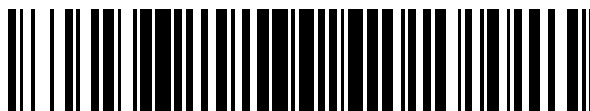


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 919**

51 Int. Cl.:

C07D 213/63 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2007 E 11167528 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2418201**

54 Título: **Formas polimórficas de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central**

30 Prioridad:

09.05.2006 US 746821 P

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

16.05.2014

73 Titular/es:

**TARGACEPT, INC. (100.0%)
200 East First Street, Suite 300
Winston-Salem, NC 27101-4165, US**

72 Inventor/es:

**MUNOZ, JULIO A. y
DULL, GARY MAURICE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 460 919 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

Formas polimórficas de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. N.º 60/746.821, presentada el 9 de mayo de 2006.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a formas polimórficas novedosas de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, así como composiciones farmacéuticas que incluyan las formas polimórficas. La presente invención también se refiere a las formas polimórficas novedosas para tratar una gran variedad de afecciones y trastornos, y en particular afecciones y trastornos asociados con la disfunción de los sistemas nerviosos central y autónomo.

Antecedentes de la invención

15 En la formulación de composiciones de fármacos, es importante que la sustancia farmacéutica esté en una forma en la que se pueda manipular y procesar convenientemente. Esto es importante, no únicamente desde el punto de vista de la obtención de un proceso de producción comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la producción posterior de composiciones farmacéuticas que comprendan el compuesto activo.

Además, en la producción de composiciones de fármacos, es importante que se obtengan, tras la administración al paciente, unas características de concentración plasmática del fármaco constantes, reproducibles y fiables.

20 La estabilidad química, estabilidad en estado sólido y el periodo de validez de los principios activos son también factores muy importantes. La sustancia farmacéutica, y las composiciones que la contienen, deberían, preferentemente, poderse almacenar de manera eficaz durante periodos apreciables de tiempo, sin mostrar un cambio significativo en las características físico-químicas del componente activo (p. ej., su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

25 Además, también es importante ser capaz de proporcionar fármacos en una forma que sea tan pura químicamente como sea posible.

El experto comprenderá que, normalmente, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma estable, tal como una forma cristalina estable, esto puede proporcionar ventajas, desde el punto de vista de facilidad de la manipulación, facilidad de preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas y unas características de solubilidad más fiables.

30 Se sabe que el compuesto (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina proporciona beneficios en el área del tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema nervioso central. El compuesto, su síntesis, y su uso en métodos de tratamiento médico se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 99/65876 de Caldwell *et al.* y en la solicitud de los EE. UU. 11/270.018, WO 2006/053039 se presenta sales de tipo hidroxibenzoato de compuestos de metanicotina.

35 Compendio de la invención

40 La presente invención se refiere a dos formas polimórficas de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio (de aquí en adelante en la presente denominadas como polimorfos A y B), métodos para preparar las formas polimórficas y composiciones farmacéuticas que incluyen las formas polimórficas. Se presentan específicamente los polimorfos A y B de la sal *p*-hidroxibenzoica de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina.

45 La presente invención también se refiere a las formas polimórficas para su uso en el tratamiento y/o prevención de una amplia variedad de afecciones o trastornos, y en particular aquellos trastornos caracterizados por una disfunción de la neurotransmisión nicotínico-colinérgica, incluidos los trastornos que conllevan la neuromodulación de la liberación de neurotransmisores, tal como la liberación de dopamina. La presente invención también se refiere a las formas polimórficas para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos tales como los trastornos del sistema nervioso central (SNC), que se caracterizan por una alteración de la liberación normal de neurotransmisores, y también para el tratamiento de ciertas afecciones (p. ej., el alivio del dolor). Las formas polimórficas novedosas, o composiciones farmacéuticas que incluyen tales formas polimórficas, pueden administrarse a un sujeto en una cantidad eficaz.

50 Se pueden proporcionar las formas polimórficas en forma de una composición farmacéutica que incluya una cantidad eficaz de la mezcla de las formas polimórficas tal como se describe en la presente. Las composiciones farmacéuticas que incorporan la forma o las formas polimórficas del *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, el cual, cuando se emplea en cantidades eficaces, interacciona con sitios del receptor nicotínico relevantes de un individuo y, por lo tanto, actúa como un agente terapéutico para tratar y prevenir

una gran variedad de afecciones y trastornos, en particular aquellos trastornos caracterizados por una alteración de la liberación normal de neurotransmisores.

