

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 106**

51 Int. Cl.:
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08075106 .8**
96 Fecha de presentación: **04.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1947100**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Compuestos de arilvinilazacicloalcano y métodos de preparación y usos de ellos**

30 Prioridad:
05.03.2003 US 379868

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
TARGACEPT, INC. (100.0%)
200 EAST FIRST STREET, SUITE 300
WINSTON-SALEM, NC 27101, US

72 Inventor/es:
SCHMITT, JEFFREY DANIEL;
DULL, GARY MAURICE;
GENEVOIS-BORELLA, ARIELLE;
CAPET, MARC;
CHEVE, MICHEL y
MILLER, CRAIG HARRISON

74 Agente/Representante:
URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 389 106 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

Campo de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incorporan compuestos capaces de afectar a los receptores nicotínicos acetilcolinérgicos (nAChR), por ejemplo, como moduladores de subtipos de receptores nicotínicos específicos. La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos, aquellos particularmente asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos autónomo y central.

Antecedentes de la invención

10 [0002] 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 efectos sobre la liberación de 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); Rapiet *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.*,
15 Neurochem Res. 17:265 (1992)). Informes confirmatorios y estudios adicionales recientes han incluido la modulación en el Sistema Nervioso Central (SNC) del glutamato, óxido nítrico, GABA, taquiquinas, 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 trastornos. 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, han sido postulados efectos neuroprotectores de la nicotina, 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
20 Pharmacol. Res. 15: 36 (1994).

[0003] Se ha informado que diversos compuestos que marcan los nAChR son útiles en una amplia variedad de afecciones y trastornos. 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 las patentes U.S. N° 5.583.140 a Bencherif *et al.*, 5.597.919 a Dull *et al.*, 5.604.231 a Smith *et al.* y la 5.852.041 a Cosford *et al.* Se ha informado que los compuestos nicotínicos son particularmente útiles para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos del SNC. De hecho, se ha
35 informado que una amplia variedad de compuestos nicotínicos tienen 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), las patentes U.S. N° 5.1871.166 a Kikuchi *et al.*, 5.672.601 a 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.

[0004] WO 01/32264 describe compuestos azacíclicos arilefínicos y acetilínicos y su uso como inhibidores de los receptores nicotínicos colinérgicos. Un gran número de compuestos representativos se listan en las páginas 11 a 15, incluyendo 3-(2-pirrolidina-2-ilvinil) piridina y 5-(2-pirrolidina-2-ilvinil) pirimidina.

45 [0005] 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.

[0006] WO 03/008559 describe la preparación de una gama de azaciclos que se pretende que son análogos de la colina en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

50 [0007] WO 97/46554 y US-B-6.437.138 describen ambas compuestos éter heterocíclicos de 3-piridiloximetil, que se cree 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).

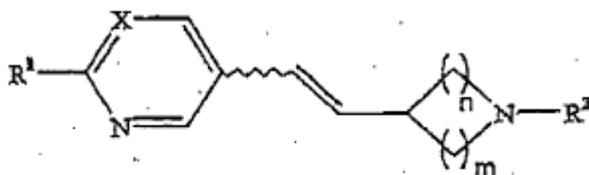
[0008] US-A-5.585.398 describe un grupo de compuestos de piridina y su uso como moduladores de los receptores de acetilcolina.

55 [0009] WO 01/19817 describe una serie de compuestos de 3-pirrolidinil-oxi-3'-piridil-éter (preferiblemente 3-pirrolidinil-metoxi-3'-(5'- y/o 6 sustituidos) piridil-éter) y su uso en el control de la liberación de neurotransmisores en mamíferos (ver página 7, línea 1 hasta la página 15, línea 14).

- 5 **[0010]** Los trastornos del SNC son un tipo de trastorno neurológico. Los trastornos del SNC pueden ser inducidos por drogas; pueden ser atribuidos a una predisposición genética, infección o trauma; o pueden ser de etiología desconocida. Los trastornos del SNC comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos de comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos cognitivo afectivos. Existen varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas han sido atribuidas a una disfunción del SNC (i.e., trastornos 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 trastornos del SNC pueden ser atribuidos a deficiencias de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.
- 10 **[0011]** Trastornos 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, parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos y síndrome de Tourette.
- 15 **[0012]** Existen subtipos de nAChR en ambos sistemas nerviosos central y 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 los que predominan en los ganglios ~~colínicos~~ son los $\alpha 3 \beta 4$ y los de la unión neuromuscular son los $\alpha 1 \beta 1 \delta \epsilon$ y $\alpha 1 \beta 1 \epsilon$ (ver por ejemplo Dvoskin *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 nAChR 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 afecciones o trastornos (p.ej., trastornos del SNC), incluyendo la atenuación de los síntomas de estos trastornos, donde los compuestos manifiestan una farmacología nicotínica con un efecto beneficioso sobre los receptores nAChR del SNC (p.ej., sobre el funcionamiento del SNC), pero sin efectos asociados significativos sobre los nAChRs periféricos (compuestos específicos para los nAChRs del SNC). Sería altamente deseable además proporcionar compuestos, composiciones y métodos que afecten la función del SNC sin afectar significativamente aquellos subtipos de receptores que tienen potencial para inducir efectos secundarios no deseados (p.ej., actividad apreciable en los sitios de los músculos esquelético y cardiovascular). La presente invención proporciona dichos compuestos, composiciones y métodos.
- 20
- 25
- 30

Resumen de la Invención

- 35 **[0013]** La invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1 y 2, un uso y un compuesto según las reivindicaciones 10 y 15, 19 y un método según la reivindicación 17.
- [0014]** La presente invención describe compuestos de vinilazacicloalcano de Fórmula (I):

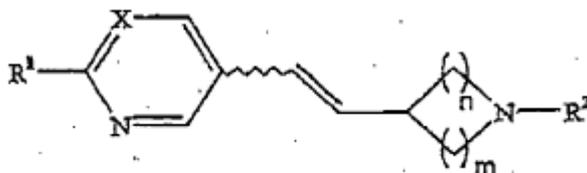


Formula I

en donde:

- 40 la línea ondulada representa una geometría variable (E o Z) cerca del doble enlace;
- X es C-R²;
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, -OR⁴, o -NR⁴R⁵, o -SR⁴;
- R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, arilo-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo-arilo, heteroarilo, heteroarilo C₁₋₆alquilo,

- 5 heterociclilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $o-SO_2R^6$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-OR^6$, $-COOH$, $-C(O)OR^6$, $-O-C(O)R^6$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$, $-C(O)-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-NHSO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^6$, $-C(S)NR^6R^6$, $-NHC(S)R^6$, $-O-SO_2R^6$; arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi y alquilo C_{1-6} ;
- R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- m está entre 1 y 4;
- n está entre 1 y 3;
- R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 10 R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, arilo C_{1-6} -alquilo, heteroarilo, heteroarilo C_{1-6} -alquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o policicloalquilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-COO-C_{1-6}$ -alquilo, $-CONH_2$, formilo, trifluorometilo y trifluorometoxi,
- 15 donde los grupos alquilo C_{1-6} , heteroarilo y arilo pueden sustituirse con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, R^8 , $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_2R^8$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-NR^8C(=O)R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-(CH_2)_qOR^8$, $-OC(=O)R^8$, $-OC(=O)NR^8R^9$, y $-NR^8C(=O)R^8$,
- 20 donde R^8 y R^9 son individualmente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , piridilo, piridilo sustituido, quinolinilo, quinolinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido (sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores), y donde bien R^6 y R^7 o R^8 y R^9 , pueden formar una funcionalidad cicloalquilo C_{1-6} ,
- y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- Si R^8 o R^9 es alquilo C_{1-6} , es preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo.
- 25 **[0015]** Preferiblemente la funcionalidad cicloalquilo C_{1-6} , es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.
- [0016]** Grupos aromáticos representativos incluyen piridilo, quinolinilo, pirimidinilo, fenilo y bencilo, donde cualquiera de los anteriores puede ser adecuadamente sustituido con al menos un grupo sustituyente antes definido, incluyendo específicamente sustituyentes alquilo inferior, halo, y/o amino. Otros sistemas representativos de anillo aromático se establecen en Gibson et al., J. Med. Chem. 39:4065 (1996).
- 30 **[0017]** Enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de estos compuestos, así como sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, se incluyen también.
- [0018]** La presente invención también se refiere a derivados de Fórmula (I) de la fórmula:



Formula I

- 35 en donde:
- la línea ondulada representa una geometría variable (E o Z) cerca del doble enlace;
- X es $C-R^2$;
- R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^4$, o $-NR^4R^5$, o $-SR^4$;

R² es -OR⁶;

R³ es hidrógeno;

m está entre 1 y 4;

n está entre 1 y 3;

5 R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (incluyendo fracciones cicloalquilo C₃₋₆ y radicales alquilo que incluyen fracciones cicloalquilo C₃₋₆), arilo, arilo-C₁₋₆alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₆alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo o policicloalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -COOH, -COO-C₁₋₆-alquilo, -CONH₂, formilo, trifluorometilo y trifluorometoxi,

10 donde los grupos alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden sustituirse con desde 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, R⁸, -NR⁸R⁹, -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R⁸, -N₃, -SO₂CH₃, -OR⁸, -SR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -(CH₂)_qOR⁸, -OC(=O)R⁸, -OC(=O)NR⁸R⁹, y -NR⁸C(=O)R⁸,

15 donde R⁸ y R⁹ son individualmente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, piridilo, piridilo sustituido, quinolinilo, quinolinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido (sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores), y donde bien R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, pueden formar una funcionalidad cicloalquilo C₁₋₁₀, y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20 **[0019]** La presente invención describe más particularmente a derivados de fórmula (I) en los que:

la geometría en el doble enlace es E;

X es C-R²;

R¹ es hidrógeno;

R² es -OR⁶;

25 R³ es hidrógeno;

n es 1;

m es 2; y

mezclas racémicas, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de éstos, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, y para su uso como ligandos de los nACh.

30 **[0020]** Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados para preparar composiciones farmacéuticas y/o medicamentos destinados a prevenir los trastornos o para tratar las enfermedades asociadas con disfunción de los nAChR, especialmente dentro del sistema nervioso central o del sistema gastrointestinal. El término "para tratar" puede cubrir ambos los efectos beneficiosos sobre los síntomas y/o sobre el curso de la enfermedad en consideración.

35 **[0021]** Ejemplos de tipos de trastornos que pueden ser tratados incluyen trastornos neurodegenerativos, incluyendo trastornos del sistema nervioso central como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, trastornos motores como la enfermedad de Parkinson, adicción a drogas, trastornos de comportamiento y trastornos 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

[0022] Los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí serán mejor entendidos con referencia a las siguientes realizaciones preferidas. Las definiciones siguientes serán útiles al definir el propósito de la invención.

[0023] Como se usa aquí, "aromático" se refiere a anillos aromáticos y heteroaromáticos de 3 a 10 elementos por anillo, preferiblemente 5 y 6.

45 **[0024]** Como se usa aquí, "especies que contienen grupos aromáticos" se refieren a fracciones que son o incluyen un grupo aromático. Por consiguiente, las fracciones bencilo y fenilo son incluidas en esta definición, ya que ambas son o incluyen un grupo aromático.

- [0025]** Como se usa aquí, los radicales alquilo C₁₋₆ (radicales alquilos inferiores) contienen desde 1 a 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y también incluyen fracciones cicloalquilo C₃₋₆ y radicales alquilo que contienen fracciones cicloalquilo C₃₋₆.
- 5 **[0026]** Como se usa aquí, los radicales alcoxi C₁₋₆ contienen de 1 a 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y también incluyen radicales cicloalquilo C₃₋₆ y radicales alcoxi que contienen fracciones cicloalquilo C₃₋₆.
- [0027]** Como se usa aquí, los radicales arilo son seleccionados de fenilo, naftilo e indenilo.
- 10 **[0028]** Como se usa aquí, los radicales heteroarilo contienen de 3 a 10 elementos, preferiblemente 5 o 6 elementos, incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados del oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de fracciones convenientes heteroarilo de anillos de 5 elementos incluyen furilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, y pirazolilo. Ejemplos de fracciones convenientes heteroarilo de anillos de 6 elementos incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, de que piridinilo y pirimidinilo son preferidos.
- [0029]** Como se usa aquí, el halógeno es cloro, yodo, flúor o bromo.
- 15 **[0030]** Como se usa aquí, los radicales policicloalquilo son estructuras de anillos cíclicos fusionadas. Radicales policicloalquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, adamantilo, bornanilo, norbornanilo, bornenilo y norbornenilo. Los radicales poli-cicloalquilo pueden también incluir uno o más heteroátomos, como N, O o S.
- [0031]** Como se usa aquí, los radicales heterociclicos contienen de 3 a 10 elementos incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de fracciones heterociclico convenientes incluyen, pero no están limitados a, piperidinilo, morfolinilo, pirrolodinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo y tetrahidrofuranilo.
- 20 **[0032]** Como se usa aquí, 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 ciclooctilo.
- [0033]** Ejemplos de sales farmacéuticamente adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinos térreos como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de diciclohexilamina, y la sal N,N'-dibenziletildiamina; y sales con aminoácidos básicos como sal de lisina y sal de asparagina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol. Sales representativas son proporcionadas en los números de patentes U.S. N° 5.597.919 a Dulle *et al.*, 5.616.716 a Dull *et al.*, y 5.663.356 a Rucroft *et al.*
- 25 **[0034]** Como se usa aquí, un "agonista" es una sustancia que estimula a su compañero de unión, típicamente un receptor. La estimulación es definida en el contexto del ensayo particular, o puede ser aparente en la literatura de una discusión aquí que realiza una comparación con un factor o sustancia que es aceptado como un "agonista" o un "antagonista" del particular compañero de unión bajo circunstancias sustancialmente similares como es apreciado por los expertos en la técnica. La estimulación puede estar definida con respecto a un incremento en un efecto o función particular que es inducido por interacción del agonista o el agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.
- 30 **[0035]** Como se usa aquí, un "antagonista" es una sustancia que inhibe a su compañero de unión, 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 aquí que realiza una comparación de un factor o sustancia que es aceptada por ser un "agonista" o un "antagonista" del particular compañero de unión bajo circunstancias sustancialmente similares como es apreciado por los 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 un compañero de unión, y puede incluir efectos alostéricos.
- 35 **[0036]** Como se usa aquí, un "agonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su compañero de unión que es intermedia entre la de un antagonista total o completo y un agonista definido por cualquier estándar aceptado para actividad del agonista. Será reconocido que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición es definida intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias a ser definidas como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales. Como se usa aquí, "actividad intrínseca", o "eficacia" se refiere a alguna medida de 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 definidas dependerá del contexto del compañero de unión (p.ej., receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un particular resultado biológico. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del 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 cómo podrían ser relevantes en el
- 40 **[0035]** Como se usa aquí, un "antagonista" es una sustancia que inhibe a su compañero de unión, 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 aquí que realiza una comparación de un factor o sustancia que es aceptada por ser un "agonista" o un "antagonista" del particular compañero de unión bajo circunstancias sustancialmente similares como es apreciado por los 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 un compañero de unión, y puede incluir efectos alostéricos.
- 45 **[0036]** Como se usa aquí, un "agonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su compañero de unión que es intermedia entre la de un antagonista total o completo y un agonista definido por cualquier estándar aceptado para actividad del agonista. Será reconocido que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición es definida intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias a ser definidas como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales. Como se usa aquí, "actividad intrínseca", o "eficacia" se refiere a alguna medida de 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 definidas dependerá del contexto del compañero de unión (p.ej., receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un particular resultado biológico. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del 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 cómo podrían ser relevantes en el
- 50 **[0036]** Como se usa aquí, un "agonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su compañero de unión que es intermedia entre la de un antagonista total o completo y un agonista definido por cualquier estándar aceptado para actividad del agonista. Será reconocido que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición es definida intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias a ser definidas como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales. Como se usa aquí, "actividad intrínseca", o "eficacia" se refiere a alguna medida de 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 definidas dependerá del contexto del compañero de unión (p.ej., receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un particular resultado biológico. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del 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 cómo podrían ser relevantes en el
- 55 **[0036]** Como se usa aquí, un "agonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su compañero de unión que es intermedia entre la de un antagonista total o completo y un agonista definido por cualquier estándar aceptado para actividad del agonista. Será reconocido que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición es definida intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias a ser definidas como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales. Como se usa aquí, "actividad intrínseca", o "eficacia" se refiere a alguna medida de 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 definidas dependerá del contexto del compañero de unión (p.ej., receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un particular resultado biológico. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del 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 cómo podrían ser relevantes en el

contexto de la presente invención, será aparente para el experto ordinario en la técnica.

