



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 309 507**

⑯ Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04717398 .4**

⑯ Fecha de presentación : **04.03.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1601670**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

④ Título: **Compuestos de arilvinilazacicloalcano y métodos de preparación y uso de los mismos.**

⑩ Prioridad: **05.03.2003 US 379868**

⑦ Titular/es: **Targacept Inc.**
200 East First Street, Suite 300
Winston-Salem, North Carolina 27101, US

⑤ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.12.2008**

⑦ Inventor/es: **Schmitt, Jeffrey Daniel;**
Dull, Gary Maurice;
Genevois-Borella, Arielle;
Capet, Marc y
Cheve, Michel

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.12.2008**

⑦ Agente: **Urízar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 309 507 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de arilvinilazacicloalcano y métodos de preparación y uso de los mismos.

5 Campo de la invención

La presente invención describe composiciones farmacéuticas que incorporan compuestos capaces de afectar a los receptores nicotínicos acetilcolinérgicos (nAChRs), por ejemplo, como moduladores de subtipos de receptores nicotínicos específicos. La presente invención también describe métodos para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y desórdenes, particularmente aquéllos asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos autónomo y central.

Antecedentes de la invención

15 Se ha postulado que la nicotina tiene un número de efectos farmacológicos. Ver, por ejemplo, Pullan *et al.*, N. Engl. J. Med 330:811-815 (1994). Ciertos de estos efectos pueden estar relacionados a los efectos sobre la liberación de un neurotransmisor. La liberación de acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato en la administración de nicotina ha sido postulado (Rowell *et al.*, J. Neurochem. 43:1593 (1984); Rapier *et al.*, J. Neurochem. 50:1123 (1988); Sandor *et al.*, Brain Res. 567:313 (1991) and Vizi, Br. J. Pharmacol. 47:765 (1973); Hall *et al.*, Biochem. Pharmacol. 21:1829 (1972); Hery *et al.*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 296:91 (1977); y Toth *et al.*, Neurochem Res. 17:265 (1992)). Reportes confirmatorios y estudios adicionales recientes han incluido la modulación en el Sistema Nervioso Central (SNC) del glutamato, óxido nítrico, GABA, taquinas, citoquinas y péptidos (revisado en Brioni *et al.*, Adv. Pharmacol. 37:153 (1997)). Además, la nicotina potencia supuestamente el comportamiento farmacológico de ciertas composiciones farmacéuticas usadas para tratar ciertos desórdenes. Ver, por ejemplo, Sanberg *et al.*, Pharmacol. Biochem. & Behavior 46:303 (1993); Harsing *et al.*, J. Neurochem. 59:48 (1993) and Hughes, Proceedings from Intl. Symp. Nic. S40 (1994). Adicionalmente, efectos neuroprotectores de la nicotina han sido postulados, ver, por ejemplo, Sjak-shie *et al.*, Brain Res. 624: 295 (1993). Otros diversos efectos farmacológicos beneficiosos han sido también postulados. Ver, por ejemplo, Decina *et al.*, Biol. Psychiatry 28: 502 (1990); Wagner *et al.*, Pharmacopsychiatry 21:301 (1988); Pomerleau *et al.*, Addictive Behaviors 9:265 (1984); Onaivi *et al.*, Life Sci. 54(3):193 (1994); Tripathi *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 221:91 (1982) y Hamon, Trends in Pharmacol. Res. 15: 36 (1994).

35 Diversos compuestos que marcan los nAChRs han sido reportados por ser útiles en una amplia variedad de enfermedades y desórdenes. Ver, por ejemplo, Williams *et al.*, DN&P 7(4):205 (1994); Arneric *et al.*, CNS Drug Rev. 1 (1):1 (1995); Arneric *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79 (1996); Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1413 (1996); Lippiello *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279:1422 (1996); Damaj *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 291: 390 (1999); Chiari *et al.*, Anesthesiology 91: 1447 (1999); Lavand'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91: 1455 (1999); Holladay *et al.*, J. Med. Chem. 40 (28): 4169 (1997); Bannon *et al.*, Science 279: 77 (1998); PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, y los números de las patentes de los EE.UU. 5.583.140 de Bencherif *et al.*, 5.597.919 para Dull *et al.*, 5.604.231 de Smith *et al.* y la 5.852.041 de Cosford *et al.* Los compuestos nicotínicos son reportados por ser particularmente útiles para el tratamiento de una amplia variedad de desórdenes del SNC. De hecho, una amplia variedad de compuestos nicotínicos han sido reportados por tener propiedades terapéuticas. Ver, por ejemplo, Bencherif and Schmitt, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1 (4): 349-357 (2002), Levin and Rezvani, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1 (4): 423-431 (2002), O'Neill, *et al.*, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1 (4): 399-411 (2002), los números de patentes de los EE.UU. 5.1871.166 de Kikuchi *et al.*, 5.672.601 de Cignarella, PCT WO 99/21834 y PCT WO 97/40049, la solicitud de patente del Reino Unido GB 2295387 y la solicitud de patente europea 297.858.

50 La WO 01/32264 describe compuestos arilolefínicos y azaciclos y sus aplicaciones como inhibidores de los receptores nicotínicos acetilcolinérgicos. Un gran número de compuestos representativos son incluidos en las páginas de la 11 a la 15, incluyendo el 3-p-(2-pirrolidina-2-ilvinil) piridina y la 5-(2-pirrolidina-2-ilvinil) pirimidina.

55 N. M. Silva *et al.*, en European Journal of Medicinal Chemistry, Editions Scientifique Elsevier, páginas 163-170, describe nuevos derivados de isoxazoles designados como candidatos a ligandos de receptores nicotínicos acetilcolinérgicos.

La WO 03/008559 describe la preparación de una gama de azaciclos los cuales se afirma que son análogos de la colina en el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos (ver páginas 6 y 7).

60 Las WO 97/46554 y US-B-6.437.138 describen compuestos éter heterocíclicos de 3-piridiloximetil, los cuales se afirma que son compuestos nicotínicos colinérgicos neuronales útiles para el control de la transmisión sináptica (ver página 5, línea 5 hasta la página 15, línea 21 de la WO 97/46554 y la columna 4, línea 4 hasta la columna 12, línea 32 de la US-B-6.437.138).

65 La US-A-5.585.398 describe un grupo de compuestos de piridina y sus aplicaciones como moduladores de los receptores de acetilcolina (ver columna 1, línea 50 hasta la columna 4, línea 41).

La WO 01/19817 describe una serie de compuestos de 3-pirrolidinil-oxi-3'-piridil-éter (preferiblemente 3-pirrolidinil-metoxi-3'-(y/o 5'-6 sustituidos) piridil-éter) y sus aplicaciones en el control de la liberación de neurotransmisores en mamíferos (ver página 7, línea 1 hasta la página 15, línea 14).

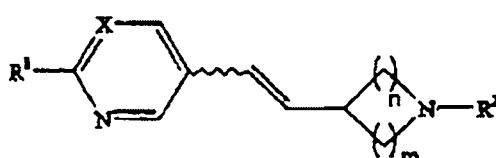
- 5 Los desórdenes del SNC son un tipo de desorden neurológico. Los desórdenes del SNC pueden ser inducidos por drogas; pueden ser atribuidos a una predisposición genética, infección o trauma; o pueden ser de etiología desconocida. Los desórdenes del SNC comprenden desórdenes neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, desórdenes de comportamiento, desórdenes cognitivos y desórdenes cognitivo afectivos. Existen varios desórdenes del SNC cuyas manifestaciones clínicas han sido atribuidas a una disfunción del SNC (i.e., desórdenes que resultan de niveles inadecuados de liberación del neurotransmisor, propiedades inadecuadas de los receptores del neurotransmisor, y/o interacción inapropiada entre los neurotransmisores y los receptores del neurotransmisor). Varios desórdenes del SNC pueden ser atribuidos a deficiencias de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.
- 10 15 Desórdenes del SNC relativamente comunes incluyen la demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia micro-infarto, demencia relacionada al SIDA, demencia vascular, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, el parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, desorden por déficit de la atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, desórdenes obsesivo-compulsivos y el síndrome de Tourette.
- 20

Existen subtipos de nAChRs tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, pero la distribución de los subtipos es heterogénea. Por ejemplo, los subtipos que son predominantes en el cerebro de vertebrados son $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, y $\alpha 3\beta 2$, mientras que aquéllos que predominan en los ganglios autonómicos son los $\alpha 3\beta 4$ y aquellos de la unión neuromuscular son los $\alpha 1\beta 1\delta\gamma$ y $\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$ (ver por ejemplo Dwoskin *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents 10: 1561 (2000) y Schmitt and Bencherif, Annual Reports in Med Chem. 35: 41 (2000)). Una limitación de algunos compuestos nicotínicos es que inducen varios efectos farmacológicos no deseados debido a sus interacciones con los nkACh en el tejido periférico (por ejemplo, mediante la estimulación de los subtipos de nAChR muscular y ganglionar). Sería deseable tener compuestos, composiciones y métodos para prevenir y/o tratar varias enfermedades o desórdenes (e.g., desórdenes del SNC), incluyendo la atenuación de los síntomas de estos desórdenes, donde los compuestos manifiesten una farmacología nicotínica con un efecto beneficioso sobre los receptores nACh del SNC (e.g., sobre el funcionamiento del SNC), pero sin efectos asociados significativos sobre los nACtaRs periféricos (compuestos específicos para los nACbRs del SNC). Sería altamente deseable además de eso el proporcionar compuestos, composiciones y métodos que ejerzan una acción en el SNC sin afectar significativamente aquellos subtipos de receptores que tienen el potencial de inducir efectos colaterales no deseados (e.g., actividad apreciable en los sitios de los músculos esquelético y cardiovascular). La presente invención proporciona dichos compuestos, composiciones y métodos.

Sumario de la invención

40 La invención proporciona un compuesto en concordancia con la reivindicación 1, una aplicación y un compuesto a utilizar en concordancia con las reivindicaciones 10, 11, 15, 18 y 19 y un método en concordancia con la reivindicación 20.

45 La presente invención describe los compuestos de vinilazacloalcano de la Fórmula (I):



55 **Formula I**

en donde:

la línea ondulada representa una geometría variable (E o Z) alrededor del doble enlace;

60 X es nitrógeno;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OR⁴, o -NR⁴R⁵;

65 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-arilo, heteroarilo (alquilo C₁₋₆), heterociclico, heterocicloalquilo, cicloalquilo o policicloalquilo;

5 m está entre 1 y 4;

10 n está entre 1 y 3;

15 R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógenos o un alquilo C₁₋₆.

Los isómeros, mezclas incluyendo mezclas racémicas, enantiómeros, diasterómeros y tautómeros de estos compuestos así como sales farmacológicamente aceptables de éstos, están también incluidos.

20 La presente invención se refiere más particularmente a los derivados de la Fórmula (I) en donde:

25 la geometría en el doble enlace es E;

30 X es N;

35 R¹ es un hidrógeno;

40 R³ es un hidrógeno;

45 n es 1;

50 m es 2; y

los isómeros de éstos, mezclas de éstos, incluyendo mezclas racémicas, enantiómeros, diasterómeros y tautómeros de éstos, y sales farmacológicamente aceptables de éstos, y hasta sus aplicaciones como ligandos de los nAChRs.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacológicamente aceptables pueden ser usados para preparar composiciones farmacéuticas y/o medicamentos destinados a prevenir desórdenes o a tratar enfermedades asociadas con la disfunción de los nAChRs, especialmente dentro del sistema nervioso central o del sistema gastrointestinal. El término “tratar” puede cubrir tanto los efectos beneficiosos sobre los síntomas y/o sobre el curso de la enfermedad en consideración.

Ejemplos de tipos de desórdenes que pueden ser tratados incluyen desórdenes neurodegenerativos, incluyendo desórdenes del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, desórdenes motores como la enfermedad de Parkinson, adicción a drogas, desórdenes de comportamiento y desórdenes inflamatorios dentro del sistema gastrointestinal. Los compuestos también pueden servir como analgésicos, por ejemplo, en el tratamiento del dolor agudo, crónico o recurrente.

40 Descripción detallada de la invención

Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento serán mejor entendidos con referencia a las siguientes realizaciones escogidas. Las definiciones siguientes serán útiles en definir el propósito de la invención.

45 Como es usado en este documento, “aromático” se refiere a 3 a 10, preferiblemente 5 y 6 anillos aromáticos y anillos heteroaromáticos.

Como es usado en este documento, “especies que contienen grupos aromáticos” se refieren a grupos funcionales que son o incluyen un grupo aromático. Por consiguiente, los grupos funcionales bencilo y fenilo son incluidos en esta 50 definición, ya que ambos son o incluyen un grupo aromático.

Como es usado en este documento, los radicales alquilo C₁₋₆ (radicales alquilos inferiores) contienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y también incluyen grupos funcionales cicloalquilo C₃₋₆ y radicales alquilo que contienen grupos funcionales cicloalquilo C₃₋₆.

55 Como es usado en este documento, los radicales alcoxi C₃₋₆ contienen de 1 hasta 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y también incluyen radicales cicloalquilos C₃₋₆ y radicales alcoxi que contienen grupos funcionales cicloalquilo C₃₋₆.

60 Como es usado en este documento, los radicales heteroarilo son seleccionados a partir del fenilo, naftilo y el indenilo.

Como es usado en este documento, los radicales heteroarilo contienen de 3 a 10 miembros, preferiblemente 5 ó 6 miembros, incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados del oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos 65 funcionales convenientes de 5 anillos heteroarilo asociados incluyen el furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tienilo, tetrazolilo, y el pirazolilo. Ejemplos de grupos funcionales de 6 anillos heteroarilo asociados incluyen el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, de los cuales el piridinilo y el pirimidinilo son los preferidos.

ES 2 309 507 T3

Como es usado en este documento, el halógeno es el cloro, flúor o el bromo.

Como es usado en este documento, los radicales policicloalquilo son estructuras fusionadas en anillos. Radicales poli-cicloalquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, el adamantilo, bornanilo, norbornanilo, bornerailo y el norbornenilo. Los radicales poli-cicloalquilos pueden también incluir uno o más heteroátomos, como el N, O e S.

Como es usado en este documento, los radicales heterociclicos contienen de 3 a 10 miembros incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados del oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos funcionales heterociclicos convenientes incluyen, pero no están limitados a, el piperidinilo, morfolinilo, pirrolodinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y el tetrahidrofurano.

Como es usado en este documento, los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de radicales cicloalquilo convenientes incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y el ciclooctilo.

Ejemplos de sales farmacéuticamente convenientes incluyen ácidos inorgánicos además de sales como el cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; ácidos orgánicos además de sales como el acetato, galactarato, propianato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, malato, fumarato, metanesulfonato, p-toluenosulfonato, y el ascorbato; sales con aminoácidos acídicos como el aspartato y el glutamato; sales de metales alcalinos como la sal de sodio y la sal de potasio; sales de metales alcalinos téreos como la sal de magnesio y la sal de calcio; la sal de amonio; sales básicas orgánicas como la sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de diciclohexalamina, y la sal N,N'-dibenziletilenediamina; y sales con aminoácidos básicos como la sal de lisina y la sal de asparagina. Las sales pueden estar en algunos casos hidratadas o en solvatos de etanol. Las sales representativas son proporcionadas en los números de las patentes de los EE.UU. 5.597.919 de Dulle *et al.*, 5.616.716 de Dull *et al.*, y 5.663.356 de Ruecroft *et al.*

Como es usado en este documento, un “agonista” es una sustancia que estimula su unión al ligando, típicamente un receptor. La estimulación es definida en el contexto de un ensayo particular, o puede estar aparente en la literatura a partir de una discusión que en este documento realiza la comparación de un factor o sustancia que es aceptada como un “agonista” o un “antagonista” de la unión específica al ligando bajo circunstancias sustancialmente similares como es apreciado por aquellos expertos en la técnica. La estimulación puede estar definida con respecto a un incremento en un efecto o función particulares que es inducido por la interacción del agonista o el agonista parcial con la unión al ligando y puede incluir efectos alostéricos.

Como es usado en este documento, un “antagonista” es una sustancia que inhibe su unión al ligando, típicamente un receptor. La inhibición es definida en el contexto de un ensayo particular, o puede ser aparente en la literatura a partir de una discusión que en este documento realiza una comparación de un factor o sustancia que es aceptada por ser un “agonista” o un “antagonista” de una unión específica a un ligando bajo circunstancias sustancialmente similares como es apreciado por aquellos expertos en la técnica. La inhibición puede ser definida con respecto a una disminución en un efecto o función particulares que es inducido por la interacción del antagonista con la unión al ligando, y puede incluir efectos alostéricos.

Como es usado en este documento, un “agonista parcial” es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación en su unión al ligando que intermedia entre aquel antagonista total o completo y un agonista definido por cualquier estándar aceptado para la actividad del agonista. Será reconocido que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición es definida intrínsecamente por cualquier sustancia o categoría de sustancias por ser definidas como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales. Como es usado en este documento, “actividad intrínseca”, o “eficacia” describe en alguna medida la efectividad biológica del complejo de unión al ligando. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el cual la actividad intrínseca o la eficacia debieran ser definida dependerá en el contexto del complejo de unión al ligando (e.g., receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante hacia un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo en el segundo sistema mensajero utilizado. Ver Hoyer, D. y Boddeke, H., Trends Pharmacol Sci. 14(7):270-5 (1993). Dónde dichas evaluaciones contextualmente específicas son relevantes, y como ellos debieran ser relevantes en el contexto de la presente invención, será aparente para aquel experto ordinario en la técnica.

Como es usado en este documento, aquellos neurotransmisores liberados por mediación de los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no están limitados a, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato, y los compuestos descritos funcionan en este documento como agonistas o agonistas parciales en uno o más nAChRs del SNC.

60 I. Compuestos

Los compuestos de la Fórmula (I) tienen uno o más carbonos asimétricos y pueden por lo tanto existir en formas de isómeros, mezclas racémicas, enantiómeros y diasterómeros. Estos compuestos individuales, y sus mezclas pretenden encontrarse dentro del alcance de la presente invención.

Los siguientes son compuestos representativos de la Fórmula (I):

(R)- y (S)-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina

5 (R)- y (S)-5-((F)-2-(1-metilpirrolidina-3-il) vinil) pirimidina

(R)- y (S)-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) pirimidina

10 (R)- y (S)-5-((E)-2-(1-metilpiperidina-3-il) vinil) pirimidina

5-((E)-2 piperidina-4-ilvinil) pirimidina

15 5-((E)-2-(1-metilpiperidina-4-il) vinil) pirimidina

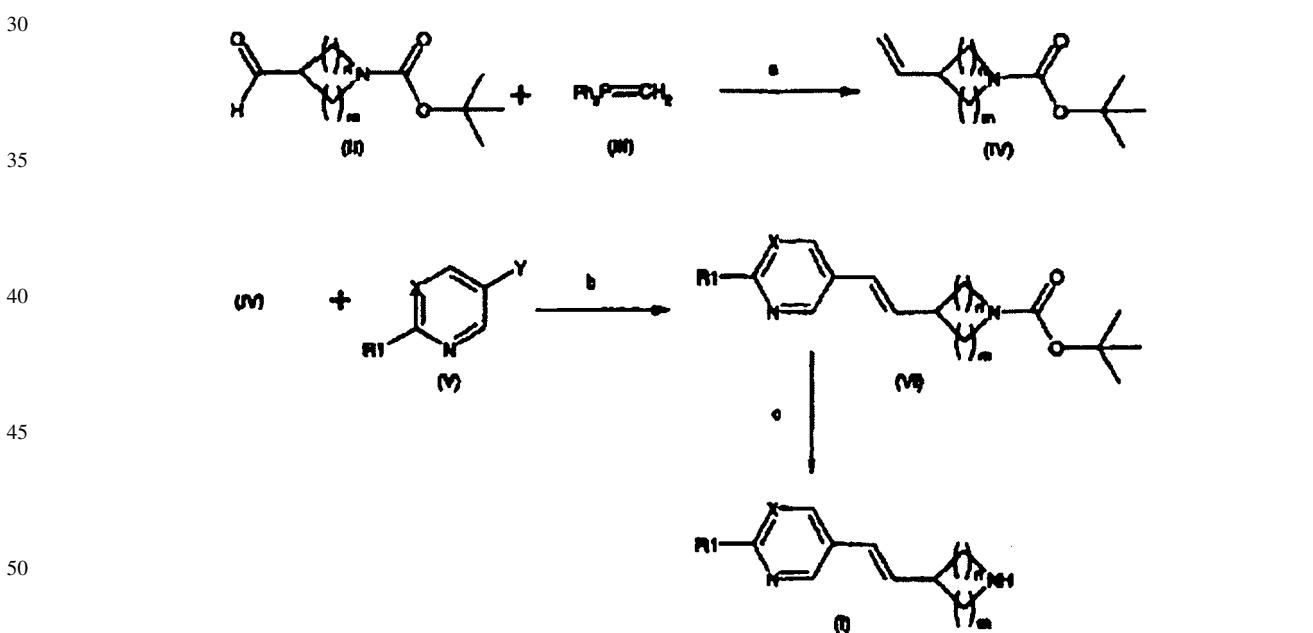
15 5-((E)-2-azetidina-3-ilvinil) pirimidina; y

5-((E)-2-(1-metilazetidina-3-il) vinil) pirimidina.

En cada uno de estos compuestos, isómeros individuales de éstos, mezclas de éstos, incluyendo mezclas racémicas, 20 enantiómeros, diasterómeros y tautómeros de éstos, y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, son destinados por estar dentro del propósito de la presente invención.

II. Preparación del compuesto

25 Mientras que otras estrategias sintéticas serán aparentes para aquellos expertos en la técnica, los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^3 representa un hidrógeno pueden ser obtenidos a partir de un compuesto, de fórmula general (II) en concordancia con el siguiente esquema de síntesis general.



55 El esquema general de síntesis es como sigue:

- un aldehído de fórmula general (II) es reaccionado con el iluro de fosforano (III);
- el vinilazacicloalcano de fórmula general (IV) es reaccionado con un haluro de heteroarilo de fórmula general (V, donde Y= halógeno);
- el grupo tert-butoxicarbonilo es eliminado del compuesto de fórmula general (VI);

60 y el producto es aislado y convertido opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable.

65 La reacción (a) entre el aldehído de fórmula general (II) y el iluro de fosforano (III) tiene lugar ventajosamente bajo una atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o argón) en un solvente inerte como el tetrahidrofurano a temperatura

entre -10°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente entre aproximadamente -5°C y 22°C aproximadamente.

- La reacción (b) entre un vinilazacicloalcano de fórmula general (IV) y un haluro de heteroarilo apropiado de fórmula general (V) tiene lugar ventajosamente bajo una atmósfera inerte en presencia de un catalizador como el acetato de paladio, una base como el diisopropiletilamina y una sal inorgánica como el cloruro de litio, en un solvente inerte como la dimetilformamida a una temperatura entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Idealmente, la temperatura de la reacción está en la región de aproximadamente 110°C.
- En otra realización, la reacción (b) entre un vinilazacicloalcano de fórmula general (IV) y un haluro de heteroarilo apropiado de fórmula general (V) puede ser realizada bajo una atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o bajo argón) en presencia de un catalizador como el acetato de paladio y una fosfina como la trifenilfosfina en un medio básico, por ejemplo en presencia de una base como la trietilamina, a una temperatura entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, preferiblemente a una temperatura en la región de 110°C.
- La reacción (c) tiene lugar generalmente en concordancia con los métodos convencionales los cuales no afectan desfavorablemente el resto de la molécula, en particular mediante las aplicaciones de los métodos descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd ed.), A. Wiley - Interscience Publication (1991). Por ejemplo, la reacción (c) de eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo del compuesto general de fórmula (VI) tiene lugar preferiblemente bajo atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o bajo argón) en presencia de un ácido como el ácido trifluoroacético en un solvente inerte, como el diclorometano a una temperatura entre -10°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura entre -5°C y una temperatura en la región de 22°C.
- Alternativamente la reacción (c) de eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo del compuesto de fórmula general (VI) puede ser realizada preferiblemente bajo una atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o bajo argón) por la acción de yoduro de trimetilsililo en un solvente inerte como el diclorometano a una temperatura entre -10°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción en la región de 22°C.
- Los derivados de la fórmula general (I) en la cual R³ no representa un hidrógeno pueden ser obtenidos a partir de un compuesto de fórmula general (I) en el cual R³ representa un átomo de hidrógeno en concordancia con los métodos convencionales de alquilación de aminas los cuales no afectan desfavorablemente al resto de la molécula, en particular mediante las aplicaciones de los métodos descritos por R.C. Larock *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989).
- Alternativamente los derivados de fórmula general (I) en los cuales R³ representa un metilo pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (i) en el cual R³ representa un hidrógeno con una solución de formaldehído en ácido fórmico a una temperatura entre 22°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.
- Los compuestos de la fórmula general (II) los cuales no están disponibles comercialmente pueden ser obtenidos mediante la aplicación o adaptación de métodos descritos por Peschke B. *et al.*, Eur. J. Med. Chem. 34:363-380 (1999), los contenidos de los cuales están incorporados por la presente en la referencia.
- Los compuestos de fórmula general (V) los cuales no están disponibles comercialmente pueden ser obtenidos mediante la aplicación o adaptación de métodos descritos en PCT WO 00/75110, los contenidos de los cuales están incorporados por la presente en la referencia.
- Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser aislados y purificados usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la cristalización, la cromatografía y/o la extracción.
- En los esquemas arriba mencionados, en donde algunos o más grupos R son o contienen grupos que son potencialmente reactivos bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, -OH, -SH, -NH₂ o -CO₂H, será fácilmente aparente para aquellos expertos en la técnica que estos grupos funcionales pueden requerir el uso de "grupos protectores" convenientes durante las reacciones para "bloquear" la reactividad del grupo -R. Estos grupos "protectores" pueden ser elegidos, introducidos y escindidos en concordancia con T.W. Greene y P.G.M. Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd ed.), A. Wiley - Interscience Publication (1991)).
- Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos de fórmula general (IV) pueden ser obtenidos en una forma óptimamente pura mediante la separación de sus racímeros en concordancia con métodos convencionales (i.e., resolución de enantiómeros), o mediante el uso a partir de materiales óptimamente puros.
- Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser óptimamente convertidos además en sales con un mineral o ácido orgánico mediante la acción de dicho ácido en un solvente apropiado, por ejemplo, un solvente orgánico como es el alcohol, una cetona, un éter o un solvente clorinado. Estas sales de igual modo forman parte de la invención.
- Sales aceptables farmacéuticamente representativas incluyen, pero no están limitados a, el bencenosulfonato, metilenebis (β-oxinaftato), nitrato, oxalato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato, p-toluenosulfonato, y sales de hemigalactarato y galactarato.

III. Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas en concordancia con la invención incluyen un compuesto de Fórmula (I) o una sal de éste, en estado puro o en forma de una composición en la cual está combinada con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o activo fisiológicamente. Dichas composiciones pueden ser administradas, por ejemplo, oralmente, parenteralmente, rectalmente o tópicamente.

Ejemplos de composiciones sólidas para la administración oral incluyen, pero no están limitados a, tabletas, píldoras, partículas finamente dispersas (cápsulas de gelatina, obleas) y gránulos. En estas composiciones, el compuesto activo está mezclado con uno o más disolventes inertes, como el almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílica, idealmente bajo una corriente de un gas inerte como el argón.

Las composiciones pueden también incluir sustancias diferentes a los disolventes, por ejemplo, uno o más lubricantes como el estearato de magnesio o talco, un colorante, un revestimiento (tabletas recubiertas) o un barnizado.

Ejemplos de composiciones líquidas para la administración oral incluyen, pero no están limitados a, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y licores que son farmacéuticamente aceptables y contienen disolventes típicamente inertes como el agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o parafina líquida. Estas composiciones pueden comprender sustancias diferentes a los disolventes, por ejemplo, agentes humectantes, edulcorantes, espesantes, saborizantes y estabilizadores.

Las composiciones estériles para la administración parenteral pueden incluir, por ejemplo, soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones y emulsiones. Ejemplos de solventes y sustancias convenientes incluyen, pero no están limitados a soluciones acuosas, preferiblemente soluciones acuosas amortiguadas, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, especialmente el aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, el oleato de etilo, y otros solventes orgánicos apropiados. Estas composiciones pueden también incluir adyuvantes, especialmente los agentes humectantes, agentes isotónicos, emulsificadores, dispersantes y estabilizadores. Dichas composiciones estériles pueden ser esterilizadas en un número de vías, por ejemplo mediante filtración aséptica, mediante la incorporación de agentes esterilizantes dentro de la composición, mediante irradiación o por calentamiento. También pueden ser preparadas en forma de composiciones sólidas estériles las cuales pueden ser disueltas en el momento necesario en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Ejemplos de composiciones para la administración rectal incluyen, pero no están limitados a, supositorios y cápsulas rectales que, además del producto activo, pueden incluir excipientes como el cacao, mantequilla, glicéridos semisintéticos y glicoles de polietileno.

Las composiciones para la administración tópica pueden, por ejemplo, ser cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

Las composiciones farmacéuticas pueden también incluir otros varios componentes como aditivos o complementos. Componentes o complementos ejemplificantes farmacéuticamente aceptables los cuales son empleados en circunstancias relevantes incluyen anti-oxidantes, agentes limpiadores de radicales libres, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmunosupresores, anticoagulantes, agentes amortiguadores, agentes anti-inflamatorios, anti-piréticos, uniones libres en el tiempo, anestésicos, esteroides y corticosteroides. Dichos componentes pueden proporcionar beneficios terapéuticos adicionales, actúan para afectar la acción terapéutica de la composición, o actúan hacia la prevención de cualquiera de los efectos potenciales colaterales los cuales pueden ser acarreados como resultado de la administración de la composición farmacéutica. En ciertas circunstancias, un compuesto de la presente invención puede ser empleado como parte de una composición farmacéutica con otros compuestos para prevenir o tratar un desorden particular.

IV. Métodos de tratamiento

Los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades y desórdenes para los cuales otros tipos de compuestos nicotínicos han sido postulados como terapéuticos. Ver, por ejemplo, Williams *et al.*, DN&P 7 (4): 205-227 (1994), Arneric *et al.*, CNS Drug Rev. 1 (1): 1-26 (1995), Arneric *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 5 (1): 79-100 (1996), Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1413 (1996), Lippiello *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1422 (1996), Damaj *et al.*, Neuroscience (1997), Holladay *et al.*, J. Med. Chem. 40 (28): 4169-4194 (1997), Bannon *et al.*, Science 279: 77-80 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, y los números de las patentes de los EE.UU. 5.583.140 para Bencherif *et al.*, 5.597.919 para Dull *et al.*, y 5.604.231 para Smith *et al.*

Los compuestos pueden ser usados también como una terapia complementaria en combinación con terapias existentes en el manejo de los tipos de enfermedades y desórdenes antes mencionados. En dichas situaciones, es de preferencia administrar los ingredientes activos en un modo que minimice los efectos sobre los subtipos de nAChR como son aquéllos que están asociados con la masa muscular y ganglios. Esto puede ser llevado a cabo mediante la liberación del fármaco marcado y/o mediante el ajuste de la dosis para que así el efecto deseado sea obtenido sin llegar a la dosis mínima requerida para alcanzar efectos colaterales significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para aliviar cualquiera de los síntomas asociados con aquellas condiciones, enfermedades y desórdenes.

Ejemplos de enfermedades y desórdenes que pueden ser tratados incluyen desórdenes neurológicos, desórdenes neurodegenerativos, en particular, desórdenes del SNC, y desórdenes inflamatorios. Los desórdenes del SNC pueden ser inducidos por drogas; pueden ser atribuidos a una predisposición genética, infección o trauma; o puede ser de etiología desconocida. Los desórdenes del SNC comprenden desórdenes neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas

- 5 y enfermedades mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, desórdenes de comportamiento, desórdenes cognitivos y desórdenes cognitivo afectivos. Existen varios desórdenes del SNC cuyas manifestaciones clínicas han sido atribuidas a una disfunción del SNC (i.e., desórdenes que resultan de niveles inadecuados de liberación del neurotransmisor, propiedades inadecuadas de los receptores del neurotransmisor, y/o interacción inadecuada entre los neurotransmisores y los receptores del neurotransmisor). Varios desórdenes del SNC pueden ser atribuidos a deficiencias 10 de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

Ejemplos de desórdenes del SNC que pueden ser tratados usando los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas, incluyen la demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia micro-infarto, demencia relacionada al sida, demencia vascular, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, el parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, desorden por déficit de la atención, ansiedad, depresión, dislexia, depresión en la esquizofrenia, desórdenes obsesivo-compulsivos, síndrome de Tourette, defecto cognitivo moderado (DCM), deterioro cognoscitivo asociado a la edad (DECAE), desórdenes cognitivo y amnésico precoces los cuales

- 15 están relacionados con la edad o son consecuencia del alcoholismo, o síndrome de inmunodeficiencia, o están asociados con desórdenes vasculares, con alteraciones genéticas (como, por ejemplo, la trisomía 21) o con deficiencias en la atención o deficiencias de aprendizaje, enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas como la esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neuropatías periféricas, y traumas vertebral o cerebral. Además, los compuestos 20 pueden ser usados para tratar la adicción a la nicotina y/o otros desórdenes de comportamiento relacionados a sustancias que conducen a una dependencia (e.g., alcohol, cocaína, heroína y opiáticos, psicoestimulantes, benzodiazepinas y barbituratos). Los compuestos pueden ser usados también para tratar patologías que exhiben un carácter inflamatorio dentro del sistema gastrointestinal como la enfermedad de Crohn, síndrome de irritabilidad intestinal, colitis ulcerosa, 25 y en la diarrea.