Se cree que las composiciones farmacéuticas son seguras y eficaces en lo que se refiere a la prevención y tratamiento de una gran variedad de afecciones y trastornos tal como se describe a continuación.

- 5 Los aspectos anteriores y otros diferentes de la presente invención se explican detalladamente en la descripción detallada y en los ejemplos expuestos a continuación.

Descripción detallada

10 A continuación se describen detalladamente dos formas polimórficas del *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, composiciones farmacéuticas, métodos para preparar esas formas y las formas para su uso en métodos de tratamiento y/o prevención.

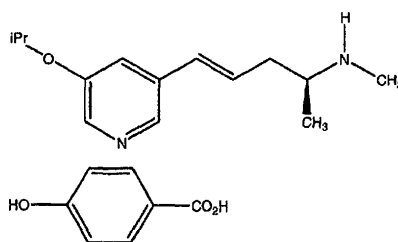
De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una sal de la invención en forma sustancialmente cristalina. Aunque los autores han observado que es posible producir formas salinas de la invención en formas que son cristalinas en más de un 80%, con la expresión "sustancialmente cristalina" incluyen las que son cristalinas en más de un 20%, preferentemente en más de un 30%, y más preferentemente en más de un 40% (p. ej., un valor superior a cualquiera de los siguientes: 50, 60, 70, 80 o 90%).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, también se proporciona una forma salina de la invención en forma parcialmente cristalina. Con la expresión "parcialmente cristalina" los autores incluyen las que son cristalinas en un 5% o entre un 5% y un 20%. El experto puede determinar el grado (%) de cristalinidad utilizando difracción de rayos X de polvo (XRPD, por sus siglas en inglés). Otras técnicas, tales como la microcalorimetría, calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés), espectroscopía Raman, FT-IR y RMN en estado sólido también pueden utilizarse.

El término "estabilidad" tal como se define en la presente incluye la estabilidad química y la estabilidad en estado sólido. Con la expresión "estabilidad química" los autores incluyen que puede ser posible almacenar las formas salinas de la invención en una forma aislada, o en forma de una composición en la cual se proporcionan mezclas con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p. ej., en una forma farmacéutica oral tal como un comprimido, cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de descomposición o degradación química. Con la expresión "estabilidad en estado sólido" los autores incluyen que puede ser posible almacenar las formas salinas de la invención en una forma sólida aislada, o en forma de una composición sólida, en la cual se proporcionan mezclas con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p. ej., en una forma farmacéutica oral tal como un comprimido, cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normales con un grado insignificante de transformación del estado sólido (p. ej., cristalización, recristalización, transición de fase del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación). Algunos ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen temperaturas de entre menos 80 y más 50 °C (preferentemente entre 0 y 40 °C y más preferentemente temperaturas ambiente tales como de 15 a 30 °C), presiones de entre 0.1 y 2 bar (preferentemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre un 5 y un 95% (preferentemente de un 10 a un 60%), y/o exposición a 460 lux de luz visible/UV, durante periodos prolongados (es decir, de seis meses o más). En tales condiciones, se puede observar que las formas salinas de la invención se descomponen/se degradan químicamente, o sufren una transformación del estado sólido, según sea apropiado, en menos de un 15%, más preferentemente menos de un 10% y, especialmente, menos de un 5%. El experto en la técnica apreciará que los límites inferiores y superiores mencionados anteriormente para la temperatura, presión y humedad relativa representan los extremos de las condiciones de almacenamiento normales, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante un almacenamiento normal (p. ej., una temperatura de 50 °C y una presión de 0.1 bar).

I. (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina

- 45 Los compuestos descritos en la presente son polimorfos del *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, el cual tiene la fórmula:



La manera en la cual se puede preparar el *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, en sus formas polimórficas, puede variar. Las estrategias para preparar (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 99/65876 de Caldwell *et al.* y en la solicitud de los EE. UU. 11/270.018, de los cuales se resumen a continuación porciones pertinentes.

5 Una estrategia sintética conlleva una síntesis convergente, en la cual la cadena lateral, (2*S*)-*N*-metil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina, se acopla con la piridina sustituida en la posición 3 y halosustituida en la posición 5, 5-bromo-3-isopropoxipiridina, en las condiciones de la reacción de Heck, seguido de la eliminación del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo. Normalmente, 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 conllevan un acoplamiento catalizado por paladio de una olefina y un haluro aromático. La (2*S*)-*N*-metil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina requerida se puede sintetizar tal como sigue: (i) (2*R*)-4-penten-2-ol se puede preparar a partir del óxido de (*R*)-(+)-propileno, de acuerdo con los procedimientos expuestos en A. Kalivretenos, J.K. Stille y L.S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 56: 2883 (1991) y a continuación tratarse con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina para proporcionar el *p*-toluensulfonato de (2*R*)-4-penten-2-ol. (ii) El tosilato resultante se puede calentar con 20 equivalentes molares de metilamina (como una solución acuosa al 40%) en dimetilformamida para proporcionar (2*S*)-*N*-metil-4-penten-2-amina. (iii) Se puede permitir que la amina resultante reaccione con dicarbonato di-*tert*-butílico en éter para proporcionar la cadena lateral, (2*S*)-*N*-metil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina.

La piridina halosustituida (p. ej., 5-bromo-3-isopropoxipiridina) se puede sintetizar mediante dos rutas diferentes. En una preparación, se calienta 3,5-dibromopiridina a 140 °C durante 14 horas con 2 equivalentes molares de isopropóxido potásico en isopropanol seco en presencia de cobre en polvo (5% p/p de la 3,5-dibromopiridina) en un tubo de vidrio sellado para proporcionar 5-bromo-3-isopropoxipiridina. Se puede llevar a cabo una segunda preparación de 5-bromo-3-isopropoxipiridina a partir del ácido 5-bromonicotínico tal y como sigue: (i) se convierte el ácido 5-bromonicotínico en 5-bromonicotinamida por tratamiento con cloruro de tionilo, seguido de la reacción del cloruro de ácido intermedio con amoniaco acuoso. (ii) La 5-bromonicotinamida resultante, descrita previamente por C.V. Greco *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* 7(4): 761 (1970), se somete a la degradación de Hofmann mediante el tratamiento con hidróxido sódico y una solución al 70% de hipoclorito cálcico. (iii) La 3-amino-5-bromopiridina resultante, descrita previamente por C.V. Greco *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* 7(4): 761 (1970), se puede convertir en 5-bromo-3-isopropoxipiridina por diazotación con nitrito isoamílico en condiciones ácidas, seguido por el tratamiento de la sal de diazonio intermedia con isopropanol para proporcionar 5-bromo-3-isopropoxipiridina. El acoplamiento catalizado por paladio de la 5-bromo-3-isopropoxipiridina con la (2*S*)-*N*-metil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-penten-2-amina se lleva a cabo en acetonitrilo-trietilamina (2:1, v/v) utilizando un catalizador constituido por un 1% molar de acetato de paladio (II) y un 4% molar de tri-*o*-tolilfosfina. La reacción se puede llevar a cabo calentando los componentes a 80 °C durante 20 horas para proporcionar (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina. La eliminación del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo se puede realizar mediante el tratamiento con 30 equivalentes molares de ácido trifluoroacético en anisol a 0 °C para obtener (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina.

II. Sal *p*-hidroxibenzoica de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina

Normalmente, la sal *p*-hidroxibenzoica de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina se prepara haciendo reaccionar aproximadamente un equivalente de ácido *p*-hidroxibenzoico con (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina en algún disolvente adecuado tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo o acetonitrilo. A veces está presente agua en la mezcla de reacción. Estos procedimientos se describen detalladamente en la solicitud de los EE. UU. 11/270.018.

III. Polimorfos de la sal hidroxibenzoica de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina

Se presentan los polimorfos A y B de la sal *p*-hidroxibenzoica de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina.

Se preparan las formas polimórficas del *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio recristalizando la sal en varios disolventes. En los Ejemplos se proporcionan procedimientos representativos. Se pueden utilizar distintos disolventes en la formación de los polimorfos A y B. La elección apropiada del disolvente o de los disolventes para la recristalización proporciona bien el polimorfo A o bien el B en una forma relativamente pura (es decir, más de un 95% del polimorfo A o más de un 95% del polimorfo B). Por lo tanto, la invención proporciona tanto el polimorfo A como el polimorfo B en una forma relativamente pura (más de un 95% de pureza polimórfica).

Dependiendo de la manera por la cual se forman los polimorfos descritos en la presente, el polimorfo puede tener estructuras cristalinas donde quedan ocluidos los disolventes que están presentes durante la formación del polimorfo. Por lo tanto, el polimorfo puede presentarse como hidratos y otros solvatos de estequiometría variable del disolvente respecto al *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio. Los disolventes representativos que se pueden utilizar para preparar y/o recristalizar los polimorfos incluyen, sin carácter

limitante, etanol, metanol, alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo y/o acetonitrilo.