[0037] Como se usa aquí, los neurotransmisores cuya liberación es mediada por compuestos descritos aquí incluyen, pero no están limitados a, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato, y los compuestos descritos aquí funcionan como agonistas o agonistas parciales en uno o más nAChR del SNC.

5 I. Compuestos

[0038] Los compuestos de la Fórmula (I) tienen uno o más carbonos asimétricos y pueden por lo tanto existir en forma de isómeros, mezclas racémicas, enantiómeros y diastereómeros. Se pretende que estos compuestos individuales y sus mezclas están dentro del alcance de la presente invención.

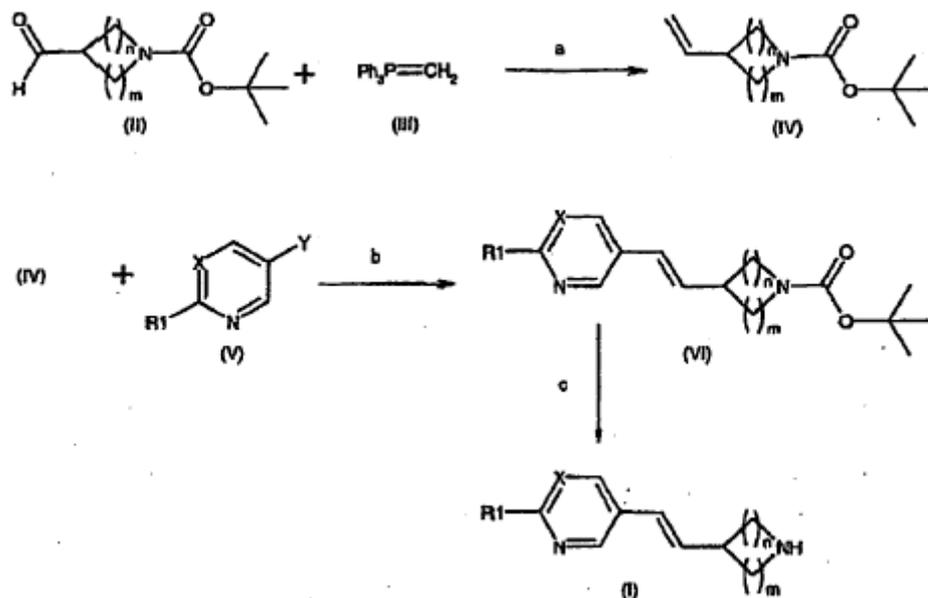
[0039] Los siguientes son compuestos representativos de la fórmula (I):

- 10 (R)- y (S)-2-cloro-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) piridina
 (R)- y (S)-3-isopropoxi-5-((E)-2-pirrolidina-3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-3-isopropoxi-5-((E)-2-(1-metilpirrolidina-3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-3-ciclopropilmetoxi-5-((E)-2-pirrolidina-3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-2-cloro-5-((E)-2-(1-metilpirrolidina-3-il) vinil) piridina
- 15 (R)- y (S)-3-ciclopropilmetoxi-5-((E)-2-(1-metilpirrolidina -3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-2- cloro-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 (R)- y (S)-2- cloro-5-((E)-2-(1-metilpiperidina -3-ilvinil) piridina
 (R)- y (S)-3-ciclopropilmetoxi-5-((E)-2- piperidina -3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-3-ciclopropilmetoxi-5-((E)-2-(1- metilpiperidina -3-il) vinil) piridina
- 20 2-cloro-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 2-cloro-5-((E)-2-(1- metilpiperidina -3-ilvinil) piridina
 3-ciclopropilmetoxi -((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 3-ciclopropilmetoxi -5-((E)-2-(1- metilpiperidina -3-ilvinil) piridina
 5-((E)-2-azetidina-3-ilvinil) cloropiridina;
- 25 5-((E)-2-(1-metilazetidina-3-il) vinil)-2- cloropiridina
 3-((E)-2-azetidina-3-il) vinil)-5-ciclopropilmetoxipiridina
 3-((E)-2-(1-metilazetidina-3-il) vinil)-5-ciclopropilmetoxipiridina
 (R)- y (S)-3-fenoxi-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 (PR)- y (S)- 3-fenoxi-5-((E)-2-(1-metilpiperidina-3-il) vinil) piridina
- 30 3-fenoxi-5-((E)-2-piperidina -3-ilvinil) piridina
 3-fenoxi-5-((E)-2-(1- metilpiperidina -3-ilvinil) piridina
 3-fenoxi-5-((E)-2-azetidina -3-ilvinil) piridina y
 3-fenoxi-5-((E)-2-(1- metilazetidina -3-ilvinil) piridina

35 **[0040]** En cada uno de estos compuestos, mezclas racémicas, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de ellos, y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos, se pretende que están dentro del alcance de la presente invención.

II. Preparación del Compuesto

[0041] Mientras que otras estrategias sintéticas serán aparentes por los expertos en la técnica, los compuestos de Fórmula (I) en donde R³ representa un hidrógeno pueden ser obtenidos a partir de un compuesto de fórmula general (II) de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis general.



[0042] 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 terc-butoxicarbonilo es eliminado del compuesto de fórmula general (VI);

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

[0043] La reacción (a) entre el aldehído de fórmula general (II) y el iluro de fosforano (III) tiene lugar ventajosamente bajo atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o argón) en un disolvente inerte como tetrahidrofurano a temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura entre $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ aproximadamente.

[0044] La reacción (b) entre un vinilazacicloalcano de fórmula general (IV) y un haluro de heteroarilo apropiado de fórmula general (V) tiene lugar ventajosamente bajo 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 disolvente inerte a una temperatura entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Idealmente, la temperatura de la reacción está en la región de aproximadamente $110\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0045] 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 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, preferiblemente a una temperatura en la región de $110\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0046] La reacción (c) tiene lugar generalmente de acuerdo con métodos convencionales que 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 terc-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 disolvente inerte, como el diclorometano a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura entre $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una temperatura en la región de $22\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0047] Alternativamente la reacción (c) de eliminación del grupo terc-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 disolvente inerte como el diclorometano a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción en la región de $22\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0048] Los derivados de fórmula general (I) en los que R^3 no representa un hidrógeno pueden obtenerse de un compuesto de fórmula general (I) en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno según los métodos acostumbrados de alquilación de amina que no afectan de forma adversamente al resto de la molécula, en particular por aplicación de los métodos descritos por R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989).

5 [0049] Alternativamente los derivados de fórmula general (I) en los que R^3 representa un metilo pueden obtenerse reaccionando un compuesto de fórmula general (I) en el que R^3 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.

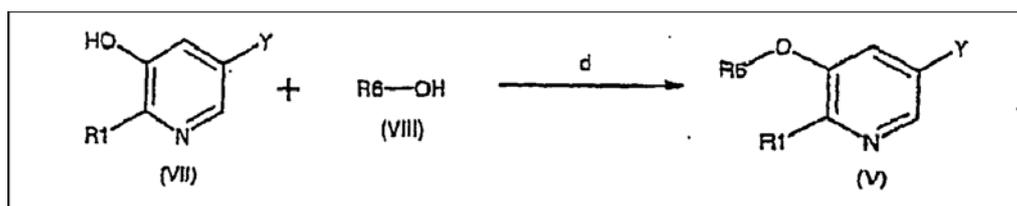
10 [0050] Los compuestos de fórmula general (II) que no están disponibles comercialmente pueden ser obtenidos mediante la aplicación o adaptación de métodos descritos por Peschke B. *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 34:363-380 (1999), cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia.

[0051] Los compuestos de fórmula general (V) que no están disponibles comercialmente pueden ser obtenidos mediante la aplicación o adaptación de métodos descritos en PCT WO 00/75110, los contenidos de la cual se incorporan aquí por referencia. Alternativamente los compuestos de fórmula general (V) en la que

X es C-R²;

15 R² es -OR⁶; y

20 R⁶ es C₁₋₆ alquilo, arilo C₁₋₆-alquilo, heteroarilo C₁₋₆-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo o policicloalquilo, estos radicales estando opcionalmente sustituidos por 1 o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, COOH, COO-C₁₋₆ alquilo, -CONH₂, formilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi, pueden obtenerse de un haluro heteroarilo de fórmula general (VII), en el que Y es un halógeno y R¹ es como se ha definido previamente, y de un alcohol de fórmula general (VIII), donde R⁶ es como se ha definido previamente, de acuerdo con el siguiente esquema general de síntesis:



25 [0052] La reacción (d) entre alcohol heteroarilo de fórmula general (VII) y un alcohol apropiado de fórmula general (VIII), tiene lugar preferiblemente bajo atmósfera inerte en la presencia de un diazeno tal como azodicarboxilato de dietilo y un fosfino tal como trifenilfosfino en un disolvente inerte tal como tolueno a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura entre una temperatura en la región de 22 °C y la temperatura de ebullición del disolvente.

[0053] Los compuestos de la presente invención pueden ser aislados y purificados usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la cristalización, la cromatografía y/o la extracción.

30 [0054] En los esquemas arriba mencionados, en donde algunos o más grupos R- son o contienen grupos reactivos que son potencialmente reactivos bajo las condiciones de reacción, por ejemplo, -OH, -SH, -NH₂ o -CO₂H, será fácilmente aparente para los 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 de acuerdo con T.W. Greene y P.G.M. Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd ed.), A. Wiley – Interscience Publication (1991)).

35 [0055] Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos de fórmula general (IV) pueden ser obtenidos en una forma ópticamente pura mediante la separación de sus racematos de acuerdo con métodos de costumbre (i.e., resolución de enantiómeros), o usando materiales de partida ópticamente puros.

40 [0056] Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser opcionalmente convertidos en sales de adición con un ácido mineral u orgánico mediante la acción de dicho ácido en un disolvente apropiado, por ejemplo, un disolvente orgánico como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman parte igualmente de la invención.

45 [0057] Sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de bencenosulfonato, bromuro, cloruro, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, maleato, isetionato, metanosulfonato, metilenebis (β-oxinaftato), nitrato, oxalato, palmoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato, p-toluenosulfonato, y hemigalactarato y galactarato.

III. Composiciones Farmacéuticas

- 5 **[0058]** Las composiciones farmacéuticas según 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 combinado con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Dichas composiciones pueden ser administradas, por ejemplo, oralmente, parenteralmente, rectalmente o tópicamente.
- [0059]** Ejemplos de composiciones sólidas para la administración oral incluyen, pero no están limitados a, pastillas, píldoras, polvosspersas (cápsulas de gelatina, obleas) y gránulos. En estas composiciones, el compuesto activo está mezclado con uno o más disolventes inertes, como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, idealmente bajo una corriente de un gas inerte como el argón.
- 10 **[0060]** 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 (pastillas recubiertas) o un barniz.
- [0061]** 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 agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o parafina líquida. Estas composiciones pueden comprender sustancias diferentes a los disolventes, por ejemplo, agentes humectantes, edulcorantes, espesantes, aromas y estabilizadores.
- 15 **[0062]** Las composiciones estériles para administración parenteral pueden incluir, por ejemplo, soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones y emulsiones. Ejemplos de disolventes y sustancias convenientes incluyen, pero no están limitados a soluciones acuosas, preferiblemente soluciones acuosas tamponadas, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, especialmente aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, el oleato de etilo, y otros disolventes orgánicos apropiados. Estas composiciones pueden también incluir adyuvantes, especialmente agentes humectantes, agentes isotónicos, emulsificadores, dispersantes y estabilizadores. Dichas composiciones estériles pueden ser esterilizadas por un número de formas, por ejemplo mediante filtración aseptizante, mediante la incorporación de agentes esterilizantes dentro de la composición, mediante irradiación o por calentamiento. Pueden ser también 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.
- 20 **[0063]** Ejemplos de composiciones para administración rectal incluyen, pero no están limitadas a, supositorios y cápsulas rectales que, además del producto activo, pueden incluir excipientes como la manteca de cacao, glicéridos semisintéticos y glicoles de polietileno.
- 25 **[0064]** Las composiciones para administración tópica pueden, por ejemplo, ser cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.
- [0065]** Las composiciones farmacéuticas pueden también incluir otros varios componentes como aditivos o complementos. Componentes o complementos ejemplificantes farmacéuticamente aceptables que son empleados en circunstancias relevantes incluyen anti-oxidantes, agentes limpiadores de radicales libres, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmunosupresores, anticoagulantes, agentes tampón, agentes anti-inflamatorios, anti-piréticos, ligantes de liberación retardada, 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 secundarios que pueden presentarse 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 destinada a prevenir o tratar un trastorno particular.
- 30 **[0066]** Los compuestos descritos aquí son útiles en el tratamiento de aquellas afecciones y trastornos para los que 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.*
- 35 **[0067]** Los compuestos pueden ser usados también como una terapia complementaria en combinación con terapias existentes en el manejo de los tipos de enfermedades y trastornos 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 los que están asociados con la masa muscular y ganglios. Esto puede ser llevado a cabo mediante administración dirigida del fármaco y/o ajustando la dosificación para que así sea obtenido un efecto deseado sin llegar a la dosis umbral requerida para alcanzar efectos secundarios significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para aliviar cualquiera de los síntomas asociados con aquellas afecciones, enfermedades y trastornos.
- 40 **[0067]** Los compuestos pueden ser usados también como una terapia complementaria en combinación con terapias existentes en el manejo de los tipos de enfermedades y trastornos 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 los que están asociados con la masa muscular y ganglios. Esto puede ser llevado a cabo mediante administración dirigida del fármaco y/o ajustando la dosificación para que así sea obtenido un efecto deseado sin llegar a la dosis umbral requerida para alcanzar efectos secundarios significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para aliviar cualquiera de los síntomas asociados con aquellas afecciones, enfermedades y trastornos.
- 45 **[0067]** Los compuestos pueden ser usados también como una terapia complementaria en combinación con terapias existentes en el manejo de los tipos de enfermedades y trastornos 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 los que están asociados con la masa muscular y ganglios. Esto puede ser llevado a cabo mediante administración dirigida del fármaco y/o ajustando la dosificación para que así sea obtenido un efecto deseado sin llegar a la dosis umbral requerida para alcanzar efectos secundarios significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para aliviar cualquiera de los síntomas asociados con aquellas afecciones, enfermedades y trastornos.
- 50 **[0067]** Los compuestos pueden ser usados también como una terapia complementaria en combinación con terapias existentes en el manejo de los tipos de enfermedades y trastornos 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 los que están asociados con la masa muscular y ganglios. Esto puede ser llevado a cabo mediante administración dirigida del fármaco y/o ajustando la dosificación para que así sea obtenido un efecto deseado sin llegar a la dosis umbral requerida para alcanzar efectos secundarios significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para aliviar cualquiera de los síntomas asociados con aquellas afecciones, enfermedades y trastornos.
- 55 **[0067]** Los compuestos pueden ser usados también como una terapia complementaria en combinación con terapias existentes en el manejo de los tipos de enfermedades y trastornos 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 los que están asociados con la masa muscular y ganglios. Esto puede ser llevado a cabo mediante administración dirigida del fármaco y/o ajustando la dosificación para que así sea obtenido un efecto deseado sin llegar a la dosis umbral requerida para alcanzar efectos secundarios significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas para aliviar cualquiera de los síntomas asociados con aquellas afecciones, enfermedades y trastornos.

[0068] Ejemplos de afecciones y trastornos que pueden ser tratados incluyen trastornos neurológicos, trastornos neurodegenerativos, en particular, trastornos del SNC, y trastornos inflamatorios. Los trastornos del SNC pueden ser inducidos por drogas; pueden ser atribuidos a una predisposición genética, infección o trauma; o pueden ser de etiología desconocida. Los trastornos del SNC comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos de comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos afectivos cognitivos. Existen varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas han sido atribuidas a una disfunción del SNC (i.e., trastornos 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 trastornos del SNC pueden ser atribuidos a deficiencias de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

[0069] Ejemplos de trastornos del SNC que pueden ser tratados usando los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos, incluyen demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, demencia micro-infarto, demencia relacionada al sida, demencia-HIV, infartos cerebrales múltiples, Parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, depresión en la esquizofrenia, trastornos obsesivo-compulsivos, síndrome de Tourette, defecto cognitivo moderado (DCM), deterioro cognoscitivo asociado a la edad (DECAE), trastornos cognitivo y amnésico precoces que están relacionados con la edad o son consecuencia de alcoholismo, o síndrome de inmunodeficiencia, o están asociados con trastornos vasculares, con alteraciones genéticas (como, por ejemplo, la trisomía 21) o con deficiencias de atención o deficiencias de aprendizaje, afecciones neurodegenerativas agudas y crónicas como la esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neurotrofias periféricas, y traumas espinal o cerebral. Además, los compuestos pueden ser usados para tratar la adicción a la nicotina y/o otros trastornos de comportamiento relacionados con sustancias que conducen a dependencia (p.ej., alcohol, cocaína, heroína y opiáceos, psicoestimulantes, benzodiazepinas y barbitúricos). 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 colon irritable, colitis ulcerosa, y en diarreas.