- 30 La forma en la cual los compuestos son administrados puede variar. Los compuestos pueden ser administrados por inhalación (e.g., en forma de un aerosol ya sea nasalmente o usando productos de distribución colocados en adelante en la patente de los EE.UU No. 4.922.901 de Brooks *et al.*); tópicamente (e.g., en forma de loción); oralmente (e.g., en forma líquida dentro de un solvente como lo es un líquido acuoso o no acuoso, o dentro de un portador sólido); intravenosamente (e.g., dentro de una solución de dextrosa o de salina); como una infusión o inyección (e.g., como una 35 suspensión o como una emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptables); intratecalmente; intracerebroventricularmente; o transdérmicamente (e.g., usando un parche transdérmico). Aunque es posible administrar los compuestos en forma de una masa química activa, es preferido presentar cada compuesto en la forma de una composición o formulación farmacéuticas para una administración efectiva y eficiente. Métodos ejemplificantes para la administración de dichos compuestos serán aparentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos 40 pueden ser administrados en forma de una tableta, una cápsula encubierta en gelatina o una cápsula liberada en el tiempo. Cual otro ejemplo, los compuestos pueden ser liberados transdérmicamente usando tipos de tecnologías de parches disponibles a partir de Novartis y la Corporación Alza. La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser intermitente, o a una tasa gradual, continua, constante o controlada en un animal de sangre caliente (e.g., mamíferos como el ratón, la rata, el conejo, el perro, el cerdo, la vaca, o el mono); pero ventajosamente es administrado preferiblemente a un ser humano. Además, el momento y el número de veces por día en que 45 la composición farmacéutica es administrada pueden variar. La administración de preferencia es aquella en que los ingredientes activos de la formulación farmacéutica interactúan con sitios del receptor dentro del cuerpo del sujeto que afecta el funcionamiento del SNC o del tracto gastrointestinal (TGI). Más específicamente, en la administración de tratamiento de un desorden del SNC de preferencia para así optimizar el efecto sobre aquellos subtipos de receptores 50 relevantes los cuales tienen un efecto sobre el funcionamiento del SNC, mientras que minimiza los efectos sobre los subtipos de receptores de tipo muscular. Otros métodos convenientes para la administración de los compuestos de la presente invención son descritos en la patente de los EE.UU. No. 5.604.231 de Smith *et al.*, revelación la cual es incorporada en este documento en su totalidad en la referencia.

- 55 La dosis apropiada del compuesto es aquella cantidad efectiva para prevenir la ocurrencia de los síntomas del desorden o para tratar algunos síntomas del desorden del cual el paciente sufre. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica", o "dosis efectiva" es significado de la cantidad suficiente para inducir los efectos terapéuticos o farmacológicos deseados, resultando de este modo en un tratamiento o prevención efectivos del desorden. De este modo, cuando se trata un desorden del SNC, una cantidad efectiva del compuesto es una cantidad suficiente que atraviesa la barrera hemato-encefálica del sujeto, para unirse a sitios de receptores relevantes en el cerebro del sujeto, y para activar los subtipos de receptores nicotínicos específicos relevantes (e.g., proporcionar una secreción del neurotransmisor, resultando de este modo en una prevención o tratamiento efectivos del desorden). La prevención del desorden es manifestada por la dilución de los síntomas del desorden. El tratamiento del desorden es manifestado por la disminución en los síntomas asociados con el desorden o la recurrencia de los síntomas del desorden.

- 60 65 La dosis efectiva puede variar, dependiendo en factores como la condición del paciente, la severidad de los síntomas del desorden, y la forma en que la composición farmacéutica es administrada. Para los pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos requiere generalmente de la administración del compuesto en una cantidad suficiente

para activar los receptores relevantes para efectuar la liberación del neurotransmisor (e.g., dopamina) pero la cantidad debe ser insuficiente para inducir efectos sobre los músculos esqueléticos y ganglios en cualquier grado significativo. La dosis efectiva de los compuestos diferirá ciertamente de paciente en paciente pero en general incluye cantidades de inicio en donde los efectos del SNC y otros efectos terapéuticos deseados ocurren, sólo por debajo de la cantidad en 5 donde los efectos musculares son observados.

Las dosis dependen del efecto deseado, la duración del tratamiento y en la ruta de administración utilizada; ellos están generalmente entre 0,05 mg y 100 mg de sustancia activa oralmente por día para un adulto.

10 En términos generales, el doctor determinará la dosis apropiada como una función de la edad, peso y todos los demás factores específicos del paciente.

Los compuestos tienen preferiblemente la capacidad para atravesar la barrera hemato-encefálica del paciente. Como tal, dichos compuestos tienen la capacidad para entrar al sistema nervioso central del paciente. Los valores del log P 15 de los compuestos típicos, los cuales son útiles para llevar a cabo la presente invención son generalmente mayores que 0 aproximadamente, con frecuencia son aproximadamente mayores que 0,5, y frecuentemente son aproximadamente mayores que 1. Los valores de log P de dichos compuestos típicos son generalmente menores que 3,5 aproximadamente, con frecuencia son menores que aproximadamente 3, y algunas veces son menores que 2,5 aproximadamente. Los valores de log P proporcionan una medida de la capacidad de un compuesto para atravesar una barrera de difusión, 20 como una membrana biológica. Ver, Hansch, *et al.*, J. Med. Chem. 11:1(1968).

Los compuestos tienen la capacidad para unirse a, y en la mayoría de las circunstancias, causar activación de, los nAChRs del cerebro del paciente (e.g., tal como aquellos receptores que modulan la liberación de dopamina). Como tal, dichos compuestos tienen la capacidad para expresar una farmacología nicotínica, y en particular, para actuar 25 como agonistas o agonistas parciales. Las constantes de unión al receptor de los compuestos típicos, útiles en llevar a cabo la presente invención exceden generalmente los 0,1 nM aproximadamente, con frecuencia exceden los 1 nM aproximadamente, y frecuentemente exceden los 10 nM aproximadamente. Las constantes de unión al receptor de dichos compuestos típicos generalmente son menores que 1 μ M aproximadamente, con frecuencia son menores que 100 nM aproximadamente, y frecuentemente son menores que 50 nM aproximadamente. Las constantes de unión al 30 receptor proporcionan una medida de la capacidad del compuesto para unirse a la mitad de los sitios relevantes del receptor de ciertas células cerebrales del paciente. Ver, Cheng, *et al.*, Biochem. Pharmacol. 22:3099(1973).

Los compuestos útiles en concordancia al método de la presente invención tienen la capacidad de demostrar una función nicotínica mediante la inducción efectiva de un flujo de iones a través, y/o la secreción del neurotransmisor a 35 partir de, preparaciones de terminaciones nerviosas (e.g., sinaptosomas talámico o estriatal). Como tal, dichos compuestos tienen la capacidad de causar que neuronas relevantes se conviertan activadas, y en la liberación o secreción de acetilcolina, dopamina, y otros neurotransmisores. Generalmente, los compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención proporcionan efectivamente la activación del receptor relevante en cantidades de al menos un 30 por ciento aproximadamente, con frecuencia al menos un 50 por ciento aproximadamente, y frecuentemente al menos 40 un 75 por ciento, de lo proporcionado al máximo por la (S)-(-)-nicotina. Generalmente, los compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención son más potentes que la (S)-(-)-nicotina en inducir una activación del receptor relevante. Generalmente, los compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención proporcionan efectivamente la secreción de dopamina en cantidades de un 50 por ciento aproximadamente, con frecuencia al menos un 75 por ciento aproximadamente, y frecuentemente al menos un 100 por ciento aproximadamente, de aquel proporcionado 45 al máximo por la (S)-(-)-nicotina. Ciertos compuestos de la presente invención pueden proporcionar la secreción de dopamina en una cantidad la cual puede exceder aquella proporcionada al máximo por la (S)-(-)-nicotina. Generalmente, los compuestos típicos útiles en llevar a cabo la presente invención son menos potentes que la (S)-(-)-nicotina en inducir la secreción del neurotransmisor, como la secreción de dopamina.

50 Los compuestos de la presente invención, cuando son empleados en cantidades efectivas en concordancia con el método de la presente invención, carecen de la capacidad para inducir la activación de los nAChRs del músculo humano en cualquier grado significativo. Con relación a esto, los compuestos de la presente invención demuestran una pobre capacidad para causar un flujo de ión rubidio isotópico a través de los nAChRs en preparaciones de células que expresan los receptores nicotínicos acetilcolina de tipo muscular. De este modo, dichos compuestos exhiben unas 55 constantes de activación del receptor o valores EC₅₀ (i.e., los cuales proporcionan una medida de la concentración del compuesto necesario para activar a la mitad de los sitios del receptor relevante del músculo esquelético de un paciente) los cuales son extremadamente elevados (i.e., mayores que 100 μ M aproximadamente). Generalmente, los compuestos típicos preferidos útiles en llevar a cabo la presente invención activan el flujo del ión rubidio isotópico en menos de un 10 por ciento, a menudo menor que un 5 por ciento, de lo proporcionado al máximo por la S(-)-nicotina.

60 Los compuestos de la presente invención, cuando son empleados en cantidades efectivas en concordancia con el método de la presente invención, carecen de la capacidad para inducir la activación de los nAChRs en los ganglios humanos en cualquier grado significativo. Esta selectividad de los compuestos de la presente invención contra aquellos nAChRs responsables de los efectos cardiovasculares colaterales es demostrada por la carencia de la capacidad de estos compuestos para activar la función nicotínica del tejido cromafín adrenal, derivado de la glándula adrenal. Generalmente, los compuestos típicos preferidos útiles en llevar a cabo la presente invención activan al máximo el flujo del ión rubidio isotópico en menos de un 10 por ciento, con frecuencia en menos de un 5 por ciento, de lo proporcionado al máximo por la S(-)-nicotina.

Los compuestos son efectivos con respecto a la provisión en algún grado de prevención en la progresión de los desórdenes del SNC, aliviando los síntomas del SNC, y aliviando en algún grado la recurrencia de los desórdenes del SNC. Sin embargo, dichas cantidades efectivas de aquellos compuestos no son suficientes para inducir cualquiera de los apreciables efectos nicotínicos no deseados. Como es demostrado mediante los efectos disminuidos en las preparaciones consideradas por reflejar los efectos sobre el sistema cardiovascular, o los efectos sobre el músculo esquelético. Como tal, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una ventana terapéutica en la cual el tratamiento de ciertos desórdenes del SNC es proporcionado, y los efectos efectos/colateral son evitados. Esto es, que una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención sea lo suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC, pero que sea insuficiente (i.e., no a un nivel suficientemente elevado) en proporcionar los efectos colaterales no deseados. Preferiblemente, la administración efectiva de un compuesto de la presente invención beneficioso en el tratamiento de desórdenes del SNC ocurre sobre la administración de menos que 1/3, una frecuencia menor que 1/5, y a menudo menor que 1/10, que la cantidad suficiente para causar cualquiera de los efectos colaterales en un grado significativo.

15 Ejemplos sintéticos

Los siguientes ejemplos sintéticos están proporcionados para ilustrar la presente invención, y no deben ser interpretados como limitantes de ésta. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes están en peso, a menos que se indique otra cosa. Los rendimientos de la reacción son reportados en porcentajes en moles.

20 Ejemplo comparativo 1

3-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil)-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina hemigalactarato racémico

25 El ácido trifluoroacético (0,91 cm³, 11,7 mmol) fue adicionado en forma de gota a una solución de 3-[(E)-2-[5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina-3-il] vinil] pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en 4,5 cm³ de diclorometano, el cual estaba bajo argón y fue enfriado a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 0,5 h y después a una temperatura en la región de 22°C durante 20 h y fue concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo aceitoso fue colocado en 5 cm³ de agua y la solución resultante fue puesta básica (pH=8) mediante la adición de una solución acuosa de amonio al 28% y entonces extraída con 25 cm³ de diclorometano 3 veces. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con 25 cm³ de agua, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas hasta secarse bajo una presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,225 g de un aceite color naranja, el cual fue purificado mediante sílica gel para cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol (9/1 después 8/2 en volumen). El ácido galáctico (0,038 g, 0,18 mmol) fue adicionado a una solución de este aceite en 2 cm³ de metanol al cual se le ha sido adicionado 0,5 cm³ de agua. La mezcla fue realizada en reflujo y enfriada a una temperatura en la región de 22°C y el material insoluble fue removido por filtración. El filtrado fue concentrado hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) y el residuo aceitoso fue colocado en 2 cm³ de etanol. El sólido precipitado fue filtrado totalmente, lavado con 2 cm³ de acetato de isopropilo y 2 cm³ de éter de diisopropilo y después secado a 40°C bajo el vacío (2,7 kPa) para dar 0,066 g de 3-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil)-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina hemigalactarato racémico en la forma de un sólido beige. El espectro de masa (EI): m/z 274 (M⁺), m/z 232. El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂ SO d6 con unas pocas gotas de CD₃COOD d4, δ en ppm): 1,61 (m: 2H); 1,82 (m: 1H); 1,98 (m: 2H); 2,17 (m: 1H); 2,96 (dd, J= 10,5 y 8,5 Hz: 1H); 3,07 (m: 1H); desde 3,10 hasta 3,40 (m: 2H); 3,41 (dd, J= 10,5 y 7,5 Hz: 1H); 3,50 (ddd, J= 12 -9,5 y 3 Hz: 2H); 3,79 (s: 1H); 3,87 (dt, J=12 y 4,5 Hz: 2H); 4,24 (s: 1H); 4,69 (m: 1H); 6,43 (dd, J = 16 y 7 Hz: 1H); 6,56 (d, J = 16 Hz: 1H); 7,49 (m: 1H); 8,20 (m: 2H).

