm. La fracción que contenía el enantiómero anterior se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (E22), el cual tuvo una $[\alpha]_D = -50.0^\circ$ (MeOH) MS (ES+) m/e 338 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 23**5-Yodo-2-([2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)piridina**

20

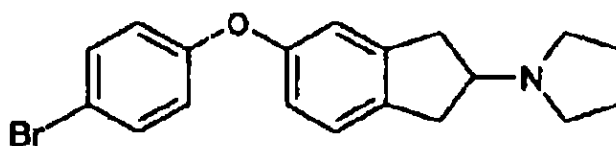


Una mezcla del 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 4) (406 mg, 2 mmoles), carbonato de potasio (828 mg, 6 mmoles) y 2-cloro-5-yodopiridina (574 mg, 2.4 mmoles) en dimetilformamida seca (5 ml), se calentó a 150°C en un microondas Emrys Optimiser durante 7 horas. Se agregó carbonato de potasio (414 mg, 3 mmoles) y se calentó a 150°C en un microondas Emrys Optimiser, continuando durante 4 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó en un cartucho de intercambio de iones SCX de 10 g, eluyendo con metanol, a continuación con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (1:99-5:95), para proporcionar el compuesto del título (E23) como un sólido marrón claro (248 mg, 31%);

RMN (CDCl₃) δ 8.35 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.93 (1H, d) 6.87 (1H, dd), 3.14-2.89 (5H, m), 2.62 (4H, m), 1.88-1.82 (4H, m).

EJEMPLO 24

1-{5-[(4-Bromofenil)oxil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}pirrolidina (E24)



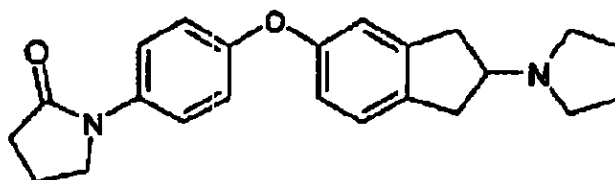
114

Una mezcla del 2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (puede prepararse como se describió en la Descripción 4) (87 mg, 0.43 mmoles), ácido 4-bromofenilborónico (86 mg, 0.43 mmoles), acetato de cobre (II) (116 mg, 0.64 mmoles), trietilamina (300 μ l, 2.14 mmoles) y tamices moleculares en polvo de 4Å (200 mg), se agitaron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó ácido 4-bromofenilborónico (17 mg, 0.09 mmoles) y se continuó agitando durante 72 horas adicionales. Se agregó diclorometano y la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó el residuo se purificó en un cartucho de intercambio de iones SCX de 5 g, eluyendo con metanol, a continuación amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se evaporaron y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (4:96), para proporcionar el compuesto del título (E24). (45 mg, 29%) MS m/e 360, 361 $[M+H]^+$.

15

EJEMPLO 25**1-(4-{[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}fenil)-2-pirrolidinona****(E25)**

20

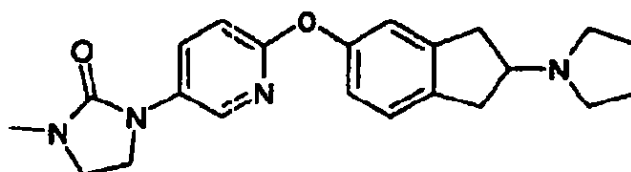


1-{5-[(4-Bromofenil)oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}pirrolidina (45 mg, 0.126 mmoles; puede prepararse como se describió en el Ejemplo 24), 2-pirrolidinona (22 mg, 0.252 mmoles), yoduro de cobre (I) (3 mg, 0.013 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (1.5 mg, 0.013 mmoles) y carbonato de potasio (63 mg, 0.452 mmoles), se suspendieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 150°C en un microondas Emrys Optimiser durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (4:96). El producto se disolvió en diclorometano y se le agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter dietílico (1 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se trató con éter dietílico, se agitó durante 5 minutos y el solvente se decantó. El sólido se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (E25). (5 mg, 11%) MS m/e 363 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 26**1-Metil-3-(6-{[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi}-3-piridinil)-2-imidazolidinona (E26)**