5 Se pueden utilizar una serie de técnicas en estado sólido para evaluar dos formas polimórficas de la sal *p*-hidroxibenzoica de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina. Se utilizó la difracción de rayos X de polvo (XRPD) para evaluar las características estructurales y la fase cristalina únicas de los polimorfos y mezclas. También se puede realizar una calorimetría diferencial de barrido (DSC).

10 La invención se refiere a una mezcla del polimorfo A y del polimorfo B. En una realización, la proporción del polimorfo A respecto al B es de 40:60. En otra realización la proporción es de 30:70. En una realización adicional la proporción es de 20:80. En otra realización más la proporción es de 10:90. En otra realización más la proporción es de 5:95. Similarmente, en una realización la proporción del polimorfo B respecto al A es de 40:60. En otra realización la proporción es de 30:70. En una realización adicional la proporción es de 20:80. En otra realización más la proporción es de 10:90. En otra realización más la proporción es de 5:95. Por lo tanto, la invención también proporciona mezclas de los polimorfos A y B en proporciones comprendidas entre 5:95 y 95:5.

IV. Métodos de tratamiento

15 Las formas salinas descritas en la presente se pueden utilizar para prevenir y/o tratar una afección o trastorno en un individuo susceptible de tal afección o trastorno. Por ejemplo, se puede administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto eficaz para proporcionar un cierto grado de prevención de la progresión de un trastorno del SNC (es decir, proporcionar efectos protectores), mejora de los síntomas de un trastorno del SNC, y mejora de la reaparición de un trastorno del SNC.

20 Los compuestos se pueden utilizar para tratar y/o prevenir aquellos tipos de afecciones y trastornos para los cuales se han propuesto otros tipos de compuestos nicotínicos como opciones terapéuticas. Remítase, por ejemplo, a Williams *et al.* *DN&P* 7(4):205-227 (1994), Arneric *et al.*, *CNS Drug Rev.* 1(1):1-26 (1995), Arneric *et al.*, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79-100 (1996), Hencherif *et al.*, *JPET* 279:1413 (1996), Lippiello *et al.*, *JPET* 279:1422 (1996), Damaj *et al.*, *Neuroscience* (1997), Holladay *et al.*, *J. Med. Chem.* 40(28): 4169-4194 (1997), Bannon *et al.*, *Science* 279: 77-80 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475 y patentes de los EE. UU. N.ºs 5.583.140 de Bencherif *et al.*, 5.597.919 de Dull *et al.* y 5.604.231 de Smith *et al.*

25 Los compuestos modulan los receptores nicotínicos en el cerebro del paciente. De este modo, este tipo de compuestos tienen la capacidad de expresar la farmacología nicotínica y, en particular, de actuar como agonistas parciales nicotínicos.

30 Las constantes de unión al receptor proporcionan una medida de la capacidad del compuesto de unirse a la mitad de los sitios del receptor relevantes de ciertas células cerebrales del paciente. Remítase a Cheng *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099 (1973). El compuesto de tipo (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina utilizado para preparar las formas salinas posee una afinidad sumamente alta por los receptores relevantes, con una afinidad de unión en el rango nM bajo.

35 Los compuestos tienen la capacidad de demostrar una función nicotínica modulando eficazmente la secreción de neurotransmisores por parte de las neuronas. En este sentido, este tipo de compuestos tiene la capacidad de afectar de manera relevante la liberación de acetilcolina, dopamina y otros neurotransmisores por parte de las neuronas.

40 Los compuestos, cuando se emplean en cantidades eficaces son selectivos para ciertos receptores nicotínicos relevantes, pero no causan una activación significativa de los receptores asociados con los efectos secundarios no deseados a concentraciones al menos mayores que aquellas requeridas para la modulación de la actividad neuronal del SNC. La selectividad de los compuestos contra aquellos receptores de tipo ganglionar responsables de los efectos secundarios cardiovasculares se demuestra por la falta de capacidad de aquellos compuestos para activar la función nicotínica del tejido cromafin adrenal a concentraciones mayores que aquellas requeridas para la modulación de la actividad neuronal del SNC.