45 El 3-[(E)-2-[5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina-3-il] vinil] pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico puede ser preparado como sigue:

50 El acetato de paladio (0,117 g, 0,52 mmol), 0,678 g (16 mmol) de cloruro de litio y 7,25 cm³ (42 mmol) de etildiisopropilamina fueron adicionados en sucesión a una solución de 1,33 g (5,17 mmol) de 3-bromo-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina bajo argón y 1,2 g (5,17 mmol) de 3-vinilpirrolidona-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en 7,25 cm³ de dimetilformamida. Después de 3 horas de calentamiento a 110°C con agitación, la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas a una temperatura en la región de 22°C y después concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo aceitoso fue colocado en 50 cm³ de acetato de etilo y la solución resultante fue lavada en sucesión con 25 cm³ de agua 2 veces, 25 cm³ de solución saturada de bicarbonato, 25 cm³ de agua 2 veces y 25 cm³ de solución de cloruro de sodio saturada y después fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 1,4 g de aceite pardo. Este residuo fue purificado mediante sílica gel para cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (8/2 en volumen)). La concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) dio 0,44 g de un aceite amarillo el cual fue usado sin una purificación ulterior en el resto de la síntesis.

55 La 3-bromo-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina puede ser preparada como sigue:

60 El azodicarboxilato de dietilo (7,1 cm³, 45 mmol) fue adicionado en forma de gota a una solución de 5,22 g (30 mmol) de 5-bromopiridina-3-ol, 4,69 g de tetrahidropirano-4-ol (45 mmol) bajo argón y 11,8 g (45 mmol) de trifenilfosfina en 150 cm³ de tolueno. Después de 20 horas de calentamiento bajo un reflujo con agitación, la mezcla de reacción fue puesta a una temperatura en la región de 22°C y después lavada en sucesión con 75 cm³ de agua 2 veces, 75 cm³ de una solución saturada de bicarbonato 2 veces, 75 cm³ de agua 2 veces, y 75 cm³ de solución

5 saturada de cloruro de sodio y entonces la solución orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar una aceite color naranja. El residuo fue mezclado con 100 cm³ de éter de diisopropilo y el sólido formado fue filtrado totalmente y lavado con 25 cm³ de éter de diisopropilo 2 veces. El filtrado fue concentrado hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 10 g de un aceite color naranja. El residuo fue purificado mediante sílica gel para cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (8/2 en volumen)). La concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) dio 7,3 g de 3-bromo-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina en forma de un aceite amarillo. El espectro RMN H¹ 300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 1,59 (m: 2H); 1,99 (m: 2H); 3,49 (ddd, J = 12,5 - 9,5 y 3 Hz: 2H); 3,87 (dt, J = 12,5 y 4,5 Hz: 2H); 4,75 (m: 1H); 7,82 (dd, J = 2,5 y 2 Hz: 1H); 8,28 (d, J = 2 Hz: 1H); 8,33 (d, J = 2,5 Hz: 1H).

10 La 3-vinilpirrolidona-1- éster tert-butil de ácido carboxílico racémico puede ser preparado como sigue:

15 El n-butillitio fue adicionado en hexano (44 cm³ de una solución 1,6N) en forma de gota a una suspensión de 25,5 g (71 mmol) de bromuro de trifenilmetilfosfonio en 300 cm³ de tetrahidrofurano, el cual estaba bajo argón y enfriado a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 0,5 h y después mezclada con una solución de 7,1 g (35,6 mmol) de 3-formilpirrolidina-1- éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en 100 cm³ de tetrahidrofurano. Pasada 20 2,5 horas de reacción a una temperatura en la región de 22°C, la mezcla fue vertida dentro de 600 cm³ de solución acuosa de cloruro de amonio saturada. Seguidamente de la adición del acetato de etilo, la fase orgánica fue extraída por decantación, lavada dos veces con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y después secada sobre sulfato de magnesio y concentrado hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite resultante fue purificado mediante sílica gel para cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (95/5 seguido de 9/1 en volumen)). La concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) dio 6,3 g de 3-vinilpirrolidona-1- éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en forma de un aceite incoloro. El espectro de masa (ES): m/z 198 (MH⁺), m/z=142.

25 Ejemplo 2

5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina hemigalactarato racémico

30 El ácido trifluoroacético (1,2 cm³, 15,6 mmol), fue adicionado en forma de gota a una solución de 0,43 g de 3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en 6 cm³ de diclorometano, el cual estéa bajo argón y enfriado a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 0,5 h y después a una temperatura en la región de 22°C durante 20 horas y fue concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo aceitoso fue colocado en 5 cm³ de agua y la solución resultante fue hecha básica (pH=8) mediante la adición de una solución acuosa de amonio al 28% y fue entonces extraída con 25 cm³ de diclorometano 3 veces. Las fases 35 orgánicas combinadas fueron lavadas con 25 cm³ de agua, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,126 g de un aceite color naranja el cual fue purificado mediante sílica gel para cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/ metanol (9/1 seguido de 8/2 en volumen)). La concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) dio 0,1 g (0,57 mmol) de un aceite color naranja. El ácido galactárico (0,06 g, 0,28 mmol) fue adicionado a una solución de este aceite en 2 cm³ de metanol al cual 0,5 cm³ de agua se la 40 ha sido adicionada. La mezcla fue hecha en reflujo y enfriada a una temperatura en la región de 22°C y el material insoluble fue removido mediante filtración. El filtrado fue concentrado hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) y el residuo aceitoso fue colocado en 2 cm³ de etanol. El sólido precipitado fue filtrado totalmente, lavado con 2 cm³ de acetato de isopropilo y 2 cm³ de éter de diisopropilo y después secado a 40°C bajo vacío (2,7 kPa) para dar 0,1 g de 45 5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina hemigalactarato racémico en forma de un sólido ocre. El espectro de masa (DCI): m/z 176 (MH⁺). El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 con unas pocas gotas de CD₃COOD d4, 8 en ppm): 1,82 (m: 1H); 2,18 (m: 1H); 2,98 (dd, J = 11 y 8,5 Hz: 1H); 3,10 (m: 1H); 3,20 (m: 1H); 3,33 (m: 1H); 3,42 (dd, J = 11 y 7,5 Hz: 1H); 3,79 (s: 1H); 4,24 (s: 1H); 6,55 (límite AB: 2H); 8,87 (s: 2H); 9,04 (s: 1H).

50 La 3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico puede ser preparada como sigue:

55 El acetato de paladio (0,117 g, 0,52 mmol), 0,678 g (16 mmol) de cloruro de litio y 7,25 cm³ (42 mmol) de etildiisopropilamina fueron adicionados en sucesión a una solución de 0,822 g (5,17 mmol) de 5-bromopiridina bajo argón y 1,2 g (5,17 mmol) de 2-vinilpirrolidona-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en 15 cm³ de dimetilformamida. Después de 3 horas de calentamiento a 110°C con agitación, la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a una temperatura en la región de 22°C y después concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo aceitoso fue colocado en 50 cm³ de acetato de etilo y la solución resultante fue lavada en sucesión con 25 cm³ de agua 2 veces, 25 cm³ de una solución saturada de bicarbonato, 25 cm³ de agua 2 veces y 25 cm³ de una 60 solución saturada de cloruro de sodio y fue entonces secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 1,1 g de un aceite pardo. Este residuo fue purificado mediante sílica gel para cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (8/2 en volumen)). La concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) dio 0,43 g de 3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico racémico en forma de aceite. El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 1,42 (s: 9H); 1,78 (m: 1H); 2,05 (m: 1H); desde 2,90 hasta 3,15 (m: 2H); desde 3,15 hasta 3,60 (m: 3H); 6,51 (d, J = 16,5 Hz: 1H); 6,64 (dd, J = 16,5 y 7 Hz: 1H); 8,89 (s: 2H); 9,04 (s: 1H).

Ejemplo 3

(+)-5-((E)-2-Pirrolidina-3-ilvinil)pirimidina galactarato

5 El yoduro de trimetilsililo (0,2 cm³, 1,4 mmol) fue adicionado a una temperatura en la región de 22°C a una solución de 0,26 g (0,944 mmol) de (+)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico bajo argón en 10 cm³ de diclorometano. Pasada 2 horas de agitación a esta temperatura la mezcla de reacción fue mezclada con 15 cm³ de una solución acuosa de amonio al 5% y agitada durante 1 h a una temperatura en la región de 22°C y dejada asentar. La fase acuosa fue separada y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas 10 fueron lavadas dos veces con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y fueron entonces secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,06 g de un aceite color naranja. El ácido galactárico (0,035 g, 0,16 mmol) fue adicionado a una solución de este aceite en 6 cm³ de metanol al cual se la ha adicionado 0,6 cm³ de agua. La mezcla fue puesta en reflujo, enfriada a una temperatura en la región de 22°C y concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo aceitoso fue triturado 15 en presencia de 5 cm³ de éter de diisopropilo y el sólido formado fue filtrado totalmente y después secado a 45°C bajo vacío (2,7 kPa) para dar 0,072 g de (+)-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil)pirimidina galactarato en forma de un sólido amarillo. El espectro de masa (DCI): m/z = 176 (MH⁺). El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 con unas pocas gotas de CD₃COOD d4, δ en ppm): 1,81 (m: 1H); 2,19 (m: 1H); 2,98 (dd, J = 11 y 9Hz: 1H); 3,10 (m: 1H); 3,21 (m: 1H); 3,33 (m: 1H); 3,43 (dd, J = 11 y 8 Hz: 1H); 3,79 (s: 2H); 4,25 (s: 2H); 6,56 (límite AB: 2H); 8,88 (s: 2H); 9,05 (s: 20 1H).