20



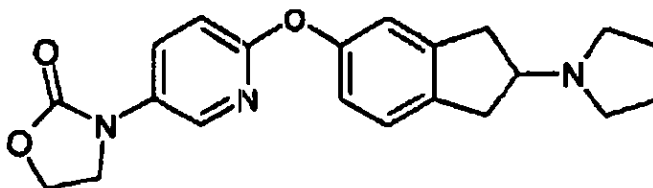
5-Yodo-2-[[2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi]piridina
 (100 mg, 0.25 mmoles; puede prepararse como se describió en el Ejemplo
 23), 1-metil-2-imidazolidinona (50 mg, 0.5 mmoles), yoduro de cobre (I) (5 mg,
 0.025 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (3 mg, 0.025 mmoles) y carbonato
 5 de potasio (122 mg, 0.88 mmoles), se suspendieron en 1,4-dioxano (4 ml), y
 se calentaron a 150°C en un microondas Emrys Optimiser durante 5 horas.
 La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se
 purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con una mezcla de
 amoníaco 2M en metanol y diclorometano (4:96). El producto se disolvió en
 10 diclorometano y se le agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter dietílico (1 ml), y
 la mezcla se agitó durante 5 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se
 trató con éter dietílico, se agitó durante 5 minutos y el solvente se decantó. El
 sólido se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (E26). (34
 mg, 36%) MS m/e 379 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 27

3-(6-[[2-(1-Pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-Inden-5-il]oxi]-3-piridinil)-1,3-
oxazolidin-2-ona (E27)

20



5-Yodo-2-([2-(1-pirrolidinil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]oxi)piridina

(100 mg, 0.25 mmoles; puede prepararse como se describió en el Ejemplo 23), 2-oxazolidona (44 mg, 0.5 mmoles), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0.025 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (3 mg, 0.025 mmoles) y carbonato de potasio (122 mg, 0.88 mmoles), se suspendieron en 1,4-dioxano (4 ml), y se calentaron a 150°C en un microondas Emrys Optimiser durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía instantánea, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (4:96). El producto se disolvió en diclorometano y se le agregó cloruro de hidrógeno 1M en éter dietílico (1 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se trató con éter dietílico, se agitó durante 5 minutos y el solvente se decantó. El sólido se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (E27). (9 mg, 10%) MS m/e 366 [M+H]⁺.

Todas las publicaciones incluyendo, de manera no exclusiva, las patentes y solicitudes de patente citadas en esta especificación se incorporan en la presente como referencia como si cada publicación individual estuviera indicada de manera específica e individual como incorporada como referencia en la presente como si se expusiera completamente.

20

Datos biológicos

Una preparación de membrana que contiene receptores H3 de la histamina puede prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos:

(i) Generación de la línea celular H3 de histamina

El ADN que codifica el gen H3 de la histamina humana (Huvar, A. et al. (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107) se clonó en un vector de soporte, pCDNA3.1 TOPO (Invitrogen) y su ADNc se aisló de este vector mediante la digestión con restricción del ADN del plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1 y se ligó en el pGene del vector de expresión inducible (Invitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema en donde la expresión del transgen se desactiva en la ausencia de un inductor y se activa en la presencia de un inductor) se realizó como se describe en las Patentes de E.U.A. Nos: 5,364,791; 5,874,534 y 5,935,934. El ADN ligado se transformó en células bacterianas competentes del hospedero E. coli DH5α y se emplacaron en agar de Caldo Luria (LB) que contiene Zeocina™ (un antibiótico que permite la selección de las células que expresan el gen sh ble que está presente en pGene y pSwitch) a 50µg ml⁻¹. Las colonias que contienen el plásmido religado se identificaron mediante análisis de restricción. El ADN para la transfección en las células de mamífero se preparó de cultivos de 250 ml de las bacterias hospederas que contienen el plásmido pGeneH3 y se aislaron utilizando un equipo de preparación del ADN (Qiagen Midi-Prep) con los lineamientos de los fabricantes (Qiagen).

Las células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido pSwitch regulador (Invitrogen) se sembraron a 2x10⁶ células por matraz T75 en Medio Completo, que contiene medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) suplementado con suero bovino fetal dializado al 10%

volumen/volumen, L-glutamina e higromicina ($100\mu\text{g ml}^{-1}$), 24 horas antes del uso. El ADN del plásmido se transfectó en las células utilizando Lipofectamina plus, de acuerdo con los lineamientos de los fabricantes (InVitrogen). 48 horas postransfección, las células se colocaron en medio
5 completo suplementado con $500\mu\text{g ml}^{-1}$ de ZeocinaTM.

10-14 días postselección, se agregó Mifepristona 10nM (InVitrogen), al medio de cultivo para inducir la expresión del receptor. 18 horas postinducción, las células se desprendieron del matraz utilizando ácido etilendiamintetraacético (EDTA; 1:5000; InVitrogen), seguido por varios
10 lavados con suero fisiológico amortiguado con fosfato pH 7.4 y se resuspendieron en Medio de Clasificación que contiene Medio Esencial Mínimo (MEM), sin rojo de fenol, y suplementado con sales de Earles y Clona II Fetal al 3% (Hyclone). Aproximadamente 1×10^7 células se examinaron para la expresión del receptor tiñendo con anticuerpo policlonal de conejo, 4a,
15 contra el dominio N-terminal del receptor H3 de la histamina, se incubaron en hielo durante 60 minutos, seguido por dos lavados en el medio de clasificación. El anticuerpo unido al receptor se detectó mediante incubación de las células durante 60 minutos en hielo con un anticuerpo anti-conejo de cabra, conjugado con marcador fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes).
20 Después de dos lavados adicionales con Medio de Clasificación, las células se filtraron a través de FilconTM de $50\mu\text{m}$ (BD Biosciences) y a continuación se analizaron en un Citómetro de Flujo FACS Vantage SE equipado con una Unidad de Deposición de Células Automática. Las células de control fueron

células no inducidas tratadas de una manera similar. Las células teñidas de manera positiva se clasificaron como células únicas en placas de 96 pozos, que contienen Medio Completo que contiene $500\mu\text{g ml}^{-1}$ de ZeocinaTM y se dejaron expandir antes de volver a analizar para la expresión del receptor vía los estudios de unión al anticuerpo y al ligando. Una clona, 3H3, se seleccionó para la preparación de la membrana.

(ii) Preparación de la membrana de las células cultivadas

Todos los pasos del protocolo se llevan a cabo a 4°C y con reactivos preenfriados. La pellet celular se resuspendió en 10 volúmenes de amortiguador A2 que contiene ácido N-2-hidroxietilpiperacina-N'-2-etansulfónico (HEPES) 50mM (pH 7.40) suplementado con leupeptina (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884) $10\text{e-}4\text{M}$, bacitracina $25\mu\text{g/ml}$ (Sigma B0125), ácido etilendiamintetraacético (EDTA) 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM y pepstaina A $2\text{x}10\text{e-}6\text{M}$ (Sigma). Las células se homogeneizan entonces con ráfagas de 2 x 15 segundos en un mezclador Waring de vidrio de 1 litro, seguido por centrifugación a 500g durante 20 minutos. El sobrenadante se centrifugó entonces a 48,000g durante 30 minutos. La pellet se resuspendió en 4 volúmenes de amortiguador A2 sometiendo a vórtice durante 5 segundos, seguido por la homogeneización en un homogeneizador Dounce (10-15 golpes). En este punto, se toman alícuotas de la preparación en tubos de polipropileno y se almacenan a -70°C.

121

(iii) Generación de la línea celular H1 de histamina

El receptor H1 humano se clonó utilizando procedimientos conocidos descritos en la literatura [Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201 (2), 894]. Se generaron células de ovario de hámster chino que expresan
 5 de manera estable el receptor H1 humano, de acuerdo con los procedimientos conocidos descritos en la literatura [Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071].