45 Por lo tanto, la administración de los compuestos proporciona una ventana terapéutica en la cual se proporciona el tratamiento de ciertos trastornos del SNC y se evitan ciertos efectos secundarios. Es decir, una dosis efectiva del compuesto es suficiente para proporcionar los efectos deseados sobre el SNC, pero es insuficiente (es decir, no alcanza un nivel lo suficientemente alto) para proporcionar efectos secundarios no deseados. Las composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de distintos trastornos del SNC, incluidos los trastornos neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos y adicciones. Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para tratar déficits cognitivos (relacionados o no con la edad), trastornos de la atención y demencias (incluidas aquellas debidas a agentes infecciosos o alteraciones metabólicas); para proporcionar neuroprotección; para tratar convulsiones e infartos cerebrales múltiples; para tratar trastornos del estado de ánimo, compulsiones y comportamientos adictivos; para proporcionar analgesia; y para controlar la inflamación (tal como la mediada por citocinas y factor nuclear kappa B) y tratar trastornos inflamatorios. Entre los trastornos, enfermedades y afecciones, para cuyo tratamiento se pueden utilizar las composiciones farmacéuticas de la presente invención se encuentran las siguientes: deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro

cognitivo leve, demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, complejo de demencia asociado al SIDA, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, parkinsonismo incluida la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, depresión, trastornos de angustia, trastornos bipolares, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, estallidos de rabia, síndrome de Tourette, autismo, adicción a alcohol y drogas, adicción al tabaco, obesidad, dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, caquexia, osteoartritis, psoriasis, artritis reumatoide, endotoxemia, sepsis, asma, aterosclerosis y fibrosis pulmonar idiopática.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a las formas salinas mencionadas anteriormente para su uso en terapia. La presente invención además se refiere al uso de dichas formas salinas en la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. También se proporcionan las formas polimórficas para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central que comprende administrar a un mamífero que necesite un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas salinas de la presente invención. Además se proporcionan las formas polimórficas para el tratamiento de trastornos seleccionados a partir del grupo constituido por: deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, complejo de demencia asociado al SIDA, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo. Además también se proporcionan las formas polimórficas para el tratamiento de trastornos seleccionados a partir del grupo constituido por el tratamiento de la demencia de leve a moderada de tipo Alzheimer, trastorno por déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.

V. Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con una realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas salinas de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, asociadas con uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

El modo en el que las composiciones se administran puede variar. Los compuestos se pueden administrar por inhalación (p. ej., en forma de un aerosol tanto por vía nasal como uno que utilice elementos de suministro del tipo expuesto en la patente de los EE. UU. N.º 4.922.901 de Brooks *et al.*), por vía tópica (p. ej., en forma de loción); por vía oral (p. ej., en forma líquida en el seno de un disolvente tal como un líquido acuoso o no acuoso); por vía intravenosa (p. ej., en el seno de una solución salina o de dextrosa); como una infusión o inyección (p. ej., como una suspensión o una emulsión en un líquido o mezcla de líquidos farmacéuticamente aceptables); por vía intratecal; por vía intracerebroventricular; o transdérmica (p. ej., utilizando un parche transdérmico o por inyección en polvo). Aunque es posible administrar las composiciones en forma de un compuesto químico activo, es preferible presentar cada compuesto en forma de una composición farmacéutica para una administración eficaz y eficiente. Los métodos representativos para administrar compuestos de este tipo serán evidentes para el experto en la técnica. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar en forma de un comprimido, cápsula de gelatina dura o como una cápsula de liberación prolongada. La administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente puede ser intermitente, o con una velocidad gradual, continua, constante o controlada, a un animal de sangre caliente (p. ej., un mamífero tal como un ratón, rata, gato, conejo, perro, cerdo, vaca o mono); pero ventajosamente, se prefiere la administración a un ser humano. Además, el momento del día y el número de veces por día en que se administra la composición farmacéutica puede variar. Preferentemente, la administración es aquella que permite que los principios activos de la composición farmacéutica interaccionan con los sitios del receptor que afectan al funcionamiento del SNC en el cuerpo del individuo. Más específicamente, en el tratamiento de un trastorno del SNC, preferentemente, la administración es tal que permite optimizar el efecto sobre aquellos subtipos del receptor relevantes, los cuales tienen un efecto sobre el funcionamiento del SNC, a la vez que minimiza los efectos sobre los subtipos del receptor de tipo muscular.

La dosis apropiada del compuesto es esa cantidad eficaz para prevenir la aparición de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno del cual el paciente está aquejado. Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica" o "dosis eficaz" se refieren a la cantidad suficiente para provocar los efectos terapéuticos o farmacológicos deseados, lo que de esta manera da como resultado un tratamiento o una prevención eficaces del trastorno. Por lo tanto, cuando se trata un trastorno del SNC, una cantidad eficaz de compuesto es una cantidad suficiente para atravesar la barrera hematoencefálica del individuo, para unirse a los sitios del receptor relevantes en el cerebro del individuo y para modular la actividad de los subtipos del receptor nicotínico relevantes (p. ej., modular la secreción de neurotransmisores, lo que de esta manera da como resultado un tratamiento o una prevención eficaces del trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta retrasando el inicio de los síntomas del trastorno. El

tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la reaparición de los síntomas del trastorno.