La (+)-3-((F)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-1- éster tert-butil de ácido carboxílico puede ser preparada como sigue:

25 Una mezcla racémica de 3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster tert-butil de ácido carboxílico (0,5 g) fue inyectada en dos partes sobre una columna de 8 cm diámetro conteniendo 1,2 kg de una fase estacionaria quiral Chiralpak ASTM de 20 μm [flujo de 130 mL/min, eluyente: heptano/metanol/etanol (98/1/1 en volumen)]. La concentración de las fracciones bajo presión reducida (2,7 kPa) dio 0,24 g de (+)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-éster tert-butil de ácido carboxílico y 0,27 g de (-)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-éster tert-butil de ácido carboxílico. La (+)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-éster tert-butil de ácido carboxílico fue eluido en primera posición con un tiempo de retención de 14,4 min sobre una columna Chiralpak ASTM de 20 μm de diámetro 4,6 mm y 250 mm de longitud [flujo: 1 mL/min, eluyente: heptano/metanol/etanol (98/1/1 en volumen)]. El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 1,43 (s: 9H); 1,79 (m: 1H); 2,06 (m: 1H); desde 2,95 hasta 3,15 (m: 2H); desde 3,20 hasta 3,35 (m: 1H); 3,44 (ddd, J = 11-8,5 y 3 Hz: 1H); 3,53 (ancho dd, J = 10 y 7,5 Hz: 1H); 6,52 (d, J = 16,5 Hz: 1H); 6,63 (dd, J = 16,5 y 7 Hz: 1H); 8,89 (s: 2H); 9,04 (s: 1H). La (-)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster tert-butil de ácido carboxílico fue eluido en segunda posición con un tiempo de retención de 17 min sobre una columna Chiralpak ASTM de 20 μm de diámetro 4,6 mm y 250 mm de longitud [flujo: 1 mL/min, eluyente: heptano/metanol/etanol (98/1/1 en volumen)]. El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 1,43 (s: 9H); 1,79 (m: 1H); 2,06 (m: 1H); desde 2,95 hasta 3,15 (m: 2H); desde 3,20 hasta 3,35 (m: 1H); 3,44 (ddd, J = 11-8,5 y 3 Hz: 1H); 3,53 (ancho dd, J = 10 y 7,5 Hz: 1H); 6,52 (d, J = 16,5 Hz: 1H); 6,63 (dd, J = 16,5 y 7 Hz: 1H); 8,89 (s: 2H); 9,04 (s: 1H).

Ejemplo 4

(-)-5-((E)-2-Pirrolidina-3-ilvinil)pirimidina galactarato

45 El yoduro de trimetilsililo (0,2 cm³, 1,4 mmol) fue adicionado a una temperatura en la región de 22°C a una solución de 0,29 g (1,053 g) de (-)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico en 10 cm³ de diclorometano. Pasada 2 horas de agitación a esta temperatura la mezcla de reacción fue mezclada con 15 cm³ de una solución acuosa de amonio al 5%, agitada durante 1 h a una temperatura en la región de 22°C y dejada asentar. La fase acuosa fue separada totalmente y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa) para dar 0,1 g de un aceite color naranja. El ácido galactárico (0,06 g, 0,28 mmol) fue adicionado a una solución de este aceite en 10 cm³ de metanol al cual se le ha adicionado 1 cm³ de agua. La mezcla fue puesta en reflujo, enfriada a una temperatura en la región de 22°C y concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo aceitoso fue triturado en presencia de 5 cm³ de éter de diisopropilo y el sólido formado fue filtrado y después secado a 45°C bajo vacío (2,7 kPa) para dar 0,094 g de (-)-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil)pirimidina galactarato en forma de un sólido amarillo. El espectro de masa (DCI): m/z = 176 (MH⁺). El espectro RMN H¹ (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 con unas pocas gotas de CD₃COOD d4, δ en ppm): 1,82 (m: 1H); 2,19 (m: 1H); 2,98 (dd, J = 11 y 9 Hz: 1H); 3,10 (m: 1H); 3,21 (m: 1H); 3,32 (m: 1H); 3,43 (dd, J = 11 y 7,5 Hz: 1H); 3,79 (s: 2H); 4,24 (s: 2H); 6,57 (límite AB: 2H); 8,88 (s: 2H); 9,05 (s: 1H).

La (-)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil)pirrolidina-1-éster tert-butil de ácido carboxílico puede ser preparada como está descrito en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

Determinación del valor Log P

5 Los valores de Log P, los cuales han sido usados para evaluar las capacidades relativas de compuestos para pasar a través de la barrera hemato-encefálica (Hansch, *et al.*, J. Med. Chem. ii:1(1968)), fueron calculados usando el paquete de software Versión 3.5 de Molecular Stimulations, Inc.

Ejemplo 6

10 *Evaluación de las varias propiedades de los compuestos representativos*

15 Los siguientes ensayos fueron usados para determinar la afinidad de unión y otras propiedades farmacológicas de varios de los compuestos descritos más adelante, y pueden ser usados, generalmente, para evaluar otros compuestos descritos más adelante.

*Unión de radioligando a los receptores n-Acetylcolina del sistema nervioso central (nAChRs del SNC)*20 *Subtipo $\alpha 4\beta 2$*

25 Las ratas (hembras, Sprague-Dawley) pesando de 150-250 g, fueron mantenidas en un ciclo luz/oscuridad durante 12 h y fueron dejadas en libre acceso al agua y alimentos suministrados por PMI Nutrition internacional, Inc. Los animales fueron anestesiados con CO₂ al 70%, y después decapitados. Los cerebros fueron removidos y colocados sobre una plataforma de hielo. La corteza cerebral fue removida y colocada en 20 volúmenes (peso: volumen) de un preparativo de tampón en frío (NaCl, 137 mM; KCl, 10,7 mM; KH₂PO₄, 5,8 mM; Na₂HPO₄, 8 mM; HEPES (ácido libre), 20 mM, yodoacetamida, 5 mM; EDTA, 1,6 mM; pH 7,4); FMSF, disuelto en metanol a una concentración final de 100 μ M, fue adicionado, y la suspensión fue homogenizada mediante el Polytron. El homogenizado fue centrifugado a 18.000 x g durante 20 min a 4°C y el pellet resultante fue re-suspendido en 20 volúmenes de agua fría. Despues de 60 min de incubación en hielo, fue recogido un nuevo pellet mediante centrifugación a 18.000 x g durante 30 min a 4°C. El pellet final fue resuspendido en 10 volúmenes de tampón y almacenado a - 20°C. En el día del ensayo, el tejido fue descongelado, centrifugado a 18.000 x g durante 20 min, después re-suspendido en PBS frío (solución tampón de fosfato de Dulbecco, NaCl, 138 mM; KCl, 2,67 mM; KH₂PO₄, 1,47 mM; Na₂HPO₄, 8,1 mM; CaCl₂, 0,9 mM; MgCl₂, 0,5 mM; Invitrogen/Gibco; pH 7,4) a una concentración final de aproximadamente 4 mg de proteína/mL. La proteína fue determinada por el método de Lowry *et al.*, J. Biol. Chem. 193:265-275 (1951), usando albúmina de suero bovino como estándar.

40 La unión de la [³H] nicotina fue medida usando una modificación de los métodos de Romano *et al.*, Science 210: 647-650 (1980) y Marks *et al.*, Mol. Pharmacol. 30: 427-436 (1986). La [³H] nicotina (Actividad específica = 81,5 CV mmoL) fue obtenida a partir de NEN Research Products. La unión de la [³H] nicotina fue medida usando 3 h de 45 incubación a 4°C. Las incubaciones fueron realizadas en placas de microtitulación de 96 pocillos y contenían 400 μ g de proteína por pocillo en un volumen final de incubación de 300 μ L. El tampón incubado fue el PBS y la concentración final de la [³H] nicotina fue de 5 nM. La reacción de unión fue terminada mediante la filtración de la proteína que contenía la unión al ligando en filtros de fibra de vidrio (GF/B, Brandel) usando un recolector de tejidos Brandel a 4°C. Los filtros fueron empapados en agua desionizada conteniendo 0,33% de polietilenamina para reducir las uniones no específicas. Cada filtro fue lavado 3 veces con 1 mL de tampón frío. La unión no específica fue determinada mediante la inclusión de 10 μ M de L-nicotina no radioactiva (Acros Orgaics) en pocillos seleccionados.

50 La inhibición de la unión a la [³H] nicotina por los compuestos de la prueba fue determinada mediante la inclusión de siete concentraciones diferentes del compuesto de prueba en los pocillos seleccionados. Cada concentración fue 55 reproducida por triplicado. Los valores IC₅₀ fueron estimados como la concentración del compuesto que inhibió al 50% de la unión específica de la [³H] nicotina. Las constantes de inhibición (valores Ki), reportadas en nM, fueron calculadas a partir de los valores IC₅₀ utilizando el método de Cheng *et al.*, Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108 (1973).

Subtipo $\alpha 7$

60 Las ratas (hembras, Sprague-Dawley) pesando de 150-250 g, fueron mantenidas en un ciclo luz/oscuridad durante 12 h y fueron dejadas en libre acceso al agua y alimentos suministrados por PMI Nutrition internacional, Inc. Los animales fueron anestesiados con CO₂ al 70%, y después decapitados. El hipocampo fue removido y colocado sobre una plataforma de hielo. La corteza cerebral fue removida y colocada en 10 volúmenes (peso: volumen) de un preparativo de tampón en frío (NaCl, 137 mM; KCl, 10,7 mM; KH₂PO₄, 5,8 mM; Na₂HPO₄, 8 mM; HEPES (ácido libre), 20 mM, yodoacetamida, 5 mM; EDTA, 1,6 mM; pH 7,4); FMSF, disuelto en metanol a una concentración final de 100 μ M, fue adicionado, y la suspensión fue homogenizada mediante el Polytron. El homogenizado fue centrifugado a 18.000 x g durante 20 min a 4°C y el pellet resultante fue re-suspendido en 10 volúmenes de agua fría. Despues de 60 min de incubación en hielo, fue recogido un nuevo pellet mediante centrifugación a 18.000 x g durante 20 min a 4°C. El pellet final fue resuspendido en 10 volúmenes de tampón y almacenado a - 20°C. En el día del ensayo, el tejido fue descongelado, centrifugado a 18.000 x g durante 20 min, después re-suspendido en PBS frío (solución tampón de fosfato de Dulbecco, NaCl, 138 mM; KCl, 2,67 mM; KH₂PO₄, 1,47 mM; Na₂HPO₄, 8,1 mM; CaCl₂, 0,9 mM; MgCl₂, 0,5 mM; Invitrogen/Gibco; pH 7,4) a una concentración final de aproximadamente 2 mg de proteína/mL. La proteína

fue determinada por el método de Lowry *et al.*, J. Biol. Chem. 193:265-275 (1951), usando albúmina de suero bovino como estándar.

La unión del [³H] MLA fue medida utilizando una modificación de los métodos de Davies *et al.*, Neuropharmacol.

5 38: 679-690, 1999). La [³H] MLA (Actividad específica = 25-35 Ci/mmol) fue obtenida a partir de Tocris. La unión del [³H] MLA fue medida utilizando 2 h de incubación a 21°C. Las incubaciones fueron realizadas en placas de microtitulación de 48 pocillos y contenían g de proteína por pocillo en un volumen final de 300 a aproximadamente 200 μL. El tampón incubado fue el PBS y la concentración final del [³H] MLA fue de 5 nM. La reacción de unión fue terminada mediante la filtración de la proteína que contenía la unión al ligando en filtros de fibra de vidrio (GF/B, 10 Brandel) usando un recolector de tejidos Brandel a temperatura ambiente. Los filtros fueron empapados en agua desionizada contenido 0,33% de polietilenamina para reducir las uniones no específicas. Cada filtro fue lavado 3 veces con 1 mL de PBS a temperatura ambiente. La unión no específica fue determinada mediante la inclusión de 50 μM de MLA no radioactivo (Acros Orgaics) en pocillos seleccionados.

15 La inhibición de la unión a la [³H] MLA por los compuestos de prueba fue determinada mediante la inclusión de siete concentraciones diferentes del compuesto de prueba en los pocillos seleccionados. Cada concentración fue reproducida por triplicado. Los valores IC₅₀ fueron estimados como la concentración del compuesto que inhibió al 50% de la unión específica del [³H] MLA. Las constantes de inhibición (valores Ki), reportadas en nM, fueron calculadas a partir de los valores IC₅₀ utilizando el método de Cheng *et al.*, Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108 (1973).