Los compuestos de la invención pueden probarse para la actividad biológica in vitro, de acuerdo con los siguientes ensayos:

10 (II) Ensayo del antagonista funcional de H3 de la histamina

Para cada compuesto que se prueba, en una placa blanca sólida de 384 pozos, se agrega:

- (a) 0.5 µl del compuesto de prueba diluido a la concentración requerida en DMSO (o 0.5µl de DMSO como un control);
- 15 (b) 30 µl de mezcla de perlas/membrana/GDP preparada mezclando perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) LeadSeeker® Poliestireno de Aglutinina de Germen de Trigo (WGA PS LS) con la membrana (preparada de acuerdo con la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en amortiguador de ensayo (ácido N-2-Hidroxietilpiperacin-N'-2-
 20 etansulfónico (HEPES) 20 mM + NaCl 100mM + MgCl₂ 10mM, NaOH pH 7.4) para proporcionar un volumen final de 30µl, que contiene 5µg de proteína y 0.25mg de perlas por pozo, incubando a temperatura ambiente durante 60 minutos en un rodillo y justo antes de la adición a la placa, agregar 10µM de

concentración final de 5' difosfato de guanosina (GDP) (Sigma; diluido en el amortiguador de ensayo);

- (c) 15 μ l de [^{35} S]-GTP γ S 0.38 nM (Amersham; concentración de la radiactividad = 37MBq/ml; Actividad específica = 1160Ci/mmol), histamina
- 5 (a una concentración que resulta en la concentración en el ensayo final de histamina que es de EC₈₀)

Después de 2-6 horas, la placa se centrifuga durante 5 minutos a 1500 rpm y se cuenta en un contador Viewlux utilizando un filtro 613/55 durante 5 minutos/placa. Los datos se analizan utilizando una ecuación

10 logística de 4 parámetros. La actividad basal utilizada como mínimo, es decir, no se agrega histamina al pozo.

(III) Ensayo del antagonista funcional de H1 de la histamina

Los compuestos se prueban en una placa de paredes negras

15 con fondo claro de 384 pozos, con las células sembradas a 10000 células/pozo. Se utiliza siempre el amortiguador Tyrodes (NaCl 145 mM, KCl 2.5 mM, HEPES 10mM, glucosa 10 mM, MgCl₂ 1.2 mM, CaCl₂ 1.5 mM, probenecida 2.5 mM, pH ajustado a 7.40 con NaOH 1.0 M). Cada pozo se trata con 10 μ l de una solución de FLUO4AM (10 μ M en amortiguador Tyrodes

20 a pH 7.40) y las placas se incuban entonces durante 60 minutos a 37°C. Los pozos se lavan a continuación con amortiguador Tyrodes utilizando un sistema lavador de células EMBLA, dejando 40 μ l de amortiguador en cada pozo, y a continuación se tratan con 10 μ l del compuesto de prueba en

amortiguador Tyrodes. Cada placa se incuba durante 30 minutos para permitir el equilibrio del compuesto de prueba con el receptor. Cada pozo se trata entonces con 10 μ l de una solución de histamina en amortiguador Tyrodes.

- 5 El antagonismo funcional se indica mediante una supresión de un incremento en la fluorescencia inducido por la histamina, como se mide mediante el sistema FLIPR (Molecular Devices). Por medio de curvas del efecto de la concentración, las potencias funcionales se determinan utilizando análisis matemáticos farmacológicos.

10

Resultados

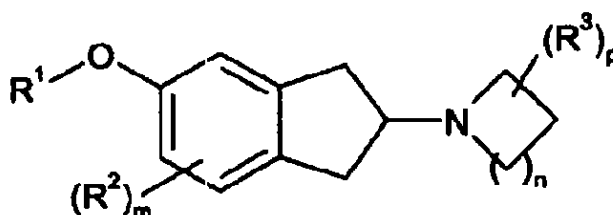
- Las sales de clorhidrato de los compuestos de los Ejemplos E1, E3-E5, E8-E15, E17-E22 y E25-E27 se probaron en el ensayo del antagonista funcional de H3 de la histamina. Los resultados se expresan como los valores de la pK_i funcional (fpK_i). Una pK_i funcional es el logaritmo negativo de la constante de disociación en equilibrio del antagonista como se determina en el ensayo del antagonista funcional H3 utilizando la membrana preparada de las células H3 cultivadas. Los resultados proporcionados son promedios de varios experimentos. Las sales exhiben un antagonismo > 7.5 fpK_i. Más particularmente, las sales de clorhidrato de los compuestos de los Ejemplos 3, 4, 12, 20 y 22 exhiben un antagonismo > 9.0 fpK_i.