La dosis eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el estado del paciente, la gravedad de los síntomas del trastorno y la manera en la que se administra la composición farmacéutica. En el caso de los pacientes humanos, la dosis eficaz de los compuestos típicos requiere generalmente administrar el compuesto en una cantidad suficiente para modular los receptores relevantes para provocar la liberación del neurotransmisor (p. ej., dopamina) pero la cantidad debe ser insuficiente para ocasionar efectos sobre los músculos esqueléticos y ganglios en cualquier grado significativo. Obviamente, la dosis eficaz de los compuestos variará de paciente a paciente pero en general incluye cantidades que comienzan donde se producen los efectos sobre el SNC u otros efectos terapéuticos deseados, pero por debajo de la cantidad donde se observan efectos musculares y ganglionares.

Normalmente, la dosis eficaz de los compuestos puede requerir administrar el compuesto en una cantidad de menos de 5 mg/kg de peso del paciente. A menudo, los compuestos se pueden administrar en una cantidad comprendida entre menos de aproximadamente 1 mg/kg de peso del paciente y menos de aproximadamente 100 µg/kg de peso del paciente, y ocasionalmente entre 10 µg/kg y menos de 100 µg/kg de peso del paciente. Las dosis eficaces anteriores representan normalmente la cantidad administrada como una única dosis, o como una o más dosis administradas a lo largo de un periodo de 24 horas.

En el caso de los pacientes humanos, la dosis eficaz de los compuestos puede requerir administrar el compuesto en una cantidad de al menos aproximadamente 1, pero no más de aproximadamente 1000, a menudo no más de aproximadamente 500 mg/24 h/paciente.

Los compuestos también se pueden administrar en composiciones que incorporan otros ingredientes, tales como aquellos tipos de ingredientes que son útiles en la formulación de una composición diagnóstica. Se pueden emplear composiciones útiles como composiciones diagnósticas tal como se expone en las patentes de los EE. UU. N.^{os} 5.853.696 de Elmalch *et al.* y 5.969.144 de London *et al.*

Los compuestos también se pueden formular y/o administrar combinados con otros compuestos terapéuticos, tales como aquellos utilizados en el tratamiento y/o prevención de los trastornos del SNC.

Solicitud provisional de los EE. UU. con N.^{os} de serie 60/746.808 y 60/746.821.

VI: Parte experimental

Ejemplo 1: Análisis de las dos formas polimórficas

Los polimorfos A y B se generaron tal como se describe en el Ejemplo 4.

A. Métodos

Se llevaron a cabo análisis de difracción de rayos X de polvo utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD durante 96 minutos de 1 a 60° 2θ con y sin un patrón interno de referencia. Los ángulos 2θ se corrigieron respecto a los valores de los patrones tras lo cual se realizó el cálculo para obtener los valores d (valores de la distancia). Los valores d pueden variar en un intervalo de ± 2 de la última cifra decimal dada. La preparación de la muestra se llevó a cabo de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, aquellos descritos en Giacobozzo, C. *et al.* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, Nueva York.

El término "estabilidad" tal como se define en la presente incluye la estabilidad química y la estabilidad en estado sólido.

En la expresión "estabilidad química" los autores incluyen que puede ser posible almacenar formas salinas de la invención en una forma aislada, o en forma de una formulación en la cual se proporcionan mezclas con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p. ej., en una forma farmacéutica oral tal como un comprimido, cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de descomposición o degradación química.

En la expresión "estabilidad en estado sólido" los autores incluyen que puede ser posible almacenar las formas salinas de la invención en una forma sólida aislada, o en forma de una formulación sólida en la cual se proporcionan mezclas con portadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (p. ej., en una forma farmacéutica oral, tal como un comprimido, cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de transformación del estado sólido (p. ej., cristalización, recristalización, transición de fase del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

5 Los ejemplos de “condiciones de almacenamiento normales” incluyen temperaturas de entre menos 80 y más 50 °C (preferentemente entre 0 y 40 °C y más preferentemente temperaturas ambiente tales como de 15 a 30 °C), presiones de entre 0.1 y 2 bar (preferentemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre un 5 y un 95% (preferentemente de un 10 a un 60%), y/o exposición a 460 lux de luz visible/UV, durante periodos prolongados (es decir, de seis meses o más). En tales condiciones, se puede observar que las formas salinas de la invención se descomponen/se degradan químicamente, o sufren una transformación del estado sólido, según sea apropiado, en menos de un 15%, más preferentemente menos de un 10% y, especialmente, menos de un 5%. El experto en la técnica apreciará que los límites inferiores y superiores mencionados anteriormente para la temperatura, presión y humedad relativa representan los extremos de las condiciones de almacenamiento normales, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante un almacenamiento normal (p. ej., una temperatura de 50 °C y una presión de 0.1 bar).

B. Resultados

Caracterización del polimorfo A

Se proporcionó una muestra del polimorfo A puro y se evaluó tal cual por XRPD y se muestra en la tabla 1.

15 Caracterización del polimorfo B

Se proporcionó una muestra del polimorfo B puro y se evaluó tal cual por XRPD y se muestra en la tabla 2.

20 Se estudiaron la difractabilidad y la orientación preferida de las dos formas polimórficas para determinar si se podría desarrollar un método para minimizar la orientación preferida sin aumentar el contenido amorfo o alterar la forma polimórfica. Este estudio conlleva intentos de aleatorizar la presentación de la muestra de modo que durante la recogida de los datos las intensidades de los patrones del polvo permanezcan más o menos constantes. Los cristales deben reducirse para mimetizar el tamaño de otras muestras.

Tabla 1. Picos únicos de los rayos X de polvo seleccionados para los polimorfos A.

2θ Corregido	Distancia (Å)	Intensidad rel.
6.4	13.9	md
7.6	11.7	mf
8.2	10.7	d
10.2	8.6	md
14.7	6.0	md
15.2	5.8	f
16.4	5.4	md
17.7	5.00	md
18.1	4.89	md
19.0	4.67	d
19.7	4.51	m
21.9	4.05	md
22.2	4.01	md
22.6	3.93	md
22.8	3.89	md
23.5	3.79	m
23.8	3.73	md
24.2	3.68	md
27.2	3.28	d
28.5	3.13	md
30.6	2.92	m

ES 2 460 919 T3

2θ Corregido	Distancia (Å)	Intensidad rel.
34.9	2.57	md
36.6	2.46	md

Definiciones utilizadas:

Intensidad relativa %*	Definición
100 - 50	mf (muy fuerte)
50-10	f (fuerte)
10-2	m (media)
2-0.7	d (débil)
0.7 >	md (muy débil)

5 Una realización de la invención es el *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, el cual exhibe al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (expresados en grados 2θ):

(1) 7.6, 15.2 y 19.7, o

(2) 6.4, 7.6, 15.2 y 19.7, o

(3) 6.4, 7.6, 15.2, 19.7 y 30.6, o

10 (4) 6.4, 7.6, 8.2, 10.2, 15.2, 19.7 y 30.6.

*Las intensidades relativas se derivan de los difractogramas determinados con rendijas variables.

Tabla 2. Picos únicos de los rayos X de polvo seleccionados para los polimorfos B.

2θ Corregido	Distancia (Å)	Intensidad rel.
7.7	11.4	f
8.0	11.0	mf
9.6	9.2	m
10.5	8.4	md
15.5	5.7	m
16.1	5.5	f
16.9	5.2	m
18.4	4.82	d
19.0	4.66	d
21.1	4.20	md
21.9	4.05	md
22.9	3.87	md
23.5	3.79	md
23.7	3.75	md
27.0	3.30	md

Definiciones utilizadas:

Intensidad relativa %*	Definición
------------------------	------------

Intensidad relativa %*	Definición
100 - 70	mf (muy fuerte)
70 - 40	f (fuerte)
40-10	m (media)
10-5	d (débil)
5 >	md (muy débil)
*Las intensidades relativas se derivan de difractogramas determinados con rendijas variables.	

Una realización de la invención es el *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio, el cual exhibe al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (expresados en grados 2 θ):

- 5
- 1) 8.0, 9.6 y 16.1, o
 - 2) 8.0, 9.6, 16.1 y 16.9, o
 - 3) 8.0, 9.6, 16.1, 16.9 y 18.4, o
 - 4) 8.0, 9.6, 10.5, 16.1, 16.9 y 18.4.

Ejemplo 2: Determinación de la unión a sitios del receptor relevantes

- 10 Se determinó la unión de los compuestos a sitios del receptor relevantes de acuerdo con las técnicas descritas en la patente de los EE. UU. N.º 6.953.855 de Mazurov *et al.* Las constantes de inhibición (valores K_i), presentadas en nM, se calcularon a partir de los valores de CI_{50} utilizados en el método de Cheng *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099 (1973). Las constantes de unión bajas indican que los compuestos de la presente invención exhiben una afinidad de unión buena y elevada a ciertos receptores nicotínicos del SNC.

15 Ejemplo 3: Síntesis de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio

Se preparó el *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio de acuerdo con los procedimientos descritos en la aplicación de los EE. UU. 11/270.018.

Ejemplo 4: Preparación de los polimorfos A y B

Polimorfo A:

- 20 Una muestra de 10 g de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio se disolvió en acetona (81 mL) y 0.94 mL de agua a reflujo. Se enfrió la solución hasta 48 °C y se sembraron en ella 100 mg de dicho compuesto. Se permitió que la pasta densa resultante cristalizara durante 50 min a 48 °C. A continuación esta se enfrió hasta 0 °C durante 3 h y se dejó durante toda la noche a 0 °C.
- 25 Se recogió el material recristalizado por filtración a vacío, se lavó con 40 mL de acetona y se secó en un horno a vacío a 60 °C durante 24 h para obtener el polimorfo A.

Polimorfo B:

- 30 Una muestra de 10 g de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio se disolvió en acetona (81 mL) y 0.94 mL de agua a reflujo. Se enfrió la solución hasta 48 °C y se sembraron en ella 100 mg de dicho compuesto, se generó una pasta densa con 1 mL de acetona y se lavó adicionalmente con 1 mL de acetona. Se permitió que la pasta densa resultante cristalizara durante 50 min a 48 °C. A continuación esta se enfrió hasta 0 °C durante 3 h y se dejó durante toda la noche a 0 °C. Se recogió el material recristalizado por filtración a vacío, se lavó con 40 mL de acetona y se secó en un horno a vacío a 60 °C durante 72 h para obtener el polimorfo B. Esta forma salina también se secó hasta 1 semana en este último paso.

35

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla de polimorfos que comprende:
- 5 a) un polimorfo cristalino de A de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio que exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene unos picos característicos expresados en grados ($2\theta^\circ$) a aproximadamente 7.6, 15.2 y 19.7 y
- b) un polimorfo cristalino de B de *p*-hidroxibenzoato de (2*S*)-(4*E*)-*N*-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amonio que exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene unos picos característicos expresados en grados ($2\theta^\circ$) a aproximadamente 8.0, 9.6 y 16.1.
- 10 2. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción del polimorfo A respecto al polimorfo B está comprendida entre 5:95 y 95:5.
3. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente idéntico al mostrado en la tabla 1

Tabla 1. Picos únicos de los rayos X de polvo seleccionados para los polimorfos A.

2θ Corregido	Distancia (Å)	Intensidad rel.
6.4	13.9	md
7.6	11.7	mf
8.2	10.7	d
10.2	8.6	md
14.7	6.0	md
15.2	5.8	f
16.4	5.4	md
17.7	5.00	md
18.1	4.89	md
19.0	4.67	d
19.7	4.51	m
21.9	4.05	md
22.2	4.01	md
22.6	3.93	md
22.8	3.89	md
23.5	3.79	m
23.8	3.73	md
24.2	3.68	md
27.2	3.28	d
28.5	3.13	md
30.6	2.92	m
34.9	2.57	md
36.6	2.46	md

15

4. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polimorfo B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente idéntico al mostrado en la tabla 2

Tabla 2. Picos únicos de los rayos X de polvo seleccionados para los polimorfos B.

2θ Corregido	Distancia (Å)	Intensidad rel.
7.7	11.4	f
8.0	11.0	mf
9.6	9.2	m
10.5	8.4	md
15.5	5.7	m
16.1	5.5	f
16.9	5.2	m
18.4	4.82	d
19.0	4.66	d
21.1	4.20	md
21.9	4.05	md
22.9	3.87	md
23.5	3.79	md
23.7	3.75	md
27.0	3.30	md

5. La mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en terapia.
- 5 6. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central.
- 10 7. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 6, donde el trastorno se selecciona a partir del grupo constituido por: deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, complejo de demencia asociado al SIDA, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.
8. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 6, donde el trastorno se selecciona a partir del grupo constituido por: demencia de leve a moderada de tipo Alzheimer, trastorno por déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.
- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de polimorfos A y B tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en terapia.
- 20 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central.
- 25 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el trastorno se selecciona a partir del grupo constituido por: deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, complejo de demencia asociado al SIDA, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el trastorno se selecciona a partir del grupo constituido por: demencia de leve a moderada de tipo Alzheimer, trastorno por déficit de atención, deterioro cognitivo leve y deterioro de la memoria asociado con la edad.
- 30 14. El uso de una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la producción de un

medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

- 5 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el trastorno se selecciona a partir del grupo constituido por: deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo leve, demencia presenil (inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, complejo de demencia asociado al SIDA, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.