20 *Determinación de la liberación de dopamina*

La liberación de la dopamina fue medida usando sinaptosomas estriados obtenidos de cerebro de rata, en concordancia con los procedimientos colocados más adelante por Rapier *et al.*, J. Neurochem. 54: 937-45 (1990). Las ratas (hembras, Sprague-Dawley), pesando de 150-250 g, fueron mantenidas en un ciclo luz/oscuridad durante 12 h y fueron dejadas en libre acceso al agua y alimentos suministrados por PMI Nutrition internacional, Inc. Los animales fueron anestesiados con CO₂ al 70%, y después decapitados. Los cerebros fueron rápidamente removidos y el estriado disecionado. El tejido estriado de 2 ratas fue combinado y homogenizado en 5 mL de sacarosa 0,32 M fría contenido 5 mM de HEPES, pH 7,4, utilizando un homogenizador vidrio/vidrio. El tejido fue entonces centrifugado a 1.000 x g durante 10 min. El pellet fue descartado y el sobrenadante fue centrifugado a 12.000 g durante 20 min. El pellet resultante fue resuspendido en un tampón de perfusión contenido inhibidores de monoamina oxidasa (128 mM de NaCl, 1,2 mM de KH₂PO₄, 2,4 mM de KCl, 3,2 mM de CaCl₂, 1,2 mM de MgSO₄, 25 mM de HEPES, 1 mM de ácido ascórbico, 0,02 mM de HCl pargilina y 10 mM de glucosa, pH 7,4) y centrifugado durante 15 minutos a 25.000 g. El pellet final fue resuspendido en 1,4 mL de tampón de perfusión para uso inmediato.

35 La suspensión de sinaptosomas fue incubada durante 10 minutos a 37°C para restituir la actividad metabólica. La [³H] Dopamina ([³H] DA, actividad específica = 28,0 Ci/mmol, NEN Research Products) fue adicionada a una concentración final de 0,1 μM y la suspensión fue incubada a 37°C por otros 10 minutos. Alícuotas de 50 μL de tejido + 100 μL de tampón de perfusión fueron cargados en una cámara de superfusión de un Sistema de superfusión Brandel (serie 500, Gaithersburg, MD). El tampón de perfusión (temperatura ambiente) fue bombeado dentro de las cámaras a una tasa de 3 mL/min durante un período de lavado de 8 minutos. El compuesto de prueba (10 μM) o la nicotina (10 μM) fueron entonces aplicados en una corriente de perfusión durante 40 segundos. Las fracciones (cada 12 segundos) fueron recogidas continuamente desde cada cámara durante todo el experimento para capturar la liberación basal, el pico de liberación inducido por el agonista y el restablecimiento del nivel basal después de la aplicación del agonista. 40 El perfundido fue recogido directamente en viales de escintilación, a los cuales se añadió el fluido de escintilación. La (³H) DA fue cuantificada mediante un conteo de escintilación. Para cada cámara, el área integrada del pico fue normalizada a su nivel basal.

50 La liberación fue expresada como un porcentaje de liberación obtenida con una concentración igual de L-nicotina. Dentro de cada ensayo, cada compuesto de prueba fue reproducido utilizando 2-3 cámaras; los reproducidos fueron promediados. Cuando fue apropiado, se determinaron las curvas respuesta-dosis del compuesto de prueba. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{max}) fue determinada como el porcentaje de activación máxima inducida por la L-nicotina. La concentración del compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC₅₀) del flujo de ión específico fue también definida.

55 *Selectividad frente a nAChRs periféricos*

Interacción en el subtipo muscular humano

60 La activación del nAChR tipo muscular fue establecida en la línea clonal humana TE671/RD, que deriva de un rhabdomiosarcoma embrionario (Stratton *et al.*, Carcinogen 10: 899-905, 1989). Estas células expresan receptores que tienen perfiles farmacológicos (Lukas *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251: 175-182, 1989), electrofisiológicos (Oswald *et al.*, Neurosci. Lett. 96: 207-212; 1989), y de biología molecular (Luther *et al.*, J. Neurosci. 9: 1082-1096, 1989) similares a los nAChR de tipo muscular.

65 Las células TE671/RD fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo en concordancia con los protocolos tradicionales ((Bencherif *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 2: 52-65 (1991) y Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946-953 (1991)). Las células fueron cultivadas en el medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/BRL)

con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, 50.000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irving Scientific). Cuando las células estuvieron 80% confluentes, fueron plaqueadas a placas de poliestireno de 6 pocillos (Costar). Los experimentos fueron realizados cuando las células alcanzaron el 100% de confluencia.

5 La función del receptor nicotínico acetilcolina (nAChR) fue ensayada utilizando un eflujo de $^{86}\text{Rb}^+$ en concordancia al método descrito por Lucas *et al.*, Anal. Biochem. 175: 212:218 (1988). En el día del experimento, el medio en crecimiento fue delicadamente removido del pocillo y del medio en crecimiento que contenía ^{86}Rb cloruro de rubidio (10^6 Ci/mL) y adicionado a cada pocillo. Las células fueron incubadas a 37°C durante un mínimo de 3 horas. Después del período de carga, el exceso de ^{86}Rb fue removido y las células fueron lavadas dos veces con una solución tamponada de fosfato de Dulbecco libre de marcaje (NaCl, 138 mM; KCl, 2,67 mM; KH_2PO_4 , 1,47 mM; Na_2HPO_4 , 8,1 mM; CaCl_2 , 0,9 mM; MgCl_2 , 0,5 mM; Invitrogen/Gibco, pH, 7,4), tomando cuidado para no desestabilizar a las células. Seguido, las células fueron expuestas a $100 \mu\text{M}$ del compuesto de prueba, o $100 \mu\text{M}$ de L-nicotina (Acros Organics), o a un tampón solo durante 4 minutos. Después del período de exposición, el sobrenadante que contenía el ^{86}Rb liberado fue removido y transferido a viales de escintilación. El fluido de escintilación fue adicionado y la radioactividad liberada fue medida mediante un conteo de escintilación de líquido.

20 Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 réplicas, los cuales fueron promediados. La cantidad de ^{86}Rb libre fue comparada tanto con un control positivo ($100 \mu\text{M}$ de L-nicotina) y con un control negativo (solo el tampón) para determinar el porcentaje de liberación relativa con respecto a la L-nicotina.

25 Cuando fue apropiado, las curvas respuesta-dosis del compuesto de prueba fueron determinadas. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{\max}) fue determinada como un porcentaje de la activación máxima inducida por la L-nicotina. La concentración del compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo del ión específico fue también definida.

Interacción en el subtipo ganglionar de la rata

30 Las activaciones de los nAChRs de ganglios de ratas fueron establecidas en la línea clonal de feocromocitoma PC12, la cual es una línea celular continua clonal de origen en la cresta neural, derivada de un tumor de la médula adrenal de la rata. Estas células expresan nAChRs neuronales tipo ganglionar (ver Whiting *et al.*, Nature 327: 515-518 (1987); Lukas *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 251: 175-182 (1989); Whiting *et al.*, Mol. Brain Res. 10: 61-70 (1990)).

35 Las células PC12 de ratas fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo en concordancia con los protocolos tradicionales ((Bencherif *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 2: 52-65 (1991) y Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946-953 (1991)). Las células fueron cultivadas en el medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, 50.000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irving Scientific). Cuando las células estuvieron 80% confluentes, fueron plaqueadas a placas Nunc de 6 pocillos (Nunc), cubiertas con 0,03% de poli-L-lisina (Sigma, disueltos en 100 mM de ácido bórico). Los experimentos fueron realizados cuando las células alcanzaron el 80% de confluencia.

40 La función del receptor acetilcolina nicotínico (nAChR) fue ensayada utilizando un eflujo de $^{86}\text{Rb}^+$ en concordancia al método descrito por Lucas *et al.*, Anal. Biochem. 175: 212:218 (1988). En el día del experimento, el medio en crecimiento fue delicadamente removido del pocillo y del medio en crecimiento que contenía ^{86}Rb cloruro de rubidio (10^6 Ci/mL) y adicionado a cada pocillo. Las células fueron incubadas a 37°C durante un mínimo de 3 horas. Después del período de carga, el exceso de ^{86}Rb fue removido y las células fueron lavadas dos veces con una solución tamponada de fosfato de Dulbecco libre de marcaje (NaCl, 138 mM; KCl, 2,67 mM; KH_2PO_4 , 1,47 mM; Na_2HPO_4 , 8,1 mM; CaCl_2 , 0,9 mM; MgCl_2 , 0,5 mM; Invitrogen/Gibco, pH, 7,4), tomando cuidado para no desestabilizar a las células. Seguido, las células fueron expuestas a $100 \mu\text{M}$ del compuesto de prueba, o $100 \mu\text{M}$ de nicotina (Acros Organics), o a un tampón solo durante 4 minutos. Después del período de exposición, el sobrenadante que contenía el ^{86}Rb liberado fue removido y transferido a viales de escintilación. El fluido de escintilación fue adicionado y la radioactividad liberada fue medida mediante un conteo de escintilación de líquido.

45 Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 réplicas, los cuales fueron promediados. La cantidad de ^{86}Rb libre fue comparada tanto con un control positivo ($100 \mu\text{M}$ de L-nicotina) y con un control negativo (solo el tampón) para determinar el porcentaje de liberación relativa con respecto a la L-nicotina.

50 Cuando fue apropiado, las curvas respuesta-dosis del compuesto de prueba fueron determinadas. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{\max}) fue determinada como un porcentaje de la activación máxima inducida por la L-nicotina. La concentración del compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo del ión específico fue también definida.

Interacción en el subtipo ganglionar humano

55 La línea celular, SH-SY5Y, es una línea continua derivada del subclonaje secuencial de la línea celular parenteral, SK-N-SH, la cual fue obtenida originalmente a partir de un neuroblastoma periférico. Las células SH-SY5Y expresan un nAChR tipo ganglionar (Lukas *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 4: 1-12, 1993).

Las células SHSY5Y fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo en concordancia con protocolos tradicionales ((Bencherif *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 2: 52-65 (1991) y Bencherif *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257: 946-953 (1991)). Las células fueron cultivadas en el medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1 mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, 50.000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irving Scientific). Cuando las células estuvieron 80% confluentes, fueron plaqueadas a placas de poliestireno de 6 pocillos (Costar). Los experimentos fueron realizados cuando las células alcanzaron el 100% de confluencia.

La función del receptor acetilcolina nicotínico (nAChR) fue ensayada utilizando un eflujo de $^{86}\text{Rb}^+$ en concordancia al método descrito por Lucas *et al.*, Anal. Biochem. 175: 212:218 (1988). En el día del experimento, el medio en crecimiento fue delicadamente extraído del pocillo y del medio en crecimiento que contenía ^{86}Rb cloruro de rubidio (10^6 Ci/mL) y adicionado a cada pocillo. Las células fueron incubadas a 37°C durante un mínimo de 3 horas. Después del período de carga, el exceso de ^{86}Rb fue eliminado y las células fueron lavadas dos veces con una solución tamponada de fosfato de Dulbecco libre de marcaje (NaCl, 138 mM; KCl, 2,67 mM; KH_2PO_4 , 1,47 mM; Na_2HPO_4 , 8,1 mM; CaCl_2 , 0,9 mM; MgCl_2 , 0,5 mM; Invitrogen/Gibco, pH, 7,4), teniendo cuidado de no desestabilizar a las células. A continuación, las células fueron expuestas a 100 μM del compuesto de prueba, o 100 μM de nicotina, o a un tampón solo durante 4 minutos. Después del período de exposición, el sobrenadante que contenía el ^{86}Rb liberado fue extraído y transferido a viales de escintilación. Se añadió el fluido de escintilación y la radioactividad liberada fue medida mediante un conteo de escintilación de líquido.

Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 réplicas, las cuales fueron promediadas. La cantidad de ^{86}Rb libre fue comparada tanto con un control positivo (100 μM de L-nicotina) como con un control negativo (sólo el tampón) para determinar el porcentaje de liberación relativa con respecto a la L-nicotina.

Cuando fue apropiado, las curvas respuesta-dosis del compuesto de prueba fueron determinadas. La activación máxima para los compuestos individuales (E_{\max}) fue determinada como un porcentaje de la activación máxima inducida por la L-nicotina. La concentración del compuesto resultante en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo del ión específico fue también definida.