- Las sales de clorhidrato de los compuestos de los Ejemplos E1, E3-E5, E8-E15, E17-E22 y E25-E27 se probaron en el ensayo del antagonista

funcional H1 de la histamina. Los resultados se expresan como los valores de pK_i funcional (fpK_i) y son los promedios de varios experimentos. La pK_i funcional puede derivarse del logaritmo negativo de la pCI_{50} (concentración que produce 50% de inhibición) en el ensayo del antagonista funcional H1 de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y.C. y Prusoff, W. H., 1973, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108.). Todos los compuestos probados exhiben un antagonismo $< 6.0 fpK_i$.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

(I)

- en donde: R^1 representa -alquilo de C_{3-8} , -X-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-arilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-heteroarilo, -X-cicloalquil de C_{3-8} -Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-aril-Y-arilo, -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heterocaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-cicloalquilo de C_{3-8} , -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo, -X-heterociclil-Y-heterociclilo; X representa un enlace o alquilo de C_{1-6} ; Y representa un enlace, alquilo de C_{1-8} , CO, CONH, COalquenilo de C_{2-6} , O, SO_2 o $NHCO$ alquilo de C_{1-6} ; R^2 representa halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , ciano, amino o; m representa un entero de 0 a 2; n representa un entero de 1 a 4; R^3 representa hidrógeno, flúor o -alquilo de C_{1-3} ; p representa
- 15
- 20

un entero de 0 a 2; en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^1 pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, =O, haloalquilo de C_{1-6} , haloalcoxi de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , arilalcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , cicloalquil de C_{3-7} alcoxi de C_{1-6} , alcanoilo de C_{1-6} , alcoxicarbonilo de C_{1-6} , alquilsulfonilo de C_{1-6} , alquilsulfinilo de C_{1-6} , alquilsulfoniloxi de C_{1-6} , alquisulfonil de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, arilsulfonilalquilo de C_{1-6} , ariloxi, alquilsulfonamido de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , alquilamido de C_{1-6} , $-R^4$, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, alquilsulfonamido de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , alquilamido de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} , arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamidoalquilo de C_{1-6} , arilcarboxamidoalquilo de C_{1-6} , aroilo, aroilalquilo de C_{1-6} , arilalcanoilo de C_{1-6} , o un grupo $-NR^5R^6$, $-alquil$ de C_{1-6} $-NR^5R^6$, $-cicloalquil$ de C_{3-8} $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $-NR^5CO_2R^6$, $-NR^4CONR^5R^6$ o $-SO_2NR^5R^6$ (en donde R^4 , R^5 y R^6 representan de manera independiente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , $-cicloalquilo$ de C_{3-8} , $-alquil$ de C_{1-6} $-cicloalquilo$ de C_{3-8} , arilo, heterociclilo o heteroarilo o $-NR^5R^6$ puede representar un nitrógeno que contiene un grupo heterociclilo, en donde los grupos R^4 , R^5 y R^6 pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3), que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , ciano, amino, =O o haloalquilo de C_{1-6}), con la condición de que en donde R^1

representa -alquilo de C_{3-6} , R^1 no está sustituido con hidroxilo, alcóxicarbonilo de C_{1-6} o $-CO_2R^4$; o solvatos de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 representa -X-arilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-heterociclilo, -X-heteroarilo o -X-heteroaril-Y-heterociclilo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R^1 representa: -X-heteroarilo sustituido opcionalmente con un grupo $-CONR^6R^7$, un grupo $-CO_2R^4$ o un átomo de halógeno; o -X-heteroaril-Y-heterociclilo sustituido opcionalmente en el grupo heterocíclico con un grupo oxo y/o un grupo $-R^4$.

4.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado además porque X representa un enlace.

5.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado además porque Y representa un enlace o CO.

6.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado además porque m representa 0.

7.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado además porque n representa 2.

8.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado además porque p representa 0.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque es un compuesto de fórmula E1-27 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.- Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en terapia.