[0070] La forma en la cual los compuestos son administrados puede variar. Los compuestos pueden ser administrados por inhalación (p.ej., en forma de un aerosol ya sea nasalmente o usando artículos de distribución del tipo descrito en la patente U.S. N° 4.922.901 a Brooks *et al.*); tópicamente (p.ej., en forma de loción); oralmente (p.ej., en forma líquida dentro de un disolvente como un líquido acuoso o no acuoso, o dentro de un portador sólido); intravenosamente (p.ej., dentro de una solución de dextrosa o salina); como una infusión o inyección (p.ej., como una suspensión o como una emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptables); intratecalmente; intracerebroventricularmente; o transdérmicamente (p.ej., usando un parche transdérmico). Aunque es posible administrar los compuestos en forma de un producto químico activo en masa, se prefiere presentar cada compuesto en forma de una composición o formulación farmacéuticas para una administración efectiva y eficiente. Métodos ejemplificadores para la administración de dichos compuestos serán aparentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados en forma de una pastilla, una cápsula encubierta en gelatina o una cápsula de liberación retardada. Como otro ejemplo, los compuestos pueden ser liberados transdérmicamente usando tipos de tecnologías de parches disponibles de Novartis y Alza Corporation. La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser intermitente, o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada en un animal de sangre caliente (p.ej., mamíferos como el ratón, la rata, el conejo, el perro, el cerdo, la vaca, o el mono); pero ventajosamente se administra preferiblemente a un ser humano. Además, el momento y el número de veces por día en que 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 receptores dentro del cuerpo del sujeto que afectan al funcionamiento del SNC o del tracto gastrointestinal (TGI). Más específicamente, al tratar un trastorno del SNC la administración es preferiblemente tal que optimiza el efecto sobre los subtipos de receptores relevantes que 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 U.S. N° 5.604.231 a Smith *et al.*, cuya revelación I es incorporada aquí en su totalidad por referencia.

[0071] La dosis apropiada del compuesto es aquella cantidad efectiva para evitar la ocurrencia de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno del cual el paciente sufre. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica", o "dosis efectiva" se quiere decir la cantidad suficiente para inducir los efectos terapéuticos o farmacológicos deseados, que resulta de este modo en un tratamiento o prevención efectivos del trastorno. De este modo, cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad efectiva del compuesto es una cantidad suficiente que atraviesa la barrera hemato-encefálica del sujeto, para unirse a sitios receptores relevantes en el cerebro del sujeto, y para activar los subtipos de receptores nicotínicos específicos relevantes (p.ej., proporcionar una secreción del neurotransmisor, resultando de este modo en una prevención o tratamiento efectivos del trastorno). La prevención del trastorno eses manifiesta por la dilación del inicio de los síntomas del trastorno. El tratamiento del trastorno es manifestado por la disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la recurrencia de los síntomas del trastorno.

[0072] La dosis efectiva puede variar, dependiendo en factores como la condición del paciente, la severidad de los

síntomas del trastorno, y la forma en que la composición farmacéutica es administrada. Para pacientes humanos, la dosis efectiva de los compuestos típicos requiere generalmente la administración del compuesto en una cantidad suficiente para activar los receptores relevantes para efectuar la liberación del neurotransmisor (p.ej., dopamina) pero la cantidad debería 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 a paciente pero en general incluye cantidades de inicio a las que ocurren efectos sobre SNC y otros efectos terapéuticos deseados, pero por debajo de la cantidad en que se observan efectos musculares.

[0073] Las dosis dependen del efecto deseado, la duración del tratamiento y la ruta de administración utilizada; están generalmente entre 0,05 mg y 100 mg de sustancia activa oralmente por día para un adulto.

[0074] 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. En este sentido, dichos compuestos tienen la capacidad para entrar al sistema nervioso central del paciente. Los valores del log P de los compuestos típicos que son útiles para llevar a cabo la presente invención son generalmente mayores que aproximadamente 0, con frecuencia son mayores que aproximadamente 0,5, y frecuentemente son mayores que aproximadamente 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, como una membrana biológica. Ver, Hansch, *et al.*, J. Med. Chem. 11:1(1968).

[0075] Los compuestos tienen la capacidad para unirse a, y en la mayoría de las circunstancias, causar activación de, los nAChRs del cerebro del paciente (p.ej., tal como los receptores que modulan la liberación de dopamina). En este sentido, dichos compuestos tienen la capacidad para expresar una farmacología nicotínica, y en particular, para actuar como agonistas o agonistas parciales nicotínicos. Las constantes de unión al receptor de los compuestos típicos útiles para llevar a cabo la presente invención exceden generalmente los 0,1 nM aproximadamente, a menudo exceden 1 nM aproximadamente, y frecuentemente exceden 10 nM aproximadamente. Las constantes de unión al receptor de dichos compuestos típicos generalmente son menores que 1 μ M aproximadamente, a menudo son menores que 100 nM aproximadamente, y frecuentemente son menores que 50 nM aproximadamente. Las constantes de unión al 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).

[0076] Los compuestos útiles de acuerdo 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 de, y/o la secreción del neurotransmisor de, preparaciones de terminaciones nerviosas (p.ej., sinaptosomas talámico o estriatal). En ese sentido, dichos compuestos tienen la capacidad de causar que neuronas relevantes se hagan activadas, y de liberar o secretar acetilcolina, dopamina, u otros neurotransmisores. Generalmente, los compuestos típicos útiles para llevar a cabo la presente invención proporcionan efectivamente la activación del receptor relevante en cantidades de al menos un 30 por ciento aproximadamente, a menudo al menos un 50 por ciento aproximadamente, y frecuentemente al menos un 75 por ciento, del máximo proporcionado por (S)-(-)-nicotina. Generalmente, los compuestos típicos útiles al llevar a cabo la presente invención son más potentes que la (S)-(-)-nicotina para inducir una activación del receptor relevante. Generalmente, los compuestos típicos útiles al llevar a cabo la presente invención proporcionan efectivamente la secreción de dopamina en cantidades de un 50 por ciento aproximadamente, a menudo al menos un 75 por ciento aproximadamente, y frecuentemente al menos un 100 por ciento aproximadamente, del máximo proporcionado por la (S)-(-)-nicotina. Ciertos compuestos de la presente invención pueden proporcionar secreción de dopamina en una cantidad que puede exceder la proporcionada al máximo por la (S)-(-)-nicotina. Generalmente, los compuestos típicos útiles al llevar a cabo la presente invención son menos potentes que la (S)-(-)-nicotina para inducir secreción del neurotransmisor, como la secreción de dopamina.

[0077] Los compuestos de la presente invención, cuando son empleados en cantidades efectivas de acuerdo con el método de la presente invención, carecen de 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 isotópico de ión rubidio a través de los nAChR en preparaciones de células que expresan los receptores de acetilcolina nicotínicos de tipo muscular. De este modo, dichos compuestos exhiben unas constantes de activación del receptor o valores EC₅₀ (es decir, que proporcionan una medida de la concentración del compuesto necesitado para activar la mitad de los sitios relevantes del receptor del músculo esquelético de un paciente) que son extremadamente elevados (es decir, mayores que 10 μ M aproximadamente). Generalmente, los compuestos típicos preferidos útiles para llevar a cabo la presente invención activan el flujo isotópico del ión rubidio en menos de un 10 por ciento, a menudo menos que un 5 por ciento, de lo máximo proporcionado por la S(-)-nicotina.

[0078] Los compuestos de la presente invención, cuando son empleados en cantidades efectivas de acuerdo con el método de la presente invención, carecen de la capacidad para inducir la activación de los nAChRs ganglionares humanos en cualquier grado significativo. Esta selectividad de los compuestos de la presente invención contra los nAChR responsables de efectos cardiovasculares secundarios es demostrada por una carencia de capacidad de

5 estos compuestos para activar la función nicotínica del tejido cromafínico adrenal, derivado de la glándula adrenal. En ese sentido, tales compuestos tienen poca capacidad para causar flujo isotópico del ión rubidio a través de nAChRs en preparaciones celulares derivadas 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

10 **[0079]** Los compuestos son efectivos con respecto a la provisión en algún grado de prevención de la progresión de los trastornos del SNC, aliviando los síntomas de trastornos del SNC, y aliviando en algún grado la recurrencia de los trastornos del SNC. Sin embargo, dichas cantidades efectivas de aquellos compuestos no son suficientes para inducir cualquier apreciable efecto nicotínico no deseado, como es demostrado por los efectos disminuidos en las preparaciones que se cree que reflejan efectos sobre el sistema cardiovascular, o los efectos sobre el músculo esquelético. En ese sentido, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una ventana terapéutica en la cual se proporciona el tratamiento de ciertos trastornos del SNC, y los efectos efectos/secundarios son evitados. Esto es, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC, pero es insuficiente (es decir, no a un nivel suficientemente elevado) para proporcionar efectos secundarios no deseados. Preferiblemente, la administración efectiva de un compuesto de la presente invención que resulta en el tratamiento de trastornos del SNC ocurre por administración de menos que 1/3, frecuentemente menos que 1/5, y a menudo menos que 1/10, esa cantidad suficiente para causar cualquiera de los efectos secundarios en un grado significativo.

Ejemplos Sintéticos

20 **[0080]** Los siguientes Ejemplos sintéticos se proporcionan para ilustrar la presente invención, y no deben ser interpretados como limitantes de ella. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes están en peso, a menos que se indique otra cosa. Los rendimientos de la reacción son facilitados en porcentajes de moles.

Ejemplo Comparativo 1: 3-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil)-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina hemigalactarato racémico:

25 **[0081]** Ácido trifluoroacético (0,91 cm³, 11,7 mmol) fue adicionado en forma de gotas a una solución de 0,44 (1,17 mmol) de 3-((E)-2-[5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina-3-il] vinil] pirrolidina-1-éster terc-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 hecha 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 gel de sílice para cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol (9/1 después 8/2 en volumen). Acido galactárico (0,038 g, 0,18 mmol) fue adicionado a una solución de este aceite en 2 cm³ de metanol al cual se ha adicionado 0,5 cm³ de agua. La mezcla fue llevada a reflujo y enfriada a una temperatura en la región de 22 °C y el material insoluble fue eliminado 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 vacío (2,7 kPa) para dar 0,088 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 **[0082]** El 3-((E)-2-[5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina-3-il] vinil] pirrolidina-1-éster terc-butil de ácido carboxílico racémico puede ser preparado como sigue:

50 **[0083]** Acetato de paladio (0,117g, 0,52 mmol), 0,678 g (16mmol) de cloruro de litio y 7,25 cm³ (42 mmol) de etilidisopropilamina 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 terc-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 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 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 cromatografía sobre gel de sílice (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.

[0084] El 3-bromo-5-(tetrahidropirano-4-iloxi) piridina puede ser preparado como sigue:

El azodicarboxilato de dietilo (7,1 cm³, 45 mmol) fue adicionado en forma de gotas 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 trifetilfosfina en 150 cm³ de tolueno. Después de 20 horas de calentamiento bajo 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 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 un 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 cromatografía sobre gel de sílice (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).

[0085] La 3-vinilpirrolidona-1- éster terc-butil de ácido carboxílico racémico puede ser preparado como sigue:

[0086] n-butillitio fue adicionado en hexano (44 cm³ de una solución 1,6N) en forma de gotas 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 terc-butil de ácido carboxílico racémico en 100 cm³ de tetrahidrofurano. Pasadas 2,5 horas de reacción a una temperatura en la región de 22 °C, la mezcla fue vertida en 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 concentrada hasta secarse bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite resultante fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (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 terc-butil de ácido carboxílico racémico en forma de un aceite incoloro. El espectro de masa (ES): m/z 198 (MH⁺), m/z=142.

Ejemplo de Referencia 2: 5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina hemigalactarato racémico:

[0087] Ácido trifluoroacético (1,2 cm³, 15,6 mmol), fue adicionado en gotas a una solución de 0,43 g de 3-((E)-2-pirimidina -5-ilvinil) pirrolidina-1- éster terc-butil de ácido carboxílico racémico en 6 cm³ de diclorometano, el cual estaba 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 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 por cromatografía sobre gel de sílice (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 ha adicionado. La mezcla fue puesta en reflujo y enfriada a una temperatura en la región de 22 °C y el material insoluble fue eliminado 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 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).

[0088] La 3-((E)-2- pirimidina -5-ilvinil) pirrolidina-1- éster terc-butil de ácido carboxílico racémico puede ser preparada como sigue:

[0089] 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 etil-diisopropilamina 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 terc-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 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 por cromatografía sobre gel de sílice (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 terc-butyl de ácido carboxílico racémico en forma de aceite. El espectro RMN H^1 (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ 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).

5 **Ejemplo de Referencia 3: -5-((E)-2-Pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina galactarato (+):**

[0090] 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 terc-butyl de ácido carboxílico (+) bajo argón en 10 cm³ de diclorometano. Pasadas 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 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 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 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 H^1 (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con unas pocas gotas de CD_3COOD d4, δ in ppm): 1,81 (m: 1H); 2,19 (m: 1H); 2,98 (dd, J = 11 y 9 Hz: 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: 1H).

[0091] La 3-((F)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-1-éster terc-butyl de ácido carboxílico (+) puede ser preparada como sigue:

[0092] Una mezcla racémica de 3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster terc-butyl de ácido carboxílico (0,5g) 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 μ m [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 (E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster terc-butyl de ácido carboxílico (+) y 0,27 g de (E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster terc-butyl de ácido carboxílico (-). La (E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster terc-butyl de ácido carboxílico (+) fue eluida en primera posición con un tiempo de retención de 14,4 min sobre una columna Chiralpak ASTM de 20 μ m 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 H^1 (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ 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 (E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-éster terc-butyl de ácido carboxílico (-) fue eluida en segunda posición con un tiempo de retención de 17 min sobre una columna Chiralpak ASTM de 20 μ m 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 H^1 (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ 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 de Referencia 4: (-)-5-((E)-2-Pirrolidina-3-ilvinil) pirimidina galactarato:

[0093] 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 mmol) de 3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-1-éster terc-butyl de ácido carboxílico (-) en 10 cm³ de diclorometano. Pasadas 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 H^1 (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con unas pocas gotas de CD_3COOD d4, δ in 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).

[0094] La (-)-3-((E)-2-pirimidina-5-ilvinil) pirrolidina-1-éster terc-butyl de ácido carboxílico puede ser preparada como se ha descrito en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5: Determinación del Valor Log P

[0095] Los valores de Log P, que 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 Cerius² Versión 3.5 por Molecular Simulations, Inc.

5 **Ejemplo 6: Evaluación de las varias propiedades de Compuestos Representativos.**

[0096] Los siguientes ensayos fueron usados para determinar la afinidad de unión y otras propiedades farmacológicas de algunos de los compuestos descritos aquí, y pueden ser usados, generalmente, para evaluar otros compuestos como descritos aquí.

Unión de Radioligando a los Receptores de n-Acetilcolina del Sistema Nervioso Central (nAChR, SNC)10 **Subtipo $\alpha 4\beta 2$**

[0097] 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 eliminados y colocados sobre una plataforma congelada. La corteza cerebral fue retirada y colocada en 20 volúmenes (peso: volumen) de un tampón preparativo en frío (NaCl, 137 mM; KCl, 10,7 mM; KH₂PO₄, 5,8 mM; Na₂HPO₄, 8 mM; HEPES (ácido libre), 20 mM, yodoacetamida, 5mM; 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 homogeneizada mediante Polytron. El homogeneizado fue centrifugado a 18.000 x g durante 20 min a 4 °C y el granulado resultante fue re-suspendido en 20 volúmenes de agua fría. Después de 60 min de incubación en hielo, fue colectado un nuevo granulado mediante centrifugación a 18.000 x g durante 20 min a 4 °C. El granulado 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.

[0098] 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 incubación a 4 °C. Las incubaciones fueron conducidas 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 de incubación fue PBS y la concentración final de la [³H] nicotina fue 5 nM. La reacción de unión fue terminada mediante 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 polietilamina 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.

[0099] 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 reproducida por triplicado. Los valores IC₅₀ fueron estimados como la concentración del compuesto que inhibió 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 $\alpha 7$

[0100] Ratas (hembras, Sprague-Dawley) pesando 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 cerebro fue retirado y colocado sobre una plataforma de hielo. El hipocampo fue retirado y colocado en 10 volúmenes (peso: volumen) de un tampón preparativo congelado (NaCl, 137 mM; KCl, 10,7 mM; KH₂PO₄, 5,8 mM; Na₂HPO₄, 8 mM; HEPES (ácido libre), 20 mM, yodoacetamida, 5mM; 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 homogeneizada mediante Polytron. El homogeneizado fue centrifugado a 18.000 x g durante 20 min a 4 °C y el granulado resultante fue re-suspendido en 10 volúmenes de agua fría. Después de 60 min de incubación en hielo, fue colectado un nuevo granulado mediante centrifugación a 18.000 x g durante 20 min a 4 °C. El granulado 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.

5 [0101] La unión del [³H] MLA fue medida utilizando una modificación de los métodos de Davies *et al.*, Neuropharmacol. 38: 679-690, 1999). La [³H] MLA (Actividad específica = 25-35 Ci/mmoL) fue obtenida de Tocris. La unión del [³H] MLA fue medida utilizando 2 h de incubación a 21 °C. Las incubaciones fueron conducidas 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 de incubación fue PBS y la concentración final del [³H] MLA fue 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 temperatura ambiente. Los filtros fueron empapados en agua desionizada conteniendo 0,33% de polietilamina 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.

10 [0102] La inhibición de la unión a [³H] MLA por 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 50% de la unión específica de [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).

Determinación de la Liberación de Dopamina

20 [0103] La liberación de dopamina fue medida usando sinaptosomas estriados obtenidos de cerebro de rata, de acuerdo con los procedimientos establecidos por Rapier *et al.*, J. Neurochem. 54: 937-45 (1990). Las ratas (hembras, Sprague-Dawley), pesando 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 eliminados y el estriado diseccionado. El tejido estriado de 2 ratas fue combinado y homogeneizado en 5 mL de sacarosa 0,32 M a temperatura de congelación conteniendo 5mM de HEPES, pH 7,4, utilizando un homogeneizador vidrio/vidrio. El tejido fue entonces centrifugado a 1.000 x g durante 10 min. El granulado fue descartado y el sobrenadante fue centrifugado a 12.000 g durante 20 min. El granulado resultante fue resuspendido en un tampón de perfusión conteniendo 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 granulado final fue resuspendido en 1,4 mL de tampón de perfusión para uso inmediato.

30 [0104] La suspensión sinaptosomal 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 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 velocidad de 3mL/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 continuamente recogidas 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. El perfundido fue recogido directamente en viales de escintilación, a que el fluido de escintilación fue adicionado. La [³H] DA fue cuantificada mediante un conteo de escintilación. Para cada cámara, el área integrada del pico fue normalizada a su nivel basal.

45 [0105] La liberación fue expresada como un porcentaje de la liberación obtenida con una concentración igual de L-nicotina. Dentro de cada ensayo, cada compuesto de prueba fue replicado utilizando 2-3 cámaras; los replicados fueron promediados. 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 el porcentaje de activación máxima inducido por la L-nicotina. La concentración del compuesto resultando en la mitad de la activación máxima (EC₅₀) para el flujo de ión específico fue también definida.

Selectividad vs. nAChR periféricos

Interacción en el Subtipo Muscular Humano

50 [0106] La activación del nAChR tipo muscular fue establecida en la línea clonal humana TE671/RD, que es derivada de un rhabdomyosarcoma embrional (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.

55 [0107] Las células TE671/RD fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo de acuerdo 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 medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1mM de piruvato de sodio, 4

mM de L-glutamina, 50.000 unidades de penicilina-estreptomina (Irving Scientific). Cuando las células eran 80% confluentes, fueron colocadas en placas de poliestireno de 6 pocillos (Costar). Los experimentos fueron conducidos cuando las células alcanzaron el 100% de confluencia.

- 5 **[0108]** La función del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) fue ensayada utilizando un flujo de $^{86}\text{Rb}^+$ de acuerdo al método descrito por Lucas *et al.*, Anal. Biochem. 175: 212:218 (1988). En el día del experimento, el medio en crecimiento fue delicadamente retirado del pocillo y del medio en crecimiento que contenía cloruro de rubidio⁸⁶ (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 sin etiquetar (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 las células. Seguido, las células fueron expuestas a 100 μM del compuesto de prueba, o 100 μM 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 eliminado 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.
- 10
- 15 **[0109]** Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 réplicas, que 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 (solo el tampón) para determinar el porcentaje de liberación respecto al de la L-nicotina.

- [0110]** Cuando fue apropiado, fueron determinadas las curvas dosis - respuesta del compuesto de prueba. La activación máxima para compuestos individuales (E_{max}) fue determinada como un porcentaje de la activación máxima inducida por la L-nicotina. La concentración del compuesto resultando en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo del ión específico fue también definida.
- 20

Interacción en el Subtipo Ganglionar de Rata

- 25 **[0111]** Las activaciones de los nAChR 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 nAChR 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)).

- 30 **[0112]** Las células PC12 de ratas fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo de acuerdo 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 medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, 50.000 unidades de penicilina-estreptomina (Irving Scientific). Cuando las células eran 80% confluentes, fueron colocadas en placas Nunc de 6 pocillos (Nunclon), 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.
- 35

- 40 **[0113]** La función del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) fue ensayada utilizando un flujo de $^{86}\text{Rb}^+$ de acuerdo al método descrito por Lucas *et al.*, Anal. Biochem. 175: 212:218 (1988). En el día del experimento, el medio en crecimiento fue delicadamente eliminado del pocillo y del medio en crecimiento que contenía cloruro de rubidio⁸⁶ (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), tomando cuidado para no desestabilizar a las células. Seguido, las células fueron expuestas a 100 μM del compuesto de prueba, o 100 μM 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 eliminado 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

- [0114]** Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 réplicas, que 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 (solo el tampón) para determinar el porcentaje de liberación respecto al de la L-nicotina.
- 50 **[0115]** Cuando fue apropiado, las curvas dosis - respuesta 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 resultando en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo del ión específico fue también definida.

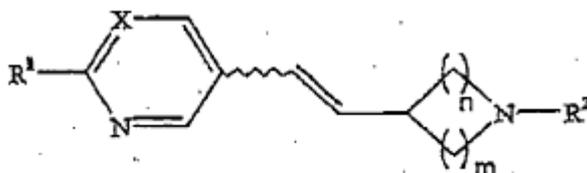
Interacción en el Subtipo Gangliónico Humano

- 55 **[0116]** La línea celular, SH-SY5Y, es una línea continua derivada por subclonaje secuencial de la línea celular parental, SK-N-SH, la cual fue obtenida originalmente a partir de un neuroblastoma periférico humano. Las células SH-SY5Y expresan un nAChR tipo ganglionar (Lukas *et al.*, Mol. Cell. Neurosci. 4: 1-12, 1993).

- 5 **[0117]** Las células SHSY5Y fueron mantenidas en una fase de crecimiento proliferativo de acuerdo 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 medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/BRL) con 10% de suero de caballo (Gibco/BRL), 5% de suero fetal bovino (HyClone, Logan UT), 1mM de piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, 50.000 unidades de penicilina-estreptomicina (Irving Scientific). Cuando las células eran 80% confluyentes, fueron colocadas en placas de poliestireno de 6 pocillos (Costar). Los experimentos fueron conducidos cuando las células alcanzaron el 100% de confluencia.
- 10 **[0118]** La función del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) fue ensayada utilizando un eflujo de $^{86}\text{Rb}^+$ de acuerdo al método descrito por Lucas *et al.*, Anal. Biochem. 175: 212:218 (1988). En el día del experimento, el medio en crecimiento fue delicadamente eliminado del pocillo y del medio en crecimiento que contenía $^{86}\text{Cloruro}$ 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 sin etiquetar (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 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 eliminado 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.
- 15 **[0119]** Dentro de cada ensayo, cada punto tuvo 2 réplicas, que 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 (solo el tampón) para determinar el porcentaje de liberación relativa con respecto a la L-nicotina.
- 20 **[0120]** Cuando fue apropiado, las curvas dosis - respuesta 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 resultando en la mitad de la activación máxima (EC_{50}) del flujo del ión específico fue también definida.
- 25 **[0121]** Compuestos representativos fueron evaluados utilizando los ensayos descritos aquí. Los resultados indican que los compuestos de la presente invención se unen selectivamente a nAChR $\alpha 4\beta 2$ e inducen consecuentemente la liberación de dopamina. Típicamente, los valores K_i de unión $\alpha 4\beta 2$ están en el rango de 1 -100 nM, y los valores E_{max} para la liberación de la dopamina se aproximan al 100% de los producidos por la nicotina. En contraste, los compuestos de la presente invención no se unen bien a aquellos subtipos de nAChR que son 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 trastornos del sistema nervioso central sin producir efectos secundarios asociados con la interacción con el sistema nervioso periférico.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

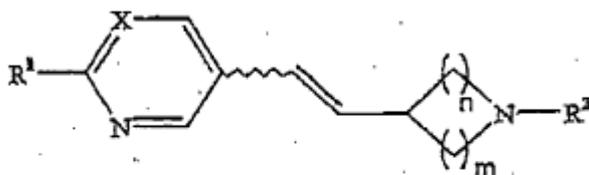


Formula I

en donde:

- 5 la línea ondulada representa una geometría variable (E o Z) cerca del doble enlace;
 X es C-R²;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, -OR⁴, o -NR⁴R⁵, o -SR⁴;
- 10 R² es hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, arilo, arilo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilo-arilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₆-alquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SOR⁶, o-SO₂R⁶, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -OR⁶, -COOH, -C(O)OR⁶, -O-C(O)R⁶, -NR⁶R⁷, -NHC(O)R⁶, -C(O)-NR⁶R⁷, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -NHSO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁶, -C(S)NR⁶R⁶, -NHC(S)R⁶, -O-SO₂R⁶; arilo, heteroarilo, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi y alquilo C₁₋₆;
- 15 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 m está entre 1 y 4;
 n está entre 1 y 3;
- 20 R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (incluyendo fracciones cicloalquilo C₃₋₆ y radicales alquilo que contienen fracciones cicloalquilo C₃₋₆), arilo, arilo-C₁₋₆alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₆-alquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o policicloalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -COO-C₁₋₆alquilo, -CONH₂, formilo, trifluorometilo y trifluorometoxi,
- 25 donde los grupos alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden sustituirse con desde 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, R⁸, -NR⁸R⁹, -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R⁸, -N₃, -SO₂CH₃, -OR⁸, -SR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -OC(=O)NR⁸R⁹, y -NR⁸C(=O)R⁸,
- 30 donde R⁸ y R⁹ son individualmente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, piridilo, piridilo sustituido, quinolinilo, quinolinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido (sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores), y donde bien R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, pueden formar una funcionalidad cicloalquilo C₁₋₁₀,
- y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula:



Formula I

en donde:

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

X es C-R²;

5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, -OR⁴, o -NR⁴R⁵, o -SR⁴;

R² es -OR⁶;

R³ es hidrógeno;

m está entre 1 y 4;

n está entre 1 y 3;

10 R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (incluyendo fracciones cicloalquilo C₃₋₆ y radicales alquilo que contienen fracciones cicloalquilo C₃₋₆), arilo, arilo-C₁₋₆alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C₁₋₆alquilo, heterociclo, heterociclalquilo, cicloalquilo o policicloalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -COOH, -COO-C₁₋₆alquilo, -CONH₂, formilo, trifluorometilo y trifluorometoxi,

15 donde los grupos alquilo C₁₋₆, heterociclo, heteroarilo y arilo pueden sustituirse con desde 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, R⁸, -NR⁸R⁹, -CF₃, -CN, -NO₂, -C₂R⁸, -N₃, -SO₂CH₃, -OR⁸, -SR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)R⁸, -OC(=O)NR⁸R⁹, y -NR⁸C(=O)R⁸,

20 donde R⁸ y R⁹ son individualmente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, piridilo, piridilo sustituido, quinolinilo, quinolinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido (sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores), y donde bien R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, pueden formar una funcionalidad cicloalquilo C₁₋₁₀,

y enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que la geometría cerca del doble enlace es E.

25 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en el que R¹ es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en el que n = 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en el que m = 2.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en el que R⁶ es alquilo, incluyendo alquilo conteniendo cicloalquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R⁶ es arilo.

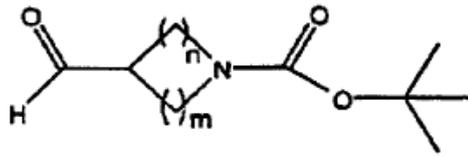
30 9. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R⁶ es un heterociclo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que el heterociclo se selecciona del grupo que consiste de piperidinilo, morfolinilo, pirrolodinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo y tetrahidrofuranilo.

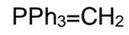
11. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

35 (R)- y (S)-2-cloro-5-((E)-2-pirrolidina-3-ilvinil) piridina

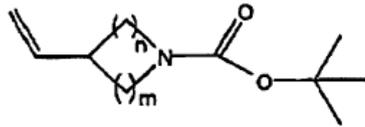
- (R)- y (S)-3-isopropoxi-5-((E)-2-pirrolidina-3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-3-ciclopropilmetoxi-5-((E)-2-pirrolidina-3-il) vinil) piridina
 (R)- y (S)-2- cloro-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 (R)- y (S)-3-ciclopropilmetoxi-5-((E)-2- piperidina -3-il) vinil) piridina
 5 2-cloro-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 3-ciclopropilmetoxi -((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 5-((E)-2-azetidina-3-ilvinil) cloropiridina;
 3-((E)-2-azetidina-3-il) vinil)-5-ciclopropilmetoxipiridina
 (R)- y (S)-3-fenoxi-5-((E)-2-piperidina-3-ilvinil) piridina
 10 (PR)- y (S)- 3-fenoxi-5-((E)-2-(1-metilpiperidina-3-il) vinil) piridina
 3-fenoxi-5-((E)-2-piperidina -3-ilvinil) piridina
 3-fenoxi-5-((E)-2-(1- metilpiperidina -3-ilvinil) piridina
 3-fenoxi-5-((E)-2-azetidina -3-ilvinil) piridina
 15 mezclas racémicas, enantiómeros, y tautómeros de los mismos, y sales de los mismos
 farmacéuticamente aceptables.
- 12.** El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno neurodegenerativo.
- 13.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.
- 20 **14.** El uso de la reivindicación 12 o un compuesto de la reivindicación 13, en el que el trastorno neurodegenerativo resulta de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisor, propiedades. Inapropiadas de receptores de neurotransmisor, y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisor.
- 15.** El uso de la reivindicación 12 o un compuesto de la reivindicación 13, en el que el trastorno resulta de una deficiencia de acetilcolina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.
- 25 **16.** El uso de la reivindicación 12 o un compuesto de la reivindicación 13, en el que el trastorno se selecciona del grupo consistente de demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), demencia micro-infarto y demencia vascular, demencia relacionada con el sida, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos, síndrome de Tourette, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neurotrofias periféricas, traumas espinal o cerebral, y adicción a drogas.
- 30 **17.** El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para tratar trastornos inflamatorios gastrointestinales.
- 35 **18.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios gastrointestinales.
- 19.** El uso de la reivindicación 17 o un compuesto de la reivindicación 18 en el que el trastornos inflamatorio gastrointestinal se selecciona del grupo consistente de diarrea, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable y colitis ulcerosa.
- 40 **20.** El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para tratar dolor agudo, crónico o recurrente.
- 21.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como un analgésico.
- 22.** Un método de preparar un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:
- a) reaccionar un aldehído de fórmula



en la que m está entre 1 y 4 y n está entre 1 y 3; con un saluro de fosforano de la fórmula

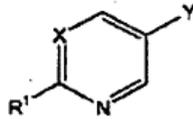


para dar un vinilazacicloalcano de la fórmula



5

b) reaccionar el vinilazacicloalcano resultante con un haluro de heteroarilo de la fórmula



donde X y R¹ son como se han definido en la reivindicación 1 e Y es un halógeno,

y

10

c) eliminar todos los grupos de protección restantes.