Los compuestos representativos fueron evaluados utilizando los ensayos descritos en este documento. Los resultados indican que los compuestos de la presente invención se unen selectivamente a los nAChRs $\alpha 4\beta 2$ e inducen consecuentemente la liberación de dopamina. Típicamente, los valores K_i de unión a $\alpha 4\beta 2$ están en el rango de 1-100 nM, y los valores E_{\max} para la liberación de la dopamina se aproximan al 100% de aquéllos producidos por la nicotina. En contraste, los compuestos de la presente invención no se unen bien a aquellos subtipos de nAChRs característicos de los sistemas nervioso periférico y muscular. De este modo, los compuestos de la presente invención poseen un potencial terapéutico en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central sin producir efectos colaterales asociados con la interacción con el sistema nervioso periférico.

Habiendo revelado el tema particular de la presente invención, es evidente que muchas modificaciones, sustituciones y variaciones de la presente invención son posibles a la luz de la misma. Se entiende que la presente invención puede ser puesta en práctica de forma diferente a como ha sido descrita específicamente. Se pretende que dichas modificaciones, sustituciones y variaciones estén dentro del alcance de la presente solicitud.

45 Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

50 Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 9408992 A
- GB 2295387 A
- 55 • WO 9631475 A
- EP 297858 A
- WO 9640682 A
- WO 0132264 A
- US 5583140 A, Bencherif
- WO 03008559 A
- 60 • US 5597919 A, Dull
- WO 9746554 A
- US 5604231 A, Smith
- US 6437138 B
- 65 • US 5852041 A, Cosford
- US 5585398 A
- WO 0119817 A
- US 5187116 B, Kikuchi

- US 5672601 A, Cignarella
- WO 9921834 A
- 5 • WO 9740049 A
- US 5616716 A, Dull
- US 5663356 A, Ruecroft
- WO 0075110 A
- US 4922901 A

10 **Literatura no relacionada con patentes citada en la descripción**

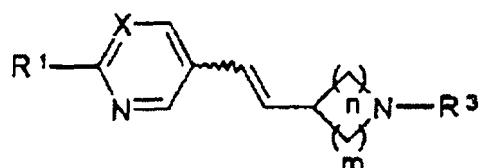
- **PULLAN** *et al. N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 330, 811-815
- **ROWELL** *et al. J. Neurochem.*, 1984, vol. 43, 1593
- 15 • **RAPIER** *et al. J. Neurochem.*, 1988, vol. 50, 1123
- **SANDOR** *et al. Brain Res.*, 1991, vol. 567, 313
- 20 • **VIZI**. *Br. J. Pharmacol.*, 1973, vol. 47, 765
- **HALL** *et al. Biochem. Pharmacol.*, 1972, vol. 21, 1829
- 25 • **HERY** *et al. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1977, vol. 296
- **TOTH** *et al. Neurochem Res.*, 1992, vol. 17, 265
- 30 • **BRIONI** *et al. Adv. Pharmacol.*, 1997, vol. 37, 153
- **SANBERG** *et al. Pharmacol. Biochem. & Behavior*, 1993, vol. 46, 303
- **HARSING** *et al. J. Neurochem.*, 1993, vol. 59, 48
- 35 • **HUGHES**. *Proceedings from Intl. Symp. Nic.*, 1994, vol. S40
- **SJAK-SHIE** *et al. Brain Res.*, 1993, vol. 624, 295
- **DECINA** *et al. Biol. Psychiatry*, 1990, vol. 28, 502
- 40 • **WAGNER** *et al. Pharmacopsychiatry*, 1988, vol. 21, 301
- **POMERLEAU** *et al. Addictive Behaviors*, 1984, vol. 9, 265
- **ONAIWI** *et al. Life Sci.*, 1994, vol. 54 (3), 193
- 45 • **TRIPATHI** *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1982, vol. 221, 91
- **HAMON**. *Trends in Pharmacol. Res.*, 1994, vol. 15, 36
- 50 • **WILLIAMS** *et al. DN&P*, 1994, vol. 7 (4), 205
- **ARNERIC** *et al. CNS Drug Rev.*, 1995, vol. 1 (1), 1
- **ARNERIC** *et al. Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1996, vol. 5 (1), 79
- 55 • **BENCHERIF** *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, vol. 279, 1413
- **LIPPIELLO** *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, vol. 279, 1422
- 60 • **DAMAJ** *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, vol. 291, 390
- **CHIARI** *et al. Anesthesiology*, 1999, vol. 91, 1447
- **LAVAND'HOMME; EISENBACH**. *Anesthesiology*, 1999, vol. 91, 1455
- 65 • **HOLLADAY** *et al. J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40 (28), 4169
- **BANNON** *et al. Science*, 1998, vol. 279, 77

- **BENCHERIF; SCHMITT.** Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders, 2002, vol. 1 (4), 349-357
- **LEVIN; REZVANI.** Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders, 2002, vol. 1 (4), 423-431
- 5 • **O'NEILL et al.** Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders, 2002, vol. 1 (4), 399-411
- N. M. SILVA *et al.* European Journal of Medicinal Chemistry. *Editions Scientifique Elsevier*, 163-170
- 10 • **DWOSKIN et al.** *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2000, vol.10, 1561
- **SCHMITT; BENCHERIF.** *Annual Reports in Med Chem.*, 2000, vol. 35, 41
- 15 • **HOYER, D.; BODDEKE, H.** *Trends Pharmacol Sci.*, 1993, vol. 14 (7), 270-5
- **T.W. GREENE; P.G.M. WUTS.** Protective Groups in Organic Synthesis. *Wiley - Interscience Publication*, 1991
- 15 • **PESCHKE B.** *et al.* *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, vol. 34, 363-380
- **WILLIAMS et al.** *DN&P*, 1994, vol. 7 (4), 205-227
- 20 • **ARNERIC et al.** *CNS Drug Rev.*, 1995, vol. 1 (1), 1-26
- **ARNERIC et al.** *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1996, vol. 5 (1), 79-100
- 25 • **DAMAJ et al.** *Neuroscience*, 1997
- **HOLLADAY et al.** *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40 ((28)), 4169-4194
- **BANNON et al.** *Science*, 1998, vol. 279, 77-80
- 30 • **HANSCH et al.** *J. Med. Chem.*, 1968, vol. 11, 1
- **CHENG et al.** *Biochem. Pharmacol.*, 1973, vol. 22, 3099
- **HANSCH et al.** *J. Med. Chem.*, 1968, vol. ii, 1
- 35 • **LOWRY et al.** *J. Biol. Chem.*, 1951, vol. 193, 265-275
- **ROMANO et al.** *Science*, 1980, vol. 210, 647-650
- 40 • **MARKS et al.** *Mol. Pharmacol.*, 1986, vol. 30, 427-436
- **CHENG et al.** *Biochem. Pharmacol.*, 1973, vol. 22, 3099-3108
- **DAVIES et al.** *Neuropharmacol.*, 1999, vol. 38, 679-690
- 45 • **CHENG et al.** *Biochem Pharmacol.*, 1973, vol. 22, 3099-3108
- **RAPIER et al.** *J. Neurochem*, 1990, vol. 54, 937-45
- **STRATTON et al.** *Carcinogen*, 1989, vol. 10, 899-905
- 50 • **LUKAS et al.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, vol. 251, 175-182
- **OSWALD et al.** *Neurosci. Lett.*, 1989, vol. 96, 207-212
- **LUTHER et al.** *J. Neurosci.*, 1989, vol. 9, 1082-1096
- 55 • **BENCHERIF et al.** *Mol. Cell. Neurosci.*, 1991, vol. 2, 52-65
- **BENCHERIF et al.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, vol. 257, 946-953
- **LUKAS et al.** *Anal. Biochem.*, 1988, vol. 175, 212-218
- **WHITING et al.** *Nature*, 1987, vol. 327, 515-518
- 60 • **WHITING et al.** *Mol. Brain Res.*, 1990, vol. 10, 61-70
- **LUKAS et al.** *Mol. Cell. Neurosci.*, 1993, vol. 4, 1-12
- 65 • **LUKAS et al.** *Anal. Biochem.*, 1988, vol. 175, 212-218.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:

5



10

15 en donde;

la línea ondulada representa una geometría variable (E o Z) alrededor del doble enlace;

X es nitrógeno;

20

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -OR⁴, o -NR⁴R⁵;R³ es hidrógeno,

25

m está entre 1 y 4;

n está entre 1 y 3;

R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógenos o un alquilo C₁₋₆;

30

e isómeros, mezclas, enantiómeros, diasterómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno.

35

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n = 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m = 2.

40

5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

(R)- y (S)-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina

(R)- y (S)-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) pirimidina

45

5-((E)-2 piperidina-4-ilvinil) pirimidina

5-((E)-2-azetidina-3-ilvinil) pirimidina;

tautómeros de éstos, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

50

6. Un compuesto según la reivindicación 5 el cual es 5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

55

7. Un compuesto según la reivindicación 6, el cual es (+)-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

60

8. Un compuesto según la reivindicación 6, el cual es (-)-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta.

9. Un compuesto según las reivindicaciones 7 u 8 en forma de un galactarato.

65

10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un desorden neurodegenerativo.

65

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 para utilizarlo en el tratamiento de un desorden neurodegenerativo.

ES 2 309 507 T3

12. El uso de la reivindicación 10 o del compuesto de la reivindicación 11, en donde el desorden neurodegenerativo resulta de niveles inadecuados de liberación del neurotransmisor, propiedades inadecuadas de los receptores del neurotransmisor y/o interacción inadecuada entre los neurotransmisores y los receptores del neurotransmisor.

5 13. El uso de la reivindicación 10 o del compuesto de la reivindicación 11, en donde el desorden resulta de una deficiencia de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

10 14. El uso de la reivindicación 10 o del compuesto de la reivindicación 11, en donde el desorden es seleccionado del grupo que consiste en la demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), desórdenes cognitivo y amnésico prematuros los cuales están relacionados con la edad o son una consecuencia del alcoholismo, demencia micro-infarto y demencia vascular, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, el parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, desorden por déficit de la atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, desórdenes obsesivo-compulsivos y el síndrome de Tourette, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neuropatías periféricas, traumas vertebral o cerebral, y drogadicción.

15 16. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes inflamatorios gastrointestinales.

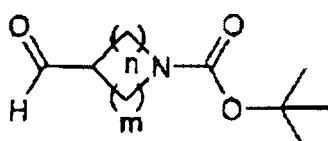
20 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 para el uso en el tratamiento de desórdenes inflamatorios gastrointestinales.

25 18. El uso de la reivindicación 15 o del compuesto de la reivindicación 16, en donde el desorden inflamatorio es seleccionado del grupo que consiste en diarrea, enfermedad de Crohn, síndrome de irritabilidad intestinal y colitis ulcerosa.

30 19. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo, crónico o recurrente.

35 20. Un método de preparación del compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

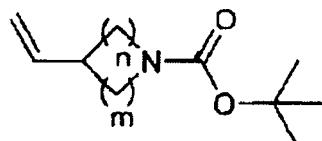
a) reacción de un aldehído de fórmula:



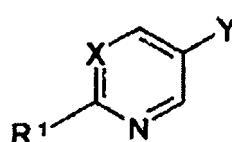
en donde, m está entre 1 y 4 y n está entre 1 y 3; con un iluro de fosforano de la fórmula



para producir un vinilazacicloalcano de la fórmula



55 b) reacción del vinilazacicloalcano resultante con un haluro de heteroarilo de la fórmula



en donde X y R¹ están definidos en la reivindicación 1 y Y es un halógeno;

65 y

c) remoción de cualquiera de los grupos protectores remanentes.