12.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de enfermedades neurológicas.

13.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

15 14.- Un método de tratamiento de enfermedades neurológicas, que comprende administrar a un hospedero en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 15.- Una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de enfermedades neurológicas, que comprende el compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una

sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCION

130

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de indenilo que tienen actividad farmacológica, procesos para su preparación,
5 con composiciones que los contienen y con su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y siquiátricos.

10

15

20

28B**P07/990F**

PCT 131

To:
see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No. PCT/EP2005/013070	International filing date (day/month/year) 05.12.2005	Priority date (day/month/year) 07.12.2004
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D213/82 C07D213/64 C07D213/74 C07D213/80 C07D241/24 C07D233/32 C07D263/20
--

Applicant GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.
--

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Rudolf, M Telephone No. +49 89 2399-8604	
--	---	---

132

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished:
4. Additional comments:

133

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 14 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

139

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2-5,9
	No: Claims	1,6-8,10-15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	5
	No: Claims	1-4,6-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13,15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

- ~~D1~~ : WO 2004/080968 A (ELI LILLY AND COMPANY; PEDREGAL-TERCERO, CONCEPCION; SIEGEL, MILES, GO) 23 September 2004 (2004-09-23)
~~D2~~ : GB 1 142 724 A (CHEMISCHE WERKE ALBERT) 12 February 1969 (1969-02-12)
~~D3~~ : WO 95/04713 A (THE IUPJOHN COMPANY; HAADSMA-SVENSSON, SUSANNE, R; ANDERSSON, BENGT, R;) 16 February 1995 (1995-02-16)
~~D4~~ : SUSANNE R. HAADSMA-SVENSSON, KERRY A. CLEEK, DAC M. DINH, J. NEIL DUNCAN, CHRISTOPHER L. HABER, RITA M. HUFF ET AL.: "Dopamine D3 Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5,6-Dimethoxy-N-alkyl- and N-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans" J. MED. CHEM., vol. 44, 2001, pages 4716-4732, XP002376684

2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1,6-8,10-15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D2, D3, D4 disclose compounds and compositions corresponding to claims 1, 6-8, 10-12, 15 and the use thereof for the treatment of neurological disorders: D2, examples 9, 11, 12; D3, example 6, claim 10; D4, compounds 12a, 12b.

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

subject-matter of claims 1-4, 6-15 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Object of the present application is seen in the provision of compounds of formula I for the treatment of neurological diseases.

Closest prior art appears to be document D1 which discloses pharmaceutical compounds and compositions for the treatment of inter alia neurological diseases such as depression, anxiety, addictive behaviour (page 4 lines 3-15). The compounds according to the present invention, e.g. those of examples 1,8,10,17,21,22, correspond to the general formula Ic of the compounds disclosed and suggested in D1, wherein R¹ and R² form, together with the nitrogen atom, a cyclic group as shown in D1, page 11 above.

The compounds of the present invention which correspond to the general formula Ic of D1 are considered as a selection from the compounds suggested in D1. It is not apparent from the present application that the presently claimed compounds exhibit any unexpected or non-obvious features over the compounds suggested in the closest prior art. The presently claimed compounds and compositions, insofar they correspond to the general formula Ic of D1, and the use thereof for treating neurologic disorders therefore are considered as obvious alternatives which are suggested in D1.

- 3 For the assessment of the present claim 14 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

137
147

Applicant's or agent's file reference CJG/PB61170	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/013070	International filing date (day/month/year) 05/12/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/12/2004
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

INDENYL DERIVATIVES AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract



No. 07-056278- -00000-0000

Fecha: 2007-06-04 16:36:11 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Jorge Nuñez

Firma Responsable

Fecha 04-06-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

139

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

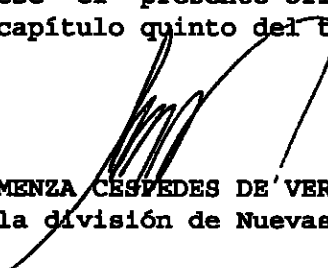
REFERENCIA	Radicación No.	7 56278
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/013070
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No:	10146

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 AGO. 2007
adpall