

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579- -00011-0000

Fecha: 2013-08-12 17:07:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 10.024.579
Asunto : Solicitud de patente para: (2S,3R)-N-(2-((3-
PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-
IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL
NOVEDOSAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS
Solicitante : TARGACEPT, INC.
Fecha de solicitud : 02 de marzo de 2010

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **TARGACEPT, INC.** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **37550** del 24 de junio de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL NOVEDOSAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”** a favor de **TARGACEPT, INC.**

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **37550** del 24 de junio de 2013, con fecha de publicación listado el 2 de julio de 2013, fecha de vencimiento el 2 de agosto de 2013, y fecha del término legal el 12 de agosto de 2013.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL NOVEDOSAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”**.

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 “Las características esenciales de la invención de la reivindicación 1 habían sido derivadas de manera evidente previamente en los documentos D1 (párrafo 34, 6; párrafo 31) y D2 (página 163; páginas 291 a 308), los cuales dan a conocer un compuesto, que comprende:

Una sal de ácido de (2S,3R)-N(2-((8- pridinimetil)-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida, sustancialmente libre de (2S,3S)- N(2-((3-pridinil)metil)- azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida, (2R,3S)-N(2-((3- pridinipmetil)-azabiclo[2.2.2]oct-3- il)benzofuran-2-carboxamida, y (2R,3R)-N(2-((3-pridi nil)metil)- azabicio[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxarnida, (R,R; R,S; S,R; y S,S)-N(2-((3- pridini9metil)-azabiclo[2.2.2]oct-3- il)benzofuran-2-carboxamida”.

3.2.2 “El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto N(2-((3-pridinil)metii)-azabiclo[2.2.2]oct-3- il)benzofuran-2-carboxamida el cual puede presentar los isómeros R,R; R,S; S,R; y S,S (Pág. 34, Párr. 6). Igualmente, la anterioridad indica que este compuesto puede formar diversas sales a partir de los ácidos como el clorhídrico, fosfórico, maleico o toluenosulfónico (Párrafo [0031])”.

3.2.3 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la anterioridad no especifica como isómero preferido el (2S, 3R)”.

- 3.2.4 “El efecto que logra el seleccionar el isómero (2S, 3R)-N(2-((3-pridinil)metip-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida (compuesto A) consiste en una mayor selectividad sobre ligandos 017 NNR según lo afirmado por el solicitante en los ensayos biológicos (Figs. 1 A y 1 B). Sin embargo, la solicitud carece de información que permita evidenciar una ventaja o efecto sorprendente de las sales de dicho isómero”.
- 3.2.5 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo desarrollar sales del compuesto (2S,3R)-N(2-((3-pridinipmetil)-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida conocido en D1 para modificar sus propiedades fisicoquímicas?”.
- 3.2.6 “Sin embargo, el documento D2 enseña la importancia farmacológica y farmacotécnica de la formación de sales a partir de agentes biológicamente activos. Dicha anