

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 506**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/65** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2005 E 11002581 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2371818**

54 Título: **Salas hidroxibenzoato de compuestos de metanicotina**

30 Prioridad:

**10.11.2004 US 626751 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.05.2013**

73 Titular/es:

**TARGACEPT, INC. (100.0%)  
100 North Main Street Suite 1510  
Winston-Salem North Carolina 27101, US**

72 Inventor/es:

**MUNOZ, JULIO A.;  
GENUS, JOHN y  
MOORE, JAMES R.**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

**ES 2 404 506 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

Sales hidroxibenzoato de compuestos de metanicotina.

**Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a compuestos nicotínicos, especialmente a métodos para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos, asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo.

**Antecedentes de la invención**

**[0002]** Se ha propuesto que la nicotina tiene efectos farmacológicos. Véase, por ejemplo, Pullan et al., N. Engl. J. Med. 330:811-815 (1994). Algunos de dichos efectos pueden estar relacionados con efectos sobre la liberación del neurotransmisor. La liberación de acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato tras la administración de nicotina ha sido ya relatada (Rowell et al, J. Neurochem 43:1593 (1984);.. Rapier et al, J. Neurochem 50:1123 (1988);.. Sandor et al, Brain.Res. 567:313 (1991); Vizi, fr. J. Pharmacol. 47:765 (1973); Hall et al, Biochem.. Pharmacol. 21:1829 (1972); Hery et al., Arco. Int. Pharmacodyn. Ther. 296:91 (1977), y Toth et al, Neurochem Res.. 17:265 (1992)). Informes de confirmación y otros estudios recientes han incluido la modulación en el Sistema Nervioso Central (SNC) de glutamato, óxido nítrico, GABA, taquiquininas, citocinas y péptidos (revisado en Brioni et al., Adv. Pharmacol. 37:153 (1997)). Además, según se informa la nicotina potencia el comportamiento farmacológico de ciertas composiciones farmacéuticas utilizadas para tratar ciertos trastornos. Véase, por ejemplo, Sanberg et al., Pharmacol. Biochem. Comportamiento y 46:303 (1993); Harsing et al, J. Neurochem.59:48 (1993) y Hughes, Procedimientos de Intl.. Symp. Nic. S40 (1994). Además, los efectos neuroprotectores de la nicotina ya se han propuesto, véase, por ejemplo, Sjak-shie et al., Brain Res. 624:295 (1993). Otros beneficiosos efectos farmacológicos también han sido también propuestos. Véase, por ejemplo, Decina et al., Biol.. Psiquiatría 28:502 (1990);.. Wagner et al, Pharmacopsychiatry 21:301 (1988); Pomerleau et al, Addictive Behaviors 9:265 (1984);.. Onaivi et al,Life Sci.. 54 (3): 193 (1994); Tripathi et al, J. Pharmacol.. Exp. Ther. 221:91 (1982), y Hamon, Trends in Pharmacol Res. 15:36 (1994).

**[0003]** Varios compuestos de nAChRs han sido ya considerados como útiles para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos. Véase, por ejemplo, Williams et al, DN & P 7 (4):.. 205 (1994); Arneric et al, CNS Drogas Rev. 1 (1):1 (1995); Arneric et al, Exp.. Opin. Invest. Medicamentos 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 patentes de EE.UU. Nos. 5.583.140 de Bencherif et al; 5.597.919 de Dull et al; 5.604.231 a Smith et al; 5.852.041 y a Cosford et al. Se ha informado que compuestos nicotínicos son particularmente útiles para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos del SNC. De hecho, se ha informado que una amplia variedad de compuestos nicotínicos tienen propiedades terapéuticas. Véase, por ejemplo, Bencherif y Schmitt, los objetivos actuales de Drogas: SNC y Trastornos Neurológicos 1 (4): 349-357 (2002), Levin y Rezvani, los objetivos actuales de Drogas: sistema nervioso central y trastornos neurológicos 1 (4): 423-431. (2002), O'Neill, et al, los actuales Objetivos Drogas: SNC y trastornos neurológicos 1 (4): 399-411 (2002), Patente de EE.UU. Nos. 5,1871,166 a Kikuchi et al..5.672.601 de Cignarella, PCT WO 99/21834 y PCT WO 97/40049, solicitud de patente UK GB 2295387 y Solicitud de Patente Europea 297.858.

**[0004]** Los trastornos del sistema nervioso central son un tipo de trastorno neurológico. Trastornos del SNC pueden ser inducidos por fármacos; pueden atribuirse a 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 del comportamiento, trastornos cognitivos, y trastornos cognitivos afectivos. Hay varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas se han atribuido a una disfunción del SNC (por ejemplo, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores de neurotransmisores, y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores). Varios trastornos del SNC pueden atribuirse a una deficiencia de acetilcolina, dopamina, norepinefrina, y/o serotonina.

**[0005]** Trastornos relativamente comunes del SNC incluyen demencia pre-senil (inicio precoz de enfermedad de Alzheimer), demencia senil (Demencia del tipo Alzheimer), demencia por micro-infartos, demencia relacionada con 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, hipercinesia, epilepsia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos, y síndrome de Tourette.

**[0006]** Subtipos de nAChR están presentes en los sistemas nerviosos central y periférico, pero la distribución de los subtipos es heterogénea. Por ejemplo, los subtipos que son predominantes en el cerebro de los vertebrados son  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7\gamma 3\beta 2$ , mientras que los que predominan en los ganglios autónomos son  $\alpha 3\beta 4$  y las de unión

neuromuscular son  $\alpha\beta 1\delta\gamma$  y  $\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$  (véase, por ejemplo Dvoskin et al, Exp. Opin Ther Patents 10:.... 1561 (2000), y Schmitt y Bencherif, Informes anuales de Med. Chem. 35: 41 (2000)).

**[0007]** Una limitación de algunos compuestos nicotínicos es que provocan diversos efectos farmacológicos no deseables por su interacción con los nAChRs en tejidos periféricos (por ejemplo, estimulando subtipos de nAChR ganglionares y musculares). Es por tanto deseable tener compuestos, composiciones y métodos para la prevención y/o tratamiento de diversas afecciones o trastornos (por ejemplo, trastornos del SNC), incluyendo el alivio de los síntomas de estos trastornos, donde los compuestos muestren una farmacología nicotínica con un efecto beneficioso sobre los nAChRs del SNC (por ejemplo, sobre el funcionamiento del SNC), pero sin importantes efectos asociados sobre los nAChRs periféricos (compuestos específicos para nAChRs del SNC). También es altamente deseable tener compuestos, composiciones y métodos que afecten a la función del SNC sin afectar significativamente esos subtipos de receptores que tienen el potencial de inducir efectos secundarios indeseables (por ejemplo, actividad apreciable en sitios cardiovasculares y del músculo esquelético).

**[0008]** Se han descrito en la técnica métodos para tratar y/o prevenir las afecciones y trastornos antes descritos mediante la administración de compuestos de E-metanicotina, particularmente los que maximizan el efecto sobre el funcionamiento del SNC sin afectar significativamente a los subtipos de receptores que tienen el potencial de inducir efectos secundarios indeseables. Compuestos representativos de E-Metanicotina para su uso en el tratamiento y/o prevención de los trastornos descritos antes que se divulgan, por ejemplo, en patente de EE.UU. N° 5.212.188 a Caldwell et al., Patente de EE.UU. N° 5.604.231 de Smith et al., Patente de EE.UU. N° 5.616.707 a Crooks et al., Pat. EE.UU. N° 5.616.716 a Dull et al., Patente de EE.UU. N° 5.663.356 a Ruecroft et al., Patente de EE.UU. N° 5.726.316 a Crooks et al., patente de EE.UU. N° 5.811.442 de Bencherif et al., Patente de EE.UU. N° 5.861.423 a Caldwell et al, documento PCT WO 97/40011. PCT WO 99/65876 PCT WO 00/007600; y la solicitud de patente de EE.UU. N°09/391,747, presentada el 8 de septiembre 1999.

**[0009]** Las síntesis descritas en la técnica para formar E-metanicotinas típicamente implican realizar una reacción de Heck entre un anillo heteroarilo halogenado, tal como halo-piridina o halo-pirimidina, y un compuesto que contiene doble enlace. El compuesto que contiene enlace doble incluye sea un grupo hidroxí, que se convierte en un grupo amino para formar el E-metanicotina, o un grupo amino protegido, que se desprotege después de la reacción de Heck para formar la E-metanicotina. Una limitación de la química de acoplamiento de Heck es que, mientras que el producto principal de reacción es la deseada E-metanicotina, hay productos de reacción menores, incluyendo la Z-metanicotina, un compuesto de metanicotina donde el doble enlace ha migrado desde la posición adyacente al anillo heteroarilo (tal como piridina o pirimidina) (es decir, un enlace doble no conjugado), y un compuesto en el que está unido el grupo heteroarilo en el carbono de alqueno secundario (como oposición al primario) (es decir, un compuesto de metileno o doble enlace "exo"). Puede ser difícil eliminar estos productos de reacción menores, en particular sobre al ampliar.

**[0010]** Sería ventajoso proporcionar nuevos métodos de preparación de compuestos de E-metanicotina purificada sustancialmente libres de productos de reacción menores antes descritos. También sería ventajoso proporcionar nuevas formas de sal de estos medicamentos para mejorar su biodisponibilidad, y/o para ayudar a preparar grandes cantidades de estos compuestos de manera comercialmente razonable. La presente invención proporciona tales nuevos métodos de síntesis y nuevas formas de sal.

### Resumen de la invención

**[0011]** La invención proporciona un compuesto denotado p-hidroxibenzoato (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina y una composición farmacéutica que incluye dicho compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona tal compuesto o composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC y el uso de tal compuesto o composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno del SNC. La invención proporciona además un proceso para la preparación de p-hidroxibenzoato (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil) -4-penten-2-amina.

**[0012]** Se describen aquí nuevos métodos de síntesis de compuestos de E-metanicotina, así como nuevas formas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de E-metanicotina. Se divulgan también composiciones farmacéuticas incluyendo las nuevas formas de sal, y métodos de tratamiento y/o prevención usando las nuevas formas de sal.

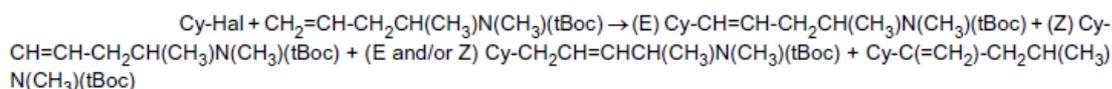
**[0013]** Los métodos para sintetizar los compuestos de E-metanicotina incluyen el paso de realizar una reacción de Heck entre un anillo heteroarilo halogenado, tal como una halo-piridina o halo-pirimidina, y un compuesto que contiene un doble enlace. El compuesto que contiene un doble enlace contiene ya sea un grupo hidroxí, que posteriormente se convierte en un grupo amino para formar el compuesto de E-metanicotina, o incluye un grupo amino protegido, que se desprotege después de la reacción de Heck para formar el compuesto de E-metanicotina.

**[0014]** Después de la reacción de Heck y la formación de una E-metanicotina con un grupo amino libre (ya sea por conversión de un grupo hidroxí o desprotección de un grupo amino protegido), el siguiente paso implica formar una sal de hidroxibenzoato del compuesto de E-metanicotina. Bajo ciertas condiciones, se puede precipitar la sal de hidroxibenzoato del compuesto de E-metanicotina, dejando las impurezas menores (Z-metanicotina y/o los isómeros

del compuesto de E-metanicotina en el que el doble enlace se ha desplazado a una posición que no sea directamente adyacente al anillo de heteroarilo o en el que la unión del grupo arilo a la cadena de alqueno se encuentra en el enlace doble de carbono secundario) en solución. Esta mejora hace relativamente fácil eliminar estos productos de reacción de menor importancia, en particular al ampliar.

- 5 **[0015]** La síntesis de las E-metanicotinas descritas aquí implica formar un intermedio 4-penten-2-amina amino-  
protegido, y acoplar este intermedio a través de una reacción de Heck con un anillo de heteroarilo halogenado. La  
elección del anillo de heteroarilo no es esencial para el éxito de la reacción de acoplamiento de Heck, aunque  
pueden preferirse anillos de piridina y pirimidina. (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridinil)]-4-penten-2-amina es  
10 una E-metanicotina representativa, p-hidroxibenzoato es una sal de hidroxibenzoato representativa, y p-  
hidroxibenzoato (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridinil)]-4-penten-2-amina, es una sal de hidroxibenzoato de E-  
metanicotina representativa.

**[0016]** Un de ejemplo de reacción se muestra a continuación:



donde Cy es un anillo heteroarilo de cinco o seis elementos.

- 15 **[0017]** La reacción de acoplamiento de Heck alternativamente se lleva a cabo utilizando un hidroxialqueno, como 4-  
penten-2-ol, y el grupo hidroxilo se convierte en un grupo amino después de que la reacción de acoplamiento de Heck  
se lleve a cabo. La conversión puede efectuarse, por ejemplo, convirtiendo el grupo hidroxilo en un tosilato, y  
desplazando el tosilato con una amina adecuada, como metilamina. En esta realización, la reacción de acoplamiento  
de Heck todavía forma los mismos productos principales y secundarios, excepto que incluyen un grupo hidroxilo en  
20 lugar de un grupo amino protegido. Después de la formación del compuesto que contiene amina (es decir, la (E)-  
metanicotina), si las impurezas (es decir, los productos menores de la reacción de acoplamiento de Heck) no están  
ya eliminados, la química implicada en la formación de las sales hidroxibenzoato es sustancialmente la misma.

- [0018]** Después de desproteger el grupo amino (en la primera realización), o formar el grupo amino (en la segunda  
realización), se puede formar una sal de hidroxibenzoato de la E-metanicotina por reacción con un ácido  
25 hidroxibenzoico como se ha descrito aquí. Las sales de hidroxibenzoato del producto principal (la (E)-metanicotina) y  
de los productos menores se formarán. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, la sal de hidroxibenzoato de (E)-  
metanicotina del producto principal de reacción, se precipitará de la solución en forma relativamente pura, dejando  
tras de sí un licor madre enriquecido en las impurezas menores. Este resultado comprende un avance significativo  
en la síntesis y purificación de (E)-metanicotinas.

- 30 **[0019]** Las sales de hidroxibenzoato se aíslan y se utilizan luego como intermediarios para formar diferentes formas  
de sal por reacción con diferentes ácidos o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Sin embargo,  
alternativamente, las sales de hidroxibenzoato E-metanicotínicas se utilizan como ingredientes farmacéuticos activos  
(API). Las sales hidroxibenzoato pueden ser utilizadas directamente, o incluidas en composiciones farmacéuticas  
por combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las sales de hidroxibenzoato y/o composiciones  
35 farmacéuticas se pueden utilizar para tratar y/o prevenir una amplia variedad de afecciones o trastornos. Los  
trastornos son particularmente aquellos trastornos caracterizados por la disfunción de neurotransmisión colinérgica  
nicotínica, incluyendo trastornos que implican neuromodulación de la liberación de neurotransmisores, como la  
liberación de dopamina. Los compuestos se pueden usar en métodos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos,  
tales como trastornos del sistema nervioso central (SNC), que se caracterizan por una alteración en la liberación  
40 normal del neurotransmisor. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar ciertas afecciones (por ejemplo,  
un método para aliviar el dolor). Los métodos implican administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una sal de  
hidroxibenzoato de E-metanicotina, o una composición farmacéutica que incluya una sal de hidroxibenzoato de E-  
metanicotina, como se describe aquí.

- [0020]** Las composiciones farmacéuticas, cuando se emplean en cantidades eficaces, pueden interactuar con  
45 receptores nicotínicos en un paciente, y actúan como agentes terapéuticos y/o profilácticos en relación con una  
amplia variedad de afecciones y trastornos, especialmente trastornos del SNC caracterizados por una alteración en  
la liberación normal de neurotransmisores. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionar un beneficio  
terapéutico a individuos que padecen tales trastornos y que muestran manifestaciones clínicas de estos trastornos  
porque los compuestos dentro de esas composiciones, cuando se emplean cantidades eficaces, pueden (i) exhibir  
50 farmacología nicotínica y afectar a sitios receptores nicotínicos relevantes (por ejemplo, activar receptores  
nicotínicos), y (ii) modular la secreción de neurotransmisores, y por lo tanto evitar y suprimir los síntomas asociados  
con esos trastornos. Además, los compuestos pueden (i) aumentar el número de receptores colinérgicos nicotínicos  
del cerebro del paciente, (ii) exhibir efectos neuroprotectores y (iii) cuando se emplean en cantidades eficaces  
pueden mostrar niveles relativamente bajos de efectos secundarios adversos (por ejemplo, aumentos significativos  
55 en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, efectos negativos significativos en el tracto gastro-intestinal, y efectos  
significativos sobre el músculo esquelético).

**[0021]** Los anteriores y otros aspectos de la presente invención se explican en detalle en la descripción detallada y los ejemplos expuestos a continuación.

### Descripción detallada de la invención

5 **[0022]** Las sales de hidroxibenzoato aquí descritas, que se derivan de E-metanicotinas y ácidos hidroxibenzoicos, tienen una serie de ventajas sobre otras sales derivadas de E-metanicotinas y otros ácidos. En general, la sales de ácido hidroxibenzoico de E-metanicotinas son materiales solubles en agua que tienden a ser altamente cristalinos y de naturaleza menos higroscópica que otras sales. Por ejemplo, la sal p-hidroxibenzoato de la presente invención, el (2S)-(4E)-Nmetil-5-[3-(5-isopropoxipiridinil)]-4-penten-2-amina es polvo cristalino física y químicamente estable, de flujo libre. Estas propiedades son ventajas claras para el desarrollo de la formulación farmacéutica y fabricación farmacéutica. Si es necesario, esta sal puede ser molida a un intervalo de tamaños de partícula aceptable para procesamiento farmacéutico. La sal es compatible con una amplia gama de excipientes que pueden ser elegidos para la fabricación de formas sólidas de dosificación oral. Esto es especialmente cierto para los excipientes, tales como derivados de polisacáridos, que están definidos farmacéuticamente como hidratos y aquellos con agua superficial sólo débilmente unida. Como una ilustración, sales derivadas de algunas E-metanicotinas, tales como ácido E-metanicotínico y ácido fumárico son propensas a la formación de impurezas dentro de la sal. Por ejemplo, las surgen impurezas de la reacción de adición de Michael de la amina secundaria en E-metanicotina a la olefina en el ácido fumárico. Estas impurezas disminuyen la pureza química de la sal y afectan negativamente a la integridad química de la sal en almacenamiento a largo plazo.

20 **[0023]** Los métodos sintéticos descritos aquí se entenderán mejor con referencia a las siguientes realizaciones preferidas. Las siguientes definiciones serán útiles para definir el alcance de la invención:

**[0024]** Como se usa aquí, "aromático" se refiere a anillos aromáticos y heteroaromáticos de 3 a 10 elementos, preferiblemente 5 y 6 elementos.

25 **[0025]** Como se usa aquí, "especies que contienen grupos aromáticos" se refieren a fracciones que son o incluyen un grupo aromático. En consecuencia, fracciones de fenilo y bencilo se incluyen en esta definición, ya que ambos son o incluyen un grupo aromático.

**[0026]** Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a radicales aromáticos con seis a diez átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, y similares; "arilo sustituido" se refiere a radicales arilo que además llevan uno o más grupos sustituyentes como se define aquí.

30 **[0027]** Como se usa aquí, "alquilarilo" se refiere a radicales arilo alquil-sustituidos; "alquilarilo sustituido" se refiere a radicales alquilarilo que además llevan uno o más grupos sustituyentes como se definen aquí, "arilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo, y "arilalquilo sustituido" se refiere a radicales arilalquilo que además llevan uno o más grupos sustituyentes como se define aquí.

35 **[0028]** Como se usa aquí, los radicales alquilo C1-6 (radicales alquilo inferior) contienen de 1 a 6 átomos de carbono en una cadena recta o ramificada, y también incluyen fracciones cicloalquilo C3-6 y radicales alquilo que contienen fracciones cicloalquilo C3-6.

**[0029]** Como se usa aquí, "alquenilo" se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada incluyendo C1-8, preferiblemente C1-5 y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono; "alquenilo sustituido" se refiere a radicales alquenilo que además llevan uno o más grupos sustituyentes como se define aquí.

40 **[0030]** Como se usa aquí, radicales alcoxi C1-6 contienen de 1 a 6 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y también incluyen radicales cicloalquilo y alcoxi C3-6 que contienen fracciones cicloalquilo C3-6.

**[0031]** Como se usa aquí, los radicales arilo se seleccionan entre fenilo, naftilo, e indenilo

**[0032]** Como se usa aquí, los radicales cicloalquilo son radicales saturados o insaturados conteniendo anillos cíclicos que contienen tres a ocho átomos de carbono, preferiblemente tres a seis átomos de carbono; "cicloalquilo sustituido" se refiere a radicales cicloalquilo que llevan uno o más grupos sustituyentes como se define aquí.

45 **[0033]** Como se usa aquí, halógeno es cloro, yodo, flúor o bromo.

**[0034]** Como se usa en este documento, los radicales heteroarilo contienen 3 a 10 elementos, preferiblemente 5 o 6 elementos, incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de fracciones adecuadas de anillo de heteroarilo de 5 elementos incluyen tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo y pirazolilo. Ejemplos de fracciones adecuadas de anillo de heteroarilo de 6 elementos incluyen piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, de los cuales se prefieren piridinilo y pirimidinilo.

**[0035]** Como se usa en este documento, "heterociclilo" se refiere a radicales cíclicos saturados o insaturados que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, N, S) como parte de la estructura de anillo y que tienen dos a siete átomos de carbono en el anillo; "heterociclilo sustituido" se refiere a radicales heterociclilo que además llevan uno o más grupos sustituyentes como se define aquí. Ejemplos adecuados de fracciones de heterociclilo incluyen,

pero no se limitan a, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo.

5 **[0036]** Tal como se utiliza aquí, los radicales policicloalquilo son estructuras cíclicas de anillo fusionadas. Radicales representativos de policicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, bornanilo, norbornanilo, bornenilo, y norbornenilo. Los radicales policicloalquilo pueden también incluir uno o más heteroátomos, tales como N, O, o S.

**[0037]** Como se usa aquí, los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

10 **[0038]** Como se usa aquí, el término "sustituido" como se utiliza con cualquiera de los términos anteriores, se refiere a la presencia de uno, dos o tres sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, F, Cl, Br, I, NR'R", CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>R', SH, SCH<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OR', (CR'R")<sub>q</sub>OR', O-(CR'R")<sub>q</sub>C<sub>2</sub>R', SR', C(=O)NR'R", NR'C(=O)R", C(=O)R', C(=O)OR', OC(=O)R', (CR'R")<sub>q</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>R', (CR'R")<sub>q</sub>C(=O)R', (CR'R")<sub>q</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OR', O(CR'R")<sub>q</sub>C(=O)OR', (CR'R")<sub>q</sub>C(=O)NR'R", (CR'R")<sub>q</sub>NRR", CH=CHR', OC(=O)NRR", y NR'C(=O)OR', donde q es un número entero de 1 a 6 y R' y R "son individualmente hidrógeno, o alquilo (por ejemplo, alquilo C1-10, preferiblemente alquilo C1-5, y más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario o isobutilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y adamantilo), un anillo heterocíclico no aromático en el que el heteroátomo la fracción heterocíclica está separado de cualquier otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre por al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, quinuclidinilo, pirolidinil, y piperidinilo), un grupo aromático que contiene especies (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo, furanilo, fenilo y bencilo donde cualquiera de los anteriores puede ser adecuadamente sustituido con al menos un grupo sustituyente, tal como sustituyentes de alquilo, hidroxilo, halo, alcoxilo, o amino).

25 **[0039]** Como se usa aquí, un "agonista" es una sustancia que estimula a su compañero de unión, normalmente un receptor. La estimulación se define en el contexto del particular ensayo, o puede ser evidente en la literatura a partir de una discusión aquí que hace una comparación a un factor o sustancia que es aceptada como un "agonista" o un "antagonista" de la pareja de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por los expertos en la técnica. La estimulación puede definirse con respecto a un incremento en un efecto o función particular que es inducido por interacción del agonista o agonista parcial con una pareja de unión y puede incluir efectos alostéricos.

30 **[0040]** Como se usa aquí, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su pareja de unión, normalmente un receptor. La inhibición se define en el contexto del particular ensayo, o puede ser evidente en la literatura a partir de una discusión aquí que hace una comparación a un factor o sustancia que es aceptado como un "agonista" o un "antagonista" de la pareja de unión en particular bajo circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por los expertos en la técnica. La inhibición puede definirse con respecto a una disminución en un efecto o función particular que es inducido por interacción del antagonista con una pareja de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

35 **[0041]** Como se usa aquí, un "agonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación a su pareja de unión que es intermedio entre el de un antagonista completo o total y un agonista definido por cualquier estándar aceptado para la actividad del agonista. Se reconocerá que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición se define intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias a definir como agonistas, antagonistas o agonistas parciales. Como se utiliza aquí, "actividad intrínseca", o "eficacia" se refiere a alguna medida de efectividad biológica del complejo de pareja de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que se debe definir la actividad intrínseca o eficacia dependerá del contexto del complejo de pareja de unión (por ejemplo, receptor / ligando) y la consideración de una actividad relevante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar en función del particular sistema mensajero secundario involucrado. Ver Hoyer, D. y Boddeke, H., Trends Pharmacol Sci. 14 (7) :270-5 (1993). Donde estas evaluaciones contextualmente específicas son importantes, y la forma en que podrían ser relevantes en el contexto de la presente invención, será evidente para un experto en la técnica.

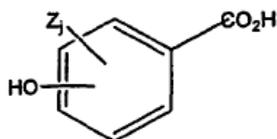
40 **[0042]** Como se usa aquí, los neurotransmisores cuya liberación está mediada por los compuestos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina y glutamato y los compuestos descritos aquí funcionan como agonistas o agonistas parciales en una o más nAChRs del Sistema Nervioso Central (CNS).

## I.- Compuestos

**[0043]** Los compuestos descritos aquí son sales de hidroxibenzoato de compuestos de tipo (E)-metanicotina.

### 55 A. Ácidos Hidroxibenzoicos

**[0044]** Los ácidos hidroxibenzoicos que se pueden usar para preparar las sales hidroxibenzoato de los compuestos de tipo (E)-metanicotina tienen la siguiente fórmula general:

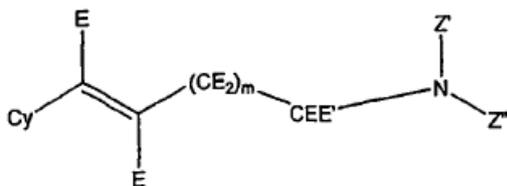


donde el grupo hidroxilo puede estar presente en una posición orto, meta o para respecto al grupo de ácido carboxílico, Z representa un sustituyente no hidrógeno, y j es un número de cero a tres, que representa el número de sustituyentes Z que pueden estar presentes en el anillo. Ejemplos de adecuados sustituyentes Z incluyen alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, F, Cl, Br, I, NR'R'', CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>R', SH, SCH<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>, OR', (CRR'')<sub>q</sub>O', O-(CRR'')<sub>q</sub>C<sub>2</sub>R', SR', C(=O)NR'R'', NR'C(=O)R'', C(=O)R', C(=O)OR', OC(=O)R', (CR'R'')<sub>q</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>R', (CR'R'')<sub>q</sub>C(=O)R', (CR'R'')<sub>q</sub> C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)OR', O(CRR'')<sub>q</sub> C(=O)OR', (CR'R'')<sub>q</sub> C(=O)NR'R'', (CR'R'')<sub>q</sub> NR'R'', CH=CHR', OC(=O) NR'R'', y NR'C(=O)OR', donde q es un número entero de 1 a 6 y R' y R'' son individualmente hidrógeno, o alquilo (por ejemplo, C<sub>1</sub>-10 alquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-5, y más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario o isobutilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, clobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y adamantilo), un anillo heterocíclico no aromático en el que el heteroátomo de la fracción heterocíclica está separado de cualquier otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre por al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, quinuclidinilo, pirollidinilo y piperidinilo), una especie conteniendo un grupo aromático (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo, furanilo, fenilo, bencilo y donde cualquiera de los anteriores puede ser adecuadamente sustituido con al menos un grupo sustituyente, como sustituyentes alquilo, hidroxilo, halo, alcoxilo, o amino). Otros sistemas representativos de anillos aromático se exponen en Gibson et al., J. Med. Chem. 39:4065 (1996). R' y R'' pueden ser alquilo de cadena lineal o ramificada, o R' y R'' y los átomos que intervienen pueden combinar para formar una estructura de anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo o quinuclidinilo). Los ácidos hidroxibenzoicos pueden estar opcionalmente sustituidos por un grupo quiral funcional, lo que puede ayudar a purificar E-metanicotinas que contienen un carbono quiral, mediante la formación de diastereómeros.

[0045] Los ácidos benzoicos representativos que pueden ser usados incluyen ácido salicílico, ácido meta-hidroxibenzoico, ácido para-hidroxi-benzoico, ácido vanílico, ácido isovanílico, ácido genticónico, ácido gálico, ácido 5-aminosalicílico, ácido sirínigico, ácido 4-metilsalicílico, ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico, y ácido 5-hidroxiisofáltico.

### **B. E-Metanicotinas**

[0046] Los compuestos de E-metanicotina incluyen compuestos de las fórmulas:



en la que:

30 Cy es anillo de heteroarilo de 5 o 6 elementos,

E y E' representan individualmente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilo halo-sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

35 Z' y Z'' representan individualmente hidrógeno o alquilo (incluyendo cicloalquilo), y preferiblemente al menos uno de Z' y Z'' es hidrógeno, y más preferiblemente Z' es hidrógeno y Z'' es metilo; alternativamente Z', Z'', y el átomo de nitrógeno asociado pueden formar una estructura de anillo, tal como aziridinilo, azetidinilo, pirollidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, y

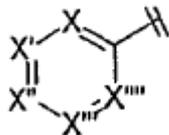
ambos grupos E en el doble enlace son preferiblemente hidrógeno, y

m es es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

40 [0047] En una realización, todos de E y E' son hidrógeno, y en otra realización, al menos uno de E o E' es alquilo y el resto de E y E' son hidrógeno. En una realización preferida, E' es un grupo alquilo, preferiblemente un grupo metilo.

**[0048]** Los isómeros, mezclas, incluyendo mezclas racémicas, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros de estos compuestos, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se describen también aquí.

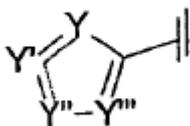
**[0049]** Cy puede ser un anillo de heteroarilo de seis elementos representado como sigue:



5 donde cada uno de X, X', X'', X''', y X'''' es individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a oxígeno (por ejemplo, una funcionalidad N-óxido o N-O), o carbono unido a H o una especie sustituyente no hidrógeno. No más de tres de X, X', X'', X''', y X'''' son nitrógeno o nitrógeno unido a oxígeno, y se prefiere que sólo uno o dos de X, X', X'', X''', y X'''' sean nitrógeno o nitrógeno unido a oxígeno. Además, es muy preferido que no más de uno de X, X', X'', X''', y X'''' sea nitrógeno unido a oxígeno, y es preferible que si uno de esas especies es nitrógeno unido a oxígeno, esa especie sea X'''. Lo más preferible es que X'''' sea nitrógeno. En ciertas circunstancias preferidas, tanto X' como X'''' son nitrógeno. Normalmente, X, X'' y X'''' son carbono unido a una especie sustituyente, y es típico que la especie sustituyente en X, X'', y X'''' sean hidrógeno. Para algunos otros compuestos preferidos donde X'' es carbono unido a una especie sustituyente como hidrógeno, X y X' son ambos nitrógeno. En ciertos otros compuestos preferidos donde X' es carbono unido a una especie sustitutiva tal como hidrógeno, X y X'''' son ambos nitrógeno.

15 **[0050]** Especies sustituyentes adecuadas no-hidrógeno son como definidas antes con respecto a Z.

**[0051]** Alternativamente Cy es un anillo heteroarilo de 5 elementos de la siguiente fórmula:

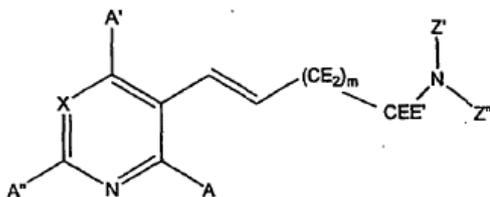


20 donde Y e Y'' son individualmente nitrógeno, nitrógeno unido a una especie sustituyente, oxígeno, azufre o carbono unido a una especie sustituyente, e Y' e Y''' son nitrógeno o carbono unido a una especie sustituyente. Las líneas discontinuas indican que los enlaces (entre Y e Y' y entre Y' e Y'') pueden ser enlaces sencillos o dobles. Sin embargo, cuando el enlace entre Y y Y' es un enlace simple, la unión entre Y' e Y'' debe ser un enlace doble y viceversa. En los casos en que Y o Y'' es oxígeno o azufre, sólo uno de Y y Y'' es oxígeno o azufre. Al menos uno de Y, Y', Y'' e Y''' debe ser oxígeno, azufre, nitrógeno o nitrógeno unido a una especie sustituyente. Es preferible que no más de tres de Y, Y', Y'' e Y''' sea oxígeno, azufre, nitrógeno o nitrógeno unido a una especie sustituyente. Es preferible además que al menos uno, pero no más de tres, de Y, Y', Y'' e Y''' sea nitrógeno.

25 **[0052]** Las especie sustituyentes en X, X', X'', X''', X'''', Y', Y'' e Y''', cuando son adyacentes, pueden combinarse para formar uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados o insaturados, sustituidos o no sustituidos que contienen, pero no limitados a, funcionalidades eter, acetal, cetol, amina, cetona, lactona, lactama, carbamato, o urea.

30 **[0053]** Dependiendo de la identidad y la posición de cada individuo E y E', ciertos compuestos pueden ser ópticamente activos (por ejemplo, el compuesto puede tener uno o más centros quirales, con configuraciones R o S). La presente invención se refiere a mezclas racémicas de estos compuestos así como a compuestos enantioméricos simples.

**[0054]** De particular interés son los compuestos amino sustituidos con arilo de la fórmula:



donde X', E, E', Z', Z'', y m son como se definen aquí antes, y A, A' y A'' hidrógeno o una especie sustituyente Z como se ha definido ya antes con respecto a ácidos hidroxibenzoicos. Preferiblemente, todos los E son hidrógeno y E' es alquilo, preferiblemente metilo. Preferiblemente, Z' es hidrógeno y Z'' es hidrógeno o metilo. Preferiblemente, m es 1 o 2.

5 **[0055]** Ejemplos de los tipos de compuestos amino arilo-sustituídos son los del tipo establecido en las patentes US nº 5.212.188a Caldwell et al.; US nº 5.604.231 a Smith et al.; Patente US nº 5.616.707 a Crooks et al.; US nº 5.616.716 a Dull et al.; US nº 5.663.356 a Ruecroft et al.; US nº 5.726.316 a Crooks et al, US nº 5.811.442 a Bencherif et al.; US nº 5.861.423 para Caldwell et al.; US nº 6.337.351 a Dull et al., WO 97/40011, WO99/65876 y WO 00/007600.

10 **[0056]** Según la presente invención, el compuesto es (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina. Los compuestos representativos incluyen (E)-metanicotina, (3E)-N-metil-4-(5-etoxi-3-piridinil)-3-buten-1-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (3E)-N-metil-4-(5-nitro-6-amino-3-piridinil)-3-buten-1-amina, (3E)-N-metil-4-(5-(N-benzilcarboxamido)-3-piridinil)-3-buten-1-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-pirimidinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-pirimidinil)-4-penten-2-amina, (4E)-N-metil-5-(2-amino-5-pirimidinil)-4-penten-2-amina, (4E)-N-metil-5-(5-amino-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-1-oxo-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (3E)-N-metil-4-(5-isobutoxi-3-piridinil)-3-buten-1-amina, (3E)-N-metil-4-(1-oxo-3-piridinil)-3-buten-1-amina, (4E)-N-metil-5-(1-oxo-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (3E)-N-metil-4-(5-etiltilio-3-piridinil)-3-buten-1-amina, (4E)-N-metil-4-(5-trifluorometil-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (4E)-N-metil-5-(5-((carboximetil)oxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (4E)-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, y (4E)-N-metil-5-(5-hidroxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina. Otros ejemplos representativos incluyen (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-ciclohexiloxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-ciclohexiloxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-fenoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-fenoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-(4-fluorofenoxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-(4-fluorofenoxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-(4-clorofenoxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-(4-clorofenoxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-(3-cianofenoxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-(3-cianofenoxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-(5-indoliloxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina, y (2R)-(4E)-N-metil-5-(5-(5-indoliloxi)-3-piridinil)-4-penten-2-amina.

## 30 II. Preparación del compuesto

**[0057]** El compuesto de tipo (E)-metanicotina según el proceso descrito en la reivindicación 7.

**[0058]** La forma en que los compuestos de tipo (E)-metanicotina descritos aquí son producidos sintéticamente puede variar. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar por la reacción de acoplamiento catalizada por paladio de un haluro aromático y una olefina terminal que contiene un sustituyente de amina protegido, eliminación del grupo protector para obtener una amina primaria o secundaria, y alquilación opcional para proporcionar una amina secundaria o terciaria. En particular, ciertos compuestos de tipo metanicotinicos se pueden preparar sometiendo un compuesto de piridina 3-halo-sustituído, opcionalmente 5-sustituído, o un compuesto de pirimidina 5-halo-sustituída a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio usando una olefina que posee una funcionalidad protegida de amina (por ejemplo, como una olefina proporcionada por la reacción de una sal de ftalimida con 3-halo-1-propeno, 4-halo-1-buteno, 5-halo-1-penteno o 6-halo-1-hexeno). Véase, Frank et al., J. Org. Chem., 43 (15) :2947-2949 (1978); Y Malek et al., J. Org. Chem., 47:5395-5397 (1982).

**[0059]** En una alternativa, los compuestos se sintetizan condensando un alcohol olefínico, tal como 4-penten-2-ol, con un haluro aromático, tal como 3-bromopiridina o 3-yodopiridina. Típicamente, se usan los tipos de procedimientos expuestos en Frank et al., J. Org. Chem., 43:.. 2947-2949 (1978) y Malek et al, J. Org. Chem., 47:.. 5395 hasta 5397 (1982) que implican un acoplamiento catalizado por paladio de una olefina y un haluro aromático. El alcohol olefínico puede ser opcionalmente protegido como un éter t-butildimetilsil antes del acoplamiento. La desililación produce entonces el alcohol olefínico. El producto de la condensación del alcohol luego se convierte a una amina usando el tipo de procedimientos establecidos en deCosta et al., J. Org. Chem., 35:4334-4343 (1992). Típicamente, el producto de condensación de alcohol se convierte en la amina olefínica arilo-sustituída por activación del alcohol usando cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo, seguido de desplazamiento de mesilato o tosilato usando amoníaco, o una amina primaria o secundaria. Por lo tanto, cuando la amina es amoníaco, se proporciona un compuesto de amina primaria olefínico arilo-sustituído; cuando la amina es una amina primaria tal como metilamina o ciclobutilamina, se obtiene un compuesto de amina secundaria olefínico arilo-sustituído, y cuando la amina es una amina secundaria tal como dimetilamina o pirrolidina, se obtiene un compuesto de amina terciaria olefínico arilo-sustituído. Otros alcoholes olefínicos representativos incluyen 4-penten-1-ol, 5-hexen-2-ol, 5-hexen-3-ol, 3-metil-3-buten-1-ol, 2-metil-3-buten-1-ol, 4-metil-4-penten-1-ol, 4-metil-4-penten-2-ol, 1-octen-4-ol, 5-metil-1-hepten-4-ol, 4-metil-5-hexen-2-ol, 5-metil-5-hexen-2-ol, 5-hexen-2-ol y 5-metil-5-hexen-3-ol. Alcoholes olefínicos trifluorometil-sustituídos, tales como 1,1,1-trifluoro-4-penten-2-ol, se pueden preparar a partir de 1-etoxi-2,2,2-trifluoro-etanol y aliltrimetilsilano utilizando los procedimientos de Kubota et al., Tetrahedron Letters, 33 (10) :1351-1354 (1992), o a partir de éster etílico del ácido trifluoroacético y aliltributylstannano usando los procedimientos de Ishihara et al, Tetrahedron Letters, 34 (56):. 5777 a 5780 (1993). Algunos alcoholes olefínicos son

ópticamente activos, y puede usarse como mezclas enantioméricas o como enantiómeros puros a fin de proporcionar las correspondientes formas ópticamente activas de compuestos arilo-sustituídos de aminas olefínicas. Cuando un alcohol alílico olefínico, tal como alcohol metalílico, se hace reaccionar con un haluro aromático, se produce un aldehído olefínico arilo sustituido, y el aldehído resultante se puede convertir en un compuesto de amina olefínica arilo-sustituido mediante aminación reductora (por ejemplo, por tratamiento utilizando una alquil amina y cianoborohidruro de sodio). Los haluros aromáticos preferidos son compuestos de tipo 3-bromopiridina y compuestos de tipo 3-yodopiridina. Típicamente, los grupos sustituyentes de tales compuestos de tipo 3-halopiridina son tales que esos grupos pueden sobrevivir al contacto con esos productos químicos (por ejemplo, tosilcloruro y metilamina) y las condiciones de reacción experimentadas durante la preparación del compuesto de amina olefínica arilo-sustituida. Alternativamente, sustituyentes como -OH, -NH<sub>2</sub> y -SH pueden ser protegidos como correspondientes compuestos de acilo, o sustituyentes tales como -NH<sub>2</sub> se pueden proteger como una funcionalidad ftalimida. En el caso de un dihaloaromático, son posibles acoplamientos secuenciales catalizados por paladio (tipo Heck) a dos cadenas laterales olefínicas diferentes.

**[0060]** En una realización, los compuestos tipo (E)-metanicotina poseen una cadena lateral ramificada, como (4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina. Usando un enfoque sintético, el último compuesto puede ser sintetizado de manera convergente, en la que la cadena lateral, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina se acopla con la piridina 3-sustituida 5-halo-sustituida, 5-bromo-3-isopropoxipiridina, en condiciones de reacción de Heck, seguido por la eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo. Típicamente, se utilizan los tipos de procedimientos expuestos en W.C. Frank et al., J. Org. Chem. 43:2947 (1978) y N. J. Malek et al., J. Org. Chem. 47:5395 (1982) que implican un acoplamiento catalizado por paladio de una olefina y un haluro aromático. La N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina requerida puede ser sintetizada como sigue: (i) 4-penten-2-ol (Aldrich Chemical Company, Lancaster Síntesis Inc.) comercialmente disponible se puede tratar con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina para dar 4-penten-2-ol p-toluenosulfonato, previamente descrito por T. Michel, et al., Liebigs Ann. 11: 1811 (1996), (ii) el tosilato resultante puede ser calentado con exceso de metilamina para dar N-metil-4-penten-2-amina, (iii) la amina resultante, tal como se ha mencionado antes por A. Viola et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 21: 1429 (1984), puede dejarse reaccionar con 1,2 equivalentes molares de di-terc-butildicarbonato en tetrahidrofurano seco para producir la cadena lateral, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina. La piridina halo-sustituida (por ejemplo, 5-bromo-3-isopropoxipiridina), se puede sintetizar por lo menos por dos rutas diferentes. En una preparación, 3,5-dibromopiridinas se calienta a 140°C durante 14 horas con 2 equivalentes molares de isopropóxido de potasio en isopropanol seco en presencia de polvo de cobre (5%, p/p de la 3,5-dibromopiridina) en un tubo de vidrio sellado para dar 5-bromo-3-isopropoxipiridina. Una segunda preparación de 5-bromo-3-isopropoxipiridina a partir de ácido 5-bromonicotínico puede realizarse como sigue: (i) ácido 5-bromonicotínico se convierte en 5-bromonicotinamida mediante tratamiento con cloruro de tionilo, seguido por reacción del cloruro de ácido intermedio con amoníaco acuoso. (ii) la 5-bromonicotinamida resultante, descrita previamente por CV Greco et al., J. Chem. Heterocyclic. 7 (4): 761 (1970), se somete a degradación de Hofmann por tratamiento con hidróxido de sodio y una solución al 70% de hipoclorito de calcio. (iii) la 3-amino-5-bromopiridina resultante, descrita previamente por C.V. Greco et al., J. Chem. Heterocyclic. 7 (4): 761 (1970), se puede convertir en 5-bromo-3-isopropoxipiridina por diazotización con nitrito de isoamilo en condiciones ácidas, seguido de tratamiento de la sal de diazonio intermedia con isopropanol para producir 5-bromo-3-isopropoxipiridina. El acoplamiento catalizado por paladio de 5-bromo-3-isopropoxipiridina y N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina se lleva a cabo en acetónitrilo-trietilamina (2:1, v, v) utilizando un catalizador constituido por 1 mol% de acetato de paladio (II) y 4 moles% de tri-*o*-tolilfosfina. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de los componentes a 80°C durante 20 horas para proporcionar (4E)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina. La eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo se puede lograr por tratamiento con 30 equivalentes molares de ácido trifluoroacético en anisol a 0°C para proporcionar (4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina. Una variedad de N-metil-5-(5-alcoxi o 5-ariloxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina está disponible a partir de 3,5-dibromopiridina utilizando este tipo de tecnología (es decir, tratamiento con alcóxidos o arilóxidos de sodio o potasio y posterior acoplamiento de Heck y desprotección).

**[0061]** En otra realización, un compuesto tal como (4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina puede ser sintetizado acoplando una piridina halo-sustituida, 5-bromo-3-metoxipiridina, con una olefina que contiene una funcionalidad de alcohol secundario, 4-penten-2-ol, en condiciones de reacción de Heck; y el resultante alcohol piridinil intermedio puede ser convertido en su éster p-toluenosulfonato, seguido de tratamiento con metilamina. Típicamente, se utilizan los tipos de procedimientos establecidos en W. C. Frank et al., J. Org. Chem. 43: 2947 (1978) y N. J. Malek et al., J. Org. Chem. 47: 5395 (1982) que implican un acoplamiento catalizado por paladio de una olefina y un haluro aromático. La piridina sustituida con halo, 5-bromo-3-metoxipiridina se sintetiza utilizando una metodología similar a la descrita por HJ den Hertog et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 67:377 (1948), es decir, calentando 3,5-dibromopiridina con 2,5 equivalentes molares de metóxido de sodio en metanol seco en presencia de polvo de cobre (5%, p/p de la 3,5-dibromopiridina) en un tubo sellado de vidrio a 150°C durante 14 horas para producir 5-bromo-3-metoxipiridina. La resultante 5-bromo-3-metoxipiridina, previamente descrita por D. L. Comins, et al., J. Org. Chem. 55: 69 (1990), puede acoplarse con 4-penten-2-ol en acetónitrilo-trietilamina (1:1:1, v / v) utilizando un catalizador constituido por 1 mol% de acetato de paladio (II) y 4 mol % de tri-*o*-tolilfosfina. La reacción se lleva a cabo calentando los componentes en un tubo de vidrio sellado a 140°C durante 14 horas para proporcionar (4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-ol. El alcohol resultante se trata con 2 equivalentes molares de cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina seca a 0°C para producir (4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-

penten-2-ol p-toluenosulfonato. El tosilato intermedio es tratado con equivalentes 120-molares de metilamina como una solución acuosa al 40%, que contiene una pequeña cantidad de etanol como co-disolvente para producir (4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina. Cuando se somete 3,5-dibromopiridina a acoplamiento de Heck con N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina, en condiciones descritas antes, se produce N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-5-(5-bromo-3-piridinil)-4-penten-2-amina. Esta puede acoplarse en una reacción de Heck con estireno posterior y desprotegida (eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo), como se describe antes, para dar (4E)-N-metil-5-[3-(5-trans-beta-stirilpiridinil)]-4-penten-2-amina. Un segundo acoplamiento similar con etinilbenceno, y posterior desprotección, dará (4E)-N-metil-5-[3-(5-feniletinilpiridinil)]-4-penten-2-amina.

**[0062]** Se pueden proporcionar formas activas ópticamente de ciertos compuestos de aminas olefínicas arilo-sustituídos, tales como (2S)-(4E)-N-metil-5-(3-piridinil) 4-penten-2-amina. En un planteamiento sintético, el último tipo de compuesto se sintetiza por acoplamiento de una piridina halo-sustituída, 3-bromopiridina, con una olefina que posee una funcionalidad quiral de alcohol secundario, (2R)-4-penten-2-ol, en condiciones de reacción de Heck. El piridinil alcohol quiral resultante intermedio, (2R)-(4E)-5-(3-piridinil)-4-penten-2-ol se convierte en su correspondiente éster p-toluenosulfonato, que posteriormente se trata con metilamina, dando lugar a desplazamiento de tosilato con inversión de configuración. Típicamente, se utilizan los tipos de procedimientos establecidos en W. C. Frank et al., J. Org. Chem. 43: 2947 (1978) y N. J. Malek et al, J. Org. Chem. 47: 5395 (1982) que implican un acoplamiento catalizado por paladio de un haluro aromático y una olefina. La cadena lateral quiral, (2R)-4-penten-2-ol se puede preparar por tratamiento del epóxido quiral, (R)-(+)-óxido de propileno (disponible comercialmente de Fluka Chemical Company) con bromuro de vinilmagnesio y yoduro de cobre (I) en tetrahidrofurano a bajas temperaturas (-25 a -10°C) utilizando la metodología de síntesis general de A. Kalivretenos, Stille JK, y LS Hegedus, J. Org. Chem. 56: 2883 (1991), para dar (2R)-4-penten-2-ol. El alcohol quiral resultante es sometido a una reacción de Heck con 3-bromopiridina en acetonitrilo-trietilamina (1:1, v / v) utilizando un catalizador constituido por 1 mol % de paladio (en acetato y 4 moles % de tri-otolilfosfina. La reacción se lleva a cabo por calentamiento de los componentes a 140°C durante 14 horas en un tubo de vidrio sellado, para producir el producto de reacción de Heck, (2R)-(4E)-5-(3-piridinil)-4-penten-2-ol. El alcohol piridinilico quiral resultante se trata con 3 equivalentes molares de cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina seca a 0°C, para proporcionar el tosilato intermedio. El éster de p-toluenosulfonato se calienta con 82 equivalentes molares de metilamina como una solución acuosa al 40%, que contiene una pequeña cantidad de etanol como co-disolvente, para producir (2S)-(4E)-N-metil-5-(3-piridinil)-4-penten-2-amina.

**[0063]** De una manera similar, el correspondiente enantiómero de amina olefínica arilo-sustituído, como (2R)-(4E)-N-metil-5-(3-piridinil)-4-penten-2-amina, puede ser sintetizado por el acoplamiento de Heck de 3-bromopiridina y (2S)-4-penten-2-ol. El intermedio resultante, (2S)-(4E)-5-(3-piridinil)-4-penten-2-ol, es convertido a su p-toluenosulfonato, el cual se somete a desplazamiento de metilamina. El alcohol quiral, (2S)-4-penten-2-ol, se preparó a partir de (S)-(-)-óxido de propileno (comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company) usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de (2R)-4-penten-2-ol a partir de (R)-(+)-óxido de propileno según lo informado por A. Kalivretenos, Stille JK, y Hegedus LS, J. Org. Chem. 56: 2883 (1991)

**[0064]** En otro enfoque, compuestos tales como (3E)-N-metil-4-(3-(6-aminopiridinil) il)-3-buten-1-amina puede prepararse sometiendo una piridina 3-halo-sustituída, tal como 2-amino-5-bromopiridina (Aldrich Chemical Company) a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con una olefina que posee una funcionalidad amina protegida, como N-metil-N-(3-buten-1-il) benzamida. El grupo protector- benzoil del producto resultante de la reacción de Heck se puede eliminar por calentamiento con ácido acuoso para dar (3E)-N-metil-4-(3-(6-aminopiridinil) il)-3-buten-1-amina. El material olefínico de partida, N-metil-N-(3-buten-1-il) benzamida, se puede preparar haciendo reaccionar 4-bromo-1-buteno con un exceso de metilamina condensada en N, N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio para dar N-metil-3-buten-1-amina. El tratamiento de este último compuesto con cloruro de benzoilo en trietilamina que contiene diclorometano proporciona la cadena lateral olefínica N-metil-N-(3-buten-1-il) benzamida.

**[0065]** Los compuestos descritos aquí pueden contener un anillo de pirazina o piridazina. Utilizando los procedimientos reportados por M.Hasegawa, et al. (Patente Europea No. 0 516 409 B1), 2-metilpirazina o 3-metilpiridazina (ambos disponibles a partir Aldrich Chemical Company) se pueden condensar con N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-3-aminobutanal para dar (4E)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil) -5-(2-pirazinil)-4-penten-2-amina y (4E)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil) -5-(3-piridazinil) -4-penten-2-amina, respectivamente. La eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo con ácido trifluoroacético producirá (4E)-N-metil-5-(2-pirazinil)-4-penten-2-amina y (4E)-N-metil-5-(3-piridazinil)-4-penten-2-amina, respectivamente. El necesario N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-3-aminobutanal puede ser producido a partir del alcohol correspondiente utilizando técnicas descritas por M. Adamczyk y Chen YY en la solicitud internacional PCT WO 9212122. El alcohol, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-3-amino-1-butanol, puede ser hecho a partir de la 4-hidroxi-2-butanona disponible comercialmente (Lancaster Synthesis, Inc.) mediante aminación reductora secuencial (con cianoborohidruro de sodio y metilamina, utilizando química suministrada por R. F. Borch en Org. Syn., 52:124 (1974)) y protección con di-terc-butilo.

**[0066]** La reacción de acoplamiento de Heck descrita antes es también útil en la preparación de compuestos que poseen ciertos heterociclos de anillo fusionado. Tales compuestos se pueden sintetizar mediante el acoplamiento catalizado por paladio de un compuesto heterocíclico de bromo, como 6-bromo-2-metil-1H-imidazo [4,5-b piridina] con la antes mencionada cadena olefínica de amina, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina. Típicamente, se utilizan para la reacción de acoplamiento los tipos de procedimientos expuestos en WC Frank et al., J. Org. Chem.

43: 2947 (1978) y N. J. Malek et al, J. Org.. Chem. 47: 5395 (1982) que implican un acoplamiento catalizado por paladio de una olefina y un haluro aromático. El intermedio resultante terc-butoxicarbonil-prottegido (prottegido con Boc) puede ser sometido a tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético para producir (4E)-N-metil-5-(6-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridinil)-4-penten-2-amina. La requerida piridina bromo-imidazopiridina, 6 -bromo-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina puede prepararse en 82% de rendimiento calentando 2,3-diamino-5-bromopiridina con ácido acético en ácido polifosfórico según los métodos descritos por PK Dubey et al, Indian J. Chem. 16B (6):531-533 (1978). La 2,3-diamino-5-bromopiridina se puede preparar al 97% de rendimiento calentando 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company y Lancaster Synthesis, Inc.) con dihidrato de cloruro de estaño (II) en etanol hirviendo según las técnicas descritas por SX Cai et al., J. Med. Chem. 40 (22): 3,679-3,686 (1997).

**[0067]** En otro ejemplo, un heterociclo de anillo fusionado con bromo, como la 6-bromo-1 ,3-dioxolo [4,5-b] piridina puede acoplarse con la antes mencionada cadena lateral de amina olefínica, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina usando la reacción de Heck. El intermedio resultante Boc-prottegido se puede desprotteger con un ácido fuerte tal como ácido tritluoroacético para producir (4E)-N-metil-5-(6-(1,3-dioxolo [4,5-b] piridin il)-4-penten-2-amina. El compuesto de bromo requerido, 6 -bromo-1 ,3-dioxolo [4,5-b] piridina puede sintetizarse a partir de 5-bromo-2,3-dihidroxipiridina, también conocida como 5-bromo-3-hidroxi-2 (1H)-piridinona, a través de un procedimiento de metilación usando bromoclorometano, en presencia de carbonato de potasio y N, N-dimetilformamida según la metodología de F. Dallacker et al., Z. Naturforsch. 34 b: 1729-1736 (1979). 5-Bromo-2 ,3-dihidroxipiridina se puede preparar a partir de furfural (2-furaldehído, disponible comercialmente Aldrich Chemical Company y Lancaster Synthesis, Inc.) utilizando los métodos descritos en F. Dallacker et al., Z. Naturforsch. 34 b :1729-1736 (1979). Alternativamente, 5-bromo-2 ,3-dihidroxipiridina se puede preparar según las técnicas descritas en el documento EP 0081745 a D. Rose y Maak N..

**[0068]** En otro ejemplo de un compuesto que posee un heterociclo de anillo fusionado, el compuesto de bromo, 7-bromo-2,3-dihidro-1 ,4-dioxino [2,3-b]piridina (también conocida como 7-bromo-5-aza-4-oxachromano) se puede condensar con la antes mencionada cadena lateral de amina olefínica, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina usando la reacción de Heck. El compuesto Boc-prottegido resultante se puede desprotteger con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético para producir (4E)-N-metil-5-(7-(2,3-dihidro-1,4-dioxino [2,3-b] piridin il)-4-penten-2-amina. El compuesto de bromo, 7.-bromo-2 ,3-dihidro-1,4-dioxino [2,3-b] piridina, se puede preparar por tratamiento de 5-bromo-2 ,3-dihidroxipiridina con 1,2-dibromoetano y carbonato de potasio en N, N-dimetilformamida según la metodología de F. Dallacker et al., Z Naturforsch.34 b: 1729-1736 (1979). 5-Bromo-2 ,3-dihidroxipiridina se pueden preparar a partir de furfural como se describió antes.

**[0069]** Otros compuestos aromáticos policíclicos se pueden preparar por la reacción de Heck. Así, ciertos compuestos pueden ser sintetizados mediante el acoplamiento catalizado por paladio de un heterociclo de bromo de anillo fusionado, tal como 6-bromo-1H-imidazo [4,5 -b] piridina-2-tiol con la antes mencionada cadena lateral de amina olefínica, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina. El intermedio prottegido con Boc, que resulta de la reacción de Heck, puede ser sometido a tratamiento con un ácido fuerte, como ácido trifluoroacético, para producir (4E)-N-metil-5-(6-(2-tio-1H-imidazo[4,5-b]piridinil)-4-penten-2-amina. El compuesto de bromo requerido, 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-tiol se puede preparar por tratamiento de 6-bromo-1Himidazo[4,5-b]piridina con azufre a 230-260°C según los métodos descritos por YM Yutilov, Khim. Geterotsikl Doedin. 6: 799-804 (1988). 6-Bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridina se puede obtener de Sigma Chemical Company-Aldrich. Alternativamente, la 6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridina puede prepararse mediante el tratamiento de 2,3-diamino-5-bromopiridina con ácido fórmico y ácido m polifosfórico utilizando una metodología similar a la descrita por PK Dubey et al., Indian J. Chem. 16B (6):531-533 (1978). 2,3-diamino-5-bromopiridina se puede preparar al 97% de rendimiento por calentamiento de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company y Lancaster Synthesis, Inc.) con dihidrato cloruro de estaño (II) en etanol hirviendo según las técnicas descritas por SX Cai et al., J. Med. Chem., 40 (22):. 3.679-3.686 (1.997). Alternativamente, 6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridina-2-tiol se puede preparar calentando 2,3-diamino-5-bromopiridina con K + -SCSOEt en etanol acuoso utilizando una metodología similar a la descrita por TC Kuhler et al, J. Med. Chem.. 38(25): 4906-4916 (1995). 2,3-diamino-5-bromopiridina se puede partir de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina como se describe antes.

**[0070]** En un ejemplo relacionado, 6-bromo-2-fenilmetiltio-1H-imidazo[4,5-b]piridina puede acoplarse por reacción de Heck con la antes mencionada cadena lateral de amina olefínica, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina. El resultante intermedio Boc-prottegido puede someterse a tratamiento con un ácido fuerte, como ácido trifluoroacético para producir (4E)-N-metil-5-(6-(2-fenilmetiltio-1H-imidazo[4,5-b] piridinil)-4-penten-2-amina. El compuesto de bromo, 6-bromo-2-fenilmetiltio-1H-imidazo [4,5-b] piridina se puede preparar alquilando el antes descrito 6-bromo-1H-imidazo [4,5-b]piridina-2-tiol con bromuro de bencilo en presencia de carbonato de potasio y N, N-dimetilformamida

**[0071]** En otro ejemplo, la 6-bromooxazolo [4,5-b]piridina, cuando se somete de forma secuencial a acoplamiento catalizado por paladio a N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina y se desprottege con ácido trifluoroacético, da (4E)-Nmetil-5-(6-oxazolo [4,5-b] piridinilo)-4-penten-2-amina. La 6-bromooxazolo [4,5-b]pridina requerida puede producirse a partir de 2-amino-5-bromo-3-piridinol por condensación con ácido fórmico o un ortoformiato de trialquilo, utilizando una metodología similar a la de M-C. Viaud et al, Heterocycles 41: 2799-2809 (1995). El uso de otros ácidos carboxílicos produce 2-sustituido-6-bromooxazolo [4,5-b]piridinas que también son sustratos para la reacción

de Heck. La síntesis de 2-amino-5-bromo-3-piridinol procede de furfuralmina (Aldrich Chemical Company). Por lo tanto, 5-bromo-3-piridinol (producido a partir de furfuralmina según la patente US 4.192.946) puede ser clorado, utilizando métodos descritos por V. Koch et al., *Synthesis*, 499 (1990), para dar 2-cloro-5-bromo-3-piridinol, que a su vez se puede convertir a 2-amino-5-bromo-3-piridinol por tratamiento con amoníaco.

5 **[0072]** La 5-bromooxazolo [5,4-b]piridina, isomérica por orientación de la fusión de anillo a la antes descrita 6-bromooxazolo [4,5-b]piridina, también se puede utilizar en el acoplamiento de Heck con N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-penten-2-amina. La eliminación posterior del grupo protector terc-butoxicarbonilo proporciona (4E)-N-metil-5-(5-oxazolo [5,4-b] piridinilo) -4 -penten-2-amina. La 5-bromooxazolo[5,4-b]piridina se puede sintetizar a partir de 3-amino-5-bromo-2-piridinol (3-amino-5-bromo-2-piridona) por condensación con ácido fórmico (o un derivado del mismo) como se ha descrito antes. 3-amino-5-bromo-2-piridinol se puede hacer por bromación (usando técnicas descritas por T. Batkowski, *Rocz Chem.* 41:.. 729-741 (1967)) y posterior reducción con cloruro de estaño (II) (según el método descrito por SX Cai et al, *J. Med. Chem.* 40 (22):3679-3686 (1997)) de de 3-nitro-2-piridinol comercialmente disponible (Aldrich Chemical Company).

15 **[0073]** Se pueden preparar otros compuestos aromáticos policíclicos por la reacción de Heck. Así, tanto 5-bromofuro [2,3-b] piridina como 5-bromo-1H-pirrolo [2,3-b]piridina pueden someterse a acoplamiento catalizado por paladio con la descrita previamente cadena lateral de amina olefínica, N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina, para dar (4E)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-5-(5-furo [2,3-b] piridinilo)-4-penten-2-amina y (4E)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil) -5-(5-1H-pirrolo [2,3-b] piridinilo)-4-penten-2-amina, respectivamente. La eliminación subsiguiente del grupo t-butoxicarbonilo con ácido trifluoroacético proporcionará (4E)-N-metil-5-(5-furo[2,3-b]piridinilo)-4-penten-2-amina y (4B)-N-metil-5-(5-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo)-4-penten-2-amina. El 5-bromofuro [2,3-b]piridina y 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b] piridina requeridos se pueden hacer de 2,3-dihidrofuro [2,3-b]piridina y 2,3-dihidropirrolo [2,3-b]piridina respectivamente, por bromación (bromo y bicarbonato de sodio en metanol) y deshidrogenación (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), utilizando química descrita por EC Taylor et al, *Tetrahedron* 43: 5145-5158 (1987). 2,3-dihidrofuro [2,3-b]piridina y 2,3-dihidropirrolo [2,3-b]piridina se hacen, a su vez, a partir de 2-cloropirimidina (Aldrich Chemical Company), como se describe por AE Frissen et al, *Tetrahedron* 45: 803-812 (1989), por desplazamiento nucleofílico del cloruro (con la sal de sodio de 3-butin-1-ol o con 4-amino-1-butino) y posterior reacción intramolecular de Diels-Alder. Usando una química similar, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina y 2,3-dihidropirrolo [2,3-b]piridina también se producen a partir de 3-metiltio-1,2,4-triazeno (EC Taylor et al, *Tetrahedron* 43: 5,145 a 5,158 (1987)), que a su vez se hace de glicoxal y S-metiltiosemicarbazida (W. Paudler et al., *J. Heterocyclic Chem.* 7: 767-771 (1970)).

25 **[0074]** Dihidrofupiridinas bromadas, dihidropirrolpiridinas y dihidropiranopiridinas también son sustratos para el acoplamiento catalizado por paladio. Por ejemplo, tanto 5-bromo-2,3-dihidrofuro [2,3-b]piridina como 5-bromo-2,3-dihidropirrolo [2,3-b]piridina (a partir de bromación de 2,3-dihidrofuro [2,3-b]piridina y 2,3-dihidropirrolo [2,3-b]piridina, como se describe antes) se pueden acoplar con la cadena lateral de amina olefínica antes mencionada en un proceso de Heck. La posterior desprotección da la correspondiente (4E)-N-metil-5-(5-(2,3-dihidrofuro[2,3-b] piridinil)-4-penten-2-amina y (4E)-N-metil-5-(5-(2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridinil)-4-penten-2-amina. Tratamiento similar de 6-bromo-2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridina (isomérica en la fusión de anillo con el sistema [2,3-b]) proporcionará (4E)-N-metil-5-(6-(2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridinil)-4-penten-2-amina. La necesaria 6-bromo-2,3-dihidrofuro [3,2-b]piridina se puede hacer de 5-bromo-2-metil-3-piridinol por tratamiento secuencial con dos equivalentes de diisopropilamida de litio (para generar el 2-metilenilo, 3-oxi dianion) y un equivalente de dibromometano. Alternativamente, utilizando una química similar a la descrita por MU Koller et al., *Synth. Commun.* 25: 2963-74 (1995), el piridinol protegido con sililo (5-bromo-2-metil-3-trimetilsililoxipiridina) puede ser tratado secuencialmente con un equivalente de diisopropilamida de litio y un aldehído de alquilo o arilo para producir una piridina 2-(2-(1-alquil-o 1-aril-1 hidroxil) etil)-5-bromo-3-(trimetilsililoxi). Tales materiales se pueden convertir, por métodos (tales como la ciclación catalizada por ácido o la síntesis de Williamson) conocidos por los expertos en la técnica, en los correspondientes éteres cíclicos (2-alquil-o 2-aril-6-bromo-2,3-dihidrofuro [3,2-b]piridinas). Química similar, en la que se utilizan epóxidos (en lugar de aldehídos) en la reacción con el carbanión piridinilmetilo, conduce a 2-alquil-y-2-aril-7-bromo-2,3-dihidropirano [3,2-b]piridinas. Estas dihidrofuro-y dihidropiranopiridinas 2-sustituidos, bromadas son también sustratos para la reacción de Heck. Por ejemplo, 6-bromo-2,3-dihidro-2-fenilfuro [3,2-b] piridina se puede acoplar, en un procedimiento catalizado con paladio, con N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina, y el producto de acoplamiento tratarse con ácido trifluoroacético (para eliminar el grupo terc-butoxicarbonilo), para dar (4E)-N-metil-5-(6-(2,3-dihidro-2-fenilfuro [3,2-b] piridinil) il)-4-penten-2-amina

35 **[0075]** El 5-bromo-2-metil-3-piridinol, utilizado para sintetizar las dihidrofuro-y dihidropiranopiridinas bromadas, se produce mediante transformaciones estándar de materiales disponibles comercialmente. Por lo tanto, el ácido 2-metinicotínico (Aldrich Chemical Company) se puede convertir, mediante tratamiento secuencial con cloruro de tionilo, bromo, y amoníaco (metodología descrito por CV Greco et al., *J. Heterocyclic Chem.* 7: 761-766 (1970)), en 5-bromo-2-metilnicotinamida. El reordenamiento de Hofmann de 5-bromo-2-metilnicotinamida con hipoclorito dará 3-amino-5-bromo-2-metilpiridina, que se puede convertir en 5-bromo-2-metil-3-piridinol por diazotación con nitrito de sodio en ácido sulfúrico acuoso. Alternativamente, éster etílico de alanina (Aldrich Chemical Company) se convierte (usando formiato de etilo) en su N-formil derivado, que después se convierte en 5-etoxi-4-metiloxazol usando pentóxido de fósforo (N. Takeo et al., Patente de Japón 45012732). La reacción Diels-Alder de 5-etoxi-4-metiloxazol con acrilonitrilo da 5-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (T. Yoshikawa et al, *Chem. Pharm Bull* 13.873 (1965)), que se convierte en 5-amino-2-metil-3-piridinol por hidratación y transposición de Hofmann (Y. Morisawa et al, *Agr Biol.*

Chem. 39:1275-1281 (1975)). El 5-amino-2-metil-3-piridinol puede convertirse luego, por diazotación en presencia de bromuro cuproso, en el deseado 5-bromo-2-metil-3-piridinol.

5 [0076] Cada uno de estos métodos proporciona compuestos tipo de (E)-metanicotina como producto principal, pero también producen una cantidad menor de los correspondientes compuestos tipo (Z)-metanicotina y otros isómeros, como antes se ha descrito. Estos productos secundarios de reacción pueden ser eliminados usando técnicas convencionales, si se desea. Alternativamente, como se describe con más detalle a continuación, los compuestos tipo de (E)-metanicotina pueden ser aislados como sales de hidroxibenzoato, que pueden precipitar en forma sustancialmente pura a partir de una mezcla de reacción incluyendo sales de hidroxibenzoato de los compuestos tipo (Z)-metanicotina y otros productos de reacción menores.

10 [0077] Otros métodos además de la reacción de acoplamiento de Heck se pueden utilizar para proporcionar los compuestos. Por ejemplo, los compuestos de tipo (E)-metanicotina pueden prepararse utilizando las técnicas expuestas por Löffler et al., Chem. Ber, 42.:3431-3438 (1909) y Laforge, JACS, 50:2477 (1928) a partir de compuestos sustituidos de tipo nicotina. Ciertos compuestos 6-susustituidos de tipo metanicotina se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes 6-susustituidos tipo nicotina utilizando los métodos generales de Acheson et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2) :579-585 (1980). Los precursores necesarios para tales compuestos, compuestos 6-susustituidos tipo nicotina, pueden ser sintetizados a partir de ésteres de ácido nicotínico 6-susustituidos utilizando los métodos generales descritos por Rondahl, Acta Pharm. Suec.,14:113-118 (1977). La preparación de ciertos compuestos 5-sustituidos de tipo metanicotina puede realizarse a partir de los correspondientes compuestos tipo nicotina 5-susustituidos usando el método general enseñado por Acheson et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (2): 579-585 (1980). Los compuesto de tipo halo-nicotina 5-susustituidos (por ejemplo, compuestos de tipo nicotina sustituidos con flúor y bromo) y los compuestos de tipo nicotina 5-amino se pueden preparar utilizando los procedimientos generales descritos por Rondahl, Acta. Pharm. Suec.,14:113-118 (1977). Los compuestos de tipo nicotina 5-trifluorometil pueden ser preparados utilizando las técnicas y materiales establecidos en Ashimori et al., Chem. Pharm. Bull., 38 (9) :2446-2458 (1990) y Rondahl, Acta Pharm. Suec.,14:113-118(1977).

#### 25 **Formación de hidroxibenzoatos de E-metanicotina**

[0078] Los hidroxibenzoatos de (E)-metanicotina se forman haciendo reaccionar los compuestos tipo E-metanicotina descritos antes con ácidos hidroxibenzoicos. La estequiometría de los componentes individuales (E-metanicotina y hidroxibenzoicoácido) utilizada para preparar las sales puede variar. Es normal que la relación molar de ácido hidroxibenzoico a base (E-metanicotina) sea 2:1 a 1:2, más típicamente de 2:1 o 1:1, pero son posibles otras relaciones (tales como 3:2). Se prefiere que la relación molar de ácido a base sea 1:1. Dependiendo de la forma en que las sales de la presente invención se forman, las sales pueden tener estructuras cristalinas que pueden ocurrir disolventes que están presentes durante la formación de la sal. Así, sales de la presente invención pueden aparecer en forma de hidratos y otros solvatos de variada estequiometría de disolvente respecto a la amina sustituida con arilo.

35 [0079] El método para proporcionar compuestos de la presente invención puede variar. Por ejemplo, la preparación de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina en forma de p-hidroxibenzoato puede implicar (i) añadir una solución de compuesto adecuadamente puro disuelto en etanol a una solución de ácido p-hidroxibenzoico en etanol (equivalentes 1-1), calentada a reflujo, para formar un precipitado, (ii) aplicar calor y/o agua y etanol (agua que no exceda de 10%) para disolver el precipitado, (iii) enfriar la solución resultante, si es necesario para provocar la precipitación de la sal y (iv) filtrar y recoger la sal. La estequiometría, mezcla disolvente, concentración de soluto y temperatura empleada pueden variar, pero la formación de las sales se encuentra dentro del nivel de experiencia de los expertos en la técnica.

#### **Formación de otras formas de sales**

45 [0080] Si se desea, una vez que las sales de hidroxibenzoato están aisladas, otras formas de sal se pueden formar, por ejemplo, por reacción directa con otro ácido farmacéuticamente aceptable o primero aislando la base libre (por reacción con una base fuerte y extracción en un disolvente apropiado) y luego reacción con otro ácido farmacéuticamente aceptable. Tales procedimientos son conocidos por los expertos en la técnica.

### **III. Composiciones farmacéuticas**

50 [0081] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen el compuesto según la reivindicación 1 combinado con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Tales composiciones pueden ser administradas, por ejemplo, por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

55 [0082] Ejemplos de composiciones sólidas para administración oral incluyen, pero no están limitados a, comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, sellos), y gránulos. En estas composiciones, el compuesto activo se mezcla con uno o más diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, idealmente, en una corriente de un gas inerte tal como argón.

**[0083]** Las composiciones también pueden incluir sustancias diferentes de los diluyentes, por ejemplo, uno o varios lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (comprimidos recubiertos), o un barniz.

5 **[0084]** Ejemplos de composiciones líquidas para administración oral incluyen, pero no están limitados a, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que sean aceptables farmacéuticamente y típicamente contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o parafina líquida. Estas composiciones pueden comprender sustancias diferentes de los diluyentes, por ejemplo, agentes humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes y estabilizantes.

10 **[0085]** Las composiciones estériles para administración parenteral pueden incluir, por ejemplo, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones. Ejemplos de disolventes y vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, soluciones acuosas, preferiblemente soluciones acuosas tamponadas, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, especialmente aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo, y otros disolventes orgánicos apropiados. Estas composiciones también pueden incluir adyuvantes, especialmente agentes humectantes, agentes de isotonicidad, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. Tales composiciones estériles se pueden esterilizar en una serie de maneras, por ejemplo, por filtración aséptica, incorporando agentes de esterilización en la composición, por irradiación y por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que puede disolverse en el momento del empleo en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

20 **[0086]** Los ejemplos de composiciones para administración rectal incluyen, pero no se limitan a, supositorios y cápsulas rectales que, además del producto activo, pueden incluir excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos y polietilenglicoles.

**[0087]** Las composiciones para administración tópica pueden, por ejemplo, ser cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

25 **[0088]** Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir otros componentes como aditivos o adjuntos. Componentes o adjuntos ejemplares farmacéuticamente aceptables que son empleados en circunstancias relevantes incluyen antioxidantes, libres de agentes de barrido de radicales libres, péptidos, factores de crecimiento, antibióticos, agentes bacteriostáticos, inmunosupresores, anticoagulantes, agentes tamponantes, agentes antiinflamatorios, anti-piréticos, aglutinantes de liberación en el tiempo, anestésicos, esteroides, y corticosteroides. Tales componentes pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional, actuar para afectar la acción terapéutica de la composición farmacéutica, o actuar hacia la prevención de cualquier efecto secundario potencial que puede presentarse como resultado de la administración de la composición farmacéutica. En ciertas circunstancias, un compuesto de la presente invención se puede emplear como parte de una composición farmacéutica con otros compuestos destinados a prevenir o tratar un determinado trastorno.

#### **IV. Métodos de tratamiento**

35 **[0089]** Las sales de hidroxibenzoato descritas aquí son útiles para tratar aquellos tipos de afecciones y trastornos para los que otros tipos de compuestos nicotínicos han sido propuestos como agentes terapéuticos. Véase, por ejemplo, Williams et al., DN & P7 (4) :205-227 (1994); Arneric et al, CNS Drogas 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): 4,169 a 4194 (1997); Bannon et al, Science 279: 77-80 (1998); PCT WO 94/08992; PCT WO 96/31475, y patentes US. 5.583.140 de Bencherif et al; 5.597.919 para Dull et al; y 5.604.231 de Smith et al.

40 **[0090]** Las sales también pueden ser utilizadas como terapia adjunta en combinación con las terapias existentes en el manejo de los tipos antes mencionados de enfermedades y trastornos. En tales situaciones, es preferible administrar los ingredientes activos en una forma que minimice los efectos sobre los subtipos de nAChR tales como los que están asociados con músculo y ganglios. Esto puede lograrse por administración dirigida de fármacos y/o ajustando la dosificación de manera que se obtenga un efecto deseado sin alcanzar la dosis umbral requerida para causar efectos secundarios significativos. Las composiciones farmacéuticas pueden usarse para mejorar cualquiera de los síntomas asociados con esas afecciones, enfermedades y trastornos.

50 **[0091]** Ejemplos de afecciones y trastornos que pueden tratarse incluyen trastornos neurológicos, enfermedades neurodegenerativas, , en particular, trastornos del SNC y trastornos inflamatorios. Trastornos del SNC pueden ser inducidos por fármacos; puede atribuirse a 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 del comportamiento, trastornos cognitivos, y trastornos cognitivos afectivos. Hay varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas se han atribuido a disfunción del SNC (es decir, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores de neurotransmisores, y/o interacción inapropiada entre los neurotransmisores y los receptores de neurotransmisores). Varios trastornos del SNC pueden atribuirse a una deficiencia de colina, dopamina, norepinefrina y/o serotonina.

**[0092]** Los ejemplos de trastornos del SNC que pueden ser tratados utilizando los compuestos E-metanicotina y sales de hidroxibenzoato descritos en este documento, y composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y sales, incluyen demencia pre-senil (aparición temprana de enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, micro-infarto, demencia relacionada con SIDA, demencia por VIH, múltiples infartos cerebrales, Parkinsonismo incluyendo Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, corea Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, epilepsia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, depresión, dislexia, depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de tourette, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro de la memoria (AAMI) asociado con la edad, trastornos amnésicos prematuros y cognitivos, que son relacionados con la edad o una consecuencia del alcoholismo, o síndrome de inmunodeficiencia, o están asociadas con trastornos vasculares, con alteraciones genéticas (tales como, por ejemplo, la trisomía 21) o con deficiencias en la atención o deficiencias de aprendizaje, trastornos neurodegenerativos agudos o crónicos tales como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, neurotrofías periféricas, y los traumas cerebrales o espinales. Además, los compuestos se pueden utilizar para tratar la adicción a la nicotina y / u otros trastornos del comportamiento relacionados con sustancias que conducen a dependencia (por ejemplo, alcohol, cocaína, heroína y opiáceos, psicoestimulantes, benzodiazepinas y barbitúricos), y para tratar la obesidad. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar patologías que exhiben un carácter inflamatorio en el sistema gastrointestinal como enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable y colitis ulcerosa, y diarreas.

**[0093]** La forma en que las sales de hidroxibenzoato se administran puede variar. Las sales se pueden administrar por inhalación (por ejemplo, en forma de aerosol o bien por vía nasal o usando artículos de suministro del tipo expuesto en la patente US 4.922.901 de Brooks et al); tópica (por ejemplo, en forma de loción); por vía oral (por ejemplo, en forma líquida dentro de un disolvente tal como un líquido acuoso o no acuoso, o dentro de un vehículo sólido); por vía intravenosa (por ejemplo, en una solución de dextrosa o solución salina); como una infusión o inyección (por ejemplo, como una suspensión o como una emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptable); intratecal; intracerebroventricular; o transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico). Aunque es posible administrar las sales en forma de un producto químico activo a granel, se prefiere presentar cada sal en forma de composición o formulación farmacéutica para administración eficiente y eficaz. Los ejemplos de métodos para administración de dichas sales serán evidentes para el experto en la técnica. Por ejemplo, las sales se pueden administrar en forma de comprimido, cápsula de gelatina dura o en forma de cápsulas de liberación prolongada. Como otro ejemplo, las sales pueden ser entregadas vía transdérmica usando tipos de tecnologías de parches disponibles de Novartis y la Corporación Alza. La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser intermitente, o a una velocidad gradual, continua, constante o controlada a animales de sangre caliente, (por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca, o mono), pero, de manera ventajosa, los compuestos se administran preferiblemente a un ser humano. Además, la hora del día y el número de veces por día en que la formulación farmacéutica es administrada puede variar. La administración, preferiblemente, es tal que los ingredientes activos de la formulación farmacéutica interaccionan con los sitios receptores dentro del cuerpo del sujeto que afectan al funcionamiento de la SNC o del tracto gastro-intestinal (GI). Más específicamente, en el tratamiento de un trastorno del SNC la administración preferentemente es tal así que optimiza el efecto sobre los subtipos de receptores relevantes que tienen un efecto sobre el funcionamiento del SNC, mientras que se minimizan los efectos sobre los subtipos de receptores de tipo muscular. Otros métodos adecuados para administrar las sales se describen en la patente US 5.604.231 de Smith et al.

**[0094]** La dosis apropiada de las sales es la cantidad eficaz para evitar la ocurrencia de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno que el paciente sufre. Por "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" se entiende la cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, así que resulta en la prevención o tratamiento eficaz del trastorno. Por lo tanto, cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad efectiva de las sales hidroxibenzoato es una cantidad necesaria para entregar, a través de la barrera hematoencefálica del sujeto, una suficiente cantidad del fármaco de base libre para unirse a sitios relevantes de receptores en el cerebro del sujeto, y para modular subtipos relevantes de receptores nicotínicos (por ejemplo, proporcionar la secreción de neurotransmisores, resultando así en la prevención o tratamiento eficaz del trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta por lo menos retrasando la aparición de los síntomas del trastorno o reduciendo la gravedad de los síntomas. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución de los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la recurrencia de los síntomas del trastorno.

**[0095]** La dosis efectiva puede variar, dependiendo de factores tales como la condición del paciente, la gravedad de la síntomas del trastorno, y la manera en que se administra la composición farmacéutica. Para pacientes humanos, la dosis típica efectiva de las sales generalmente requiere la administración de las sales en una cantidad suficiente para modular receptores que afecten al neurotransmisor (por ejemplo, dopamina) pero la cantidad de liberación debe ser insuficiente para inducir efectos sobre los músculos esqueléticos y los ganglios en cualquier grado significativo. La dosis efectiva de las sales de hidroxibenzoato, por supuesto, difieren de paciente a paciente, pero en general incluye cantidades de partida donde ocurren efectos del SNC u otros efectos terapéuticos deseados, pero por debajo de la cantidad donde se observan efectos musculares.

**[0096]** Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y la vía de administración utilizada; están generalmente entre 0,05 mg y 100 mg de sustancia activa por día por vía oral para un adulto. Generalmente,

un médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y todos los otros factores específicos del paciente.

**[0097]** Las sales de la presente invención, cuando se emplean en cantidades eficaces a menudo carecen de la capacidad para provocar la activación de nAChRs ganglionares humanos en grado significativo. Esta selectividad de las sales de la presente invención contra los nAChRs responsables de efectos secundarios cardiovasculares se demuestra por una falta de capacidad de dichas sales para activar la función nicotínica de tejidos cromafines suprarrenales. Por ello, tales sales tienen poca capacidad para producir flujo de iones de rubidio isotópico a través de nAChRs en preparaciones celulares derivadas de la glándula suprarrenal. Generalmente, las sales típicas preferidas útiles para llevar a cabo la presente invención, activan como máximo el flujo iónico de rubidio isotópico en menos de 10 por ciento, a menudo en menos de 5 por ciento, de ese máximo proporcionado por S (-) nicotina

**[0098]** Las sales son eficaces para proporcionar algún grado de prevención de la progresión de trastornos del SNC, mejorar los síntomas de trastornos del SNC, y mejorar hasta cierto punto la recurrencia de trastornos del SNC. Sin embargo, tales cantidades eficaces de esas sales no son suficientes para provocar ningún efecto nicotínico apreciable no deseado, tal como se ha demostrado por efectos reducidos sobre preparaciones que se cree que reflejan efectos sobre el sistema cardiovascular, o efectos al músculo esquelético. Por ello, la administración de sales de la presente invención proporciona una ventana terapéutica en la que se proporciona tratamiento de ciertos trastornos del SNC, y se evitan efectos periféricos/secundarios nicotínicos no deseados. Es decir, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC, pero es insuficiente (es decir, no tiene un nivel suficientemente alto) para proporcionar efectos secundarios indeseables. Preferiblemente, la administración eficaz de un compuesto de la presente invención que da lugar al tratamiento de trastornos del SNC se produce tras la administración de menos de 1/3, frecuentemente menos de 1/5, y a menudo menos de 1/10, de la cantidad suficiente para causar cualquier efecto secundario en un grado significativo.

**[0099]** Los siguientes ejemplos sintéticos y analíticos se proporcionan para ilustrar la presente invención, y no deben interpretarse como limitantes de la misma. En estos ejemplos, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario. Los rendimientos de reacción se presentan en porcentajes molares.

#### **Ejemplo 1: Síntesis de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, p-hidroxibenzoato**

##### (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, p-hidroxibenzoato

**[0100]** Se añadió ácido p-hidroxibenzoico (2,62 g, 19,0 mmol) en porciones a una solución agitada de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina (4,79 g de 93% de pureza, 19,0 mmol) en acetato de isopropilo (50 ml). Durante la adición, la cristalización de la sal era evidente. Después de la adición completa del ácido p-hidroxibenzoico, la suspensión fue calentada hasta cerca de su punto de ebullición mientras se añadía isopropanol lentamente. Después de añadir 15 ml de isopropanol, se obtuvo la disolución completa. El enfriamiento de la solución a temperatura ambiente (durante la noche) dio lugar a la deposición de una masa cristalina, que se recogió por filtración con succión y se secó al aire (4,03 g). Una segunda cosecha (0,82 g) se aisló de la concentración filtrada, por adición de acetona. Las dos cosechas de cristales se combinaron y recrystalizaron de la acetona (50 ml). El sólido se recogió mediante filtración por succión y se secó en la estufa de vacío (50°C) durante 18 h. Esto dejó 4,24 g (60,0%) de cristales blancos (98+% de pureza por ambos GCMS y LCMS, pf 99-101 ° C).

#### **Ejemplo 2: Síntesis de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina (por reacción de Heck con (S)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina) y el uso de la sal de p-hidroxibenzoato para facilitar aislamiento y purificación de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina**

##### 3-Bromo-5-isopropoxipiridina

**[0101]** Se cargó un reactor de 72 L sucesivamente con terc-pentóxido de sodio (2,2 kg, 20 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (17,6 L). Esta mezcla se agitó durante 1 h, y después se añadió 2-propanol (12 l) durante un período de 2 h. 3,5-dibromopiridina (3,0 kg, 13 mol) se añadió después al reactor, y la mezcla se calentó a 75°C durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió luego, se diluyó con tolueno (15 l), y se lavó con agua (30 l). La fase acuosa se extrajo con tolueno (15 l), y las fases de tolueno combinadas se lavaron con agua (15 L) y se concentraron a presión reducida, para dar 2,5 kg de aceite oscuro. Este se combinó con un lote de material de igual tamaño a partir de una segunda ejecución y se destiló al vacío (punto de ebullición 65°C a 0,3 mm), para dar 3,1 kg (57%) de 3-bromo-5-isopropoxipiridina como un aceite amarillo pálido.

##### (2R)-4-penten-2-ol

**[0102]** Se preparó (2R)-4-penten-2-ol con un rendimiento del 82,5% a partir de (R)-(+)-óxido de propileno según los procedimientos establecidos en A. Kalivretenos, Stille JK, y LS Hegedus, J. Org. Chem. 56: 2883 (1991).

##### S)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina

**[0103]** Una mezcla de (R)-4-penten-2-ol (7,62 g, 88,5 mmol), piridina (15 ml), y diclorometano seco (destilado de hidruro cálcico) (30 ml) se agitó en un baño de hielo mientras se añadía cloruro de p toluenosulfonilo (18,6 g, 97,4

mmol) durante un periodo de 3 min. La mezcla se agitó 20 min a 0°C y 16 h a temperatura ambiente, mientras se formaba un precipitado pesado. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml), y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 3 h. La fase de diclorometano y dos extractos de diclorometano (50 ml cada uno) de la fase acuosa se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron por evaporación rotatoria. El tratamiento de alto vacío dejó 18,7 g de aceite amarillo claro, que fue combinado con dimetilformamida (DMF) (35 ml) y 40% metilamina acuosa (35 ml). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se vertió en una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado (300 ml) y 2,5M de hidróxido sódico (50 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (5 x 250 ml), y los extractos etéreos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron por evaporación rotatoria (de un baño de hielo) a un volumen de aproximadamente 250 ml. La solución restante se combinó con di-terc-butilo (16,9 g, 77,4 mmol) y THF (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporaron los volátiles por evaporación rotatoria, y el residuo se destiló al vacío a presión 5 mm (pb 79-86°C), para dar 7,74 g (43,9% de rendimiento) de un líquido claro incoloro.

#### 2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, p-hidroxibenzoato

[0104] Se desgasificó una mezcla de 3-bromo-5-isopropoxipiridina (21,0 g, 97,2 mmol), (S)-N-metil-N-(terc-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina (24,0 g, 120 mmol), DMF (53 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 g, 159 mmol), acetato de paladio (II) (0,22 g, 0,98 mmol) y tri-o-tolilfosfina (0,57 g, 1,9 mmol) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla agitada después se calentó a 130°C durante 2,5 h. Para eliminar las sales de paladio, se añadieron Smopex™ (20 g) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla agitada se calentó a 50°C durante 5 h y a temperatura ambiente durante 16 h y después se filtró. El filtrado fue concentrado a presión reducida, y el residuo (83 g) se disolvió en metanol (25 ml), se enfrió en un baño de agua fría (<5°C) y se trató gota a gota con 6 M HCl (100 ml). Esta mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente, y el metanol se eliminó por concentración a vacío. La mezcla acuosa restante se lavó con diclorometano (100 ml), se hizo básica por una adición con adición cuidadosa (con enfriamiento) de 3 M NaOH, y se extrajo (2 x 200 ml) con diclorometano. Estos últimos extractos se lavaron con NaCl acuoso saturado y se concentraron a vacío. El residuo fue disuelto en acetona (150 ml), y se añadió ácido p-hidroxibenzoico (14,0 g, 101 mmol). Después de la disolución completa del ácido p-hidroxibenzoico, la solución se mantuvo a temperatura ambiente, a medida que se formaba una gran cantidad de sólido (varias horas). Después de varias horas de enfriamiento a -15°C, la mezcla se filtró por succión. El sólido resultante (24,8 g) se recrystalizó en acetona (240 ml) para dar 22,3 g (61,6%) de cristales color blanco crudo (97+% de pureza por GCMS y LCMS).

#### **Ejemplo Comparativo 3: Síntesis de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina 2,5-dihidroxibenzoato (gentisato)**

##### (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina 2,5-dihidroxibenzoato

[0105] Se añadió Una solución caliente de 2,5-dihidroxi-ácido (ácido gentísico) (0,582 g, 3,78 mmol) en etanol absoluto (1 ml) a una solución caliente de (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina (1,00 g, 4,85 mmol, 86,7% isómero E por GC-FID) en etanol absoluto (1 ml), usando etanol adicional (2 ml) en la transferencia. La mezcla resultante se concentró mediante evaporación rotatoria, dejando 1,5 ml de etanol en la solución. Con agitación y calentamiento a casi reflujo, tuvo lugar la cristalización. La mezcla caliente resultante se trató gota a gota con acetato de etilo (5,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió adicionalmente a 5°C durante 48 h. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con etilacetato (2 x 5 ml) y se secaron a 50°C para dar 1,24 g (91%) de un polvo de color blanquecino (98,0% isómero E por GC-FID para labase libre). Para eliminar el color de la muestra, el material se recrystalizó a partir de etanol / isopropanol (3,5 ml: 5,5ml) para dar 1,03 g (83% de recuperación) de un polvo blanco y posteriormente fue recrystalizado a partir de etanol/acetato de etilo (3ml: 12 ml) para dar 0,90 g (87% de recuperación) de un polvo blanco, cristalino, pf 166-167 ° C.

#### **Ejemplo Comparativo 4 : Síntesis de E-metanicotina 2,5-dihidroxibenzoato**

[0106] Se añadió ácido 2,5-dihidroxibenzoico (ácido gentísico) (0,475 g, 3,08 mmol) a una solución de E-metanicotina (0,500 g, 3,08 mmol) en acetato de etilo (3 ml) e isopropanol (2,5 ml), y la mezcla resultante se calentó suavemente hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de la refrigeración, se depositó un precipitado granular blanco, y la mezcla se enfrió a 5°C. Los sólidos se filtraron, se lavaron con isopropanol frío (3 x 2 ml) y se secaron al vacío a 40°C durante 4 h para dar 0,58 g(29,7%) de un sólido escamoso de color amarillo claro, pf 90-91,5°C. <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O): mono-sal estequiometría. Calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0,15 H<sub>2</sub>O: C, 64,00%, H 6,41%, N, 8,78%. Encontrado: C, 63,92, 64,00%, H, 6,33, 6,34%, N, 8,79, 8,84%

#### **Ejemplo comparativo 5: Síntesis de E-metanicotina 3,5-dihidroxibenzoato**

##### E-metanicotina 3,5-dihidroxibenzoato

[0107] Se añadió ácido 3,5-dihidroxibenzoico (0,475 g, 3,08 mmol) a una solución caliente de E-metanicotina (0,500 g, 3,08 mmol) en isopropanol (11 ml) y metanol (4,5 ml). Después de calentar a casi reflujo para disolver la goma resultante, la solución de color amarillo claro se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió adicionalmente a 5°C. La goma amarilla oscura resultante que se depositó se disolvió en acetato de isopropilo (3 ml) y metanol (4 ml), asistido por calentamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente y enfriar adicionalmente a 5°C, los sólidos blanquecinos se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo y se secaron para dar 0,505 g (51,8%) de escamas

tostadas cerosas, pf 160-161,5 ° C. <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O): mono-sal estequiometría. Calcd. Para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O 0,15 C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 64,00%, H 6,41%, N, 8,78%. Encontrado: C, 64,03, 64,02%, H, 6,38, 6,38%, N, 8,80, 8,76%

**Ejemplos analíticos,**

**Ejemplo 6: Determinación de la unión a sitios receptores importantes**

- 5 **[0108]** La interacción de las sales de hidroxibenzoato con los sitios receptores pertinentes se puede determinar según las técnicas descritas en patente US 5.597.919 a Dull et al. Las constantes de inhibición (valores K<sub>i</sub>), notificadas en nM, se pueden calcular a partir de los valores IC<sub>50</sub> usando el método de Cheng et al., Biochem, Pharmacol. 22:3099 (1973). Las bajas constantes de unión indican que los componentes de las sales descritas aquí exhiben una unión de alta afinidad a ciertos receptores nicotínicos del SNC

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto designado (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, p-hidroxibenzoato.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC
- 5 4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno del SNC.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC.
6. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 2 en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno del CNS.
- 10 7. Un proceso para preparar (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4-penten-2-amina, p-hidroxibenzoato, que comprende las etapas de:
  - a) realizar una reacción de acoplamiento de Heck entre un 3-halo-5-isopropoxipiridina y un compuesto de la fórmula (S)-CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)(pg), en la que pg es un grupo protector para una amina, y
  - b) desproteger el grupo amino protegido, o
  - 15 c) realizar una reacción de acoplamiento de Heck entre un 3-halo-5-isopropoxipiridina y un compuesto de la fórmula(R)- CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-OH y
  - d) convertir el grupo OH en un grupo NHCH<sub>3</sub>, en la que b) o d) da lugar a una mezcla de compuestos incluyendo (2S)-(4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridinil)-4 -penten-2-amina, el compuesto de Z-metanicotina relacionado, y otros isómeros,
  - 20 e) formar la sal de p-hidroxibenzoato por reacción de la mezcla con ácido p-hidroxibenzoico, donde la relación molar de la E-metanicotina a ácido hidroxibenzoico va de 1:2 a 2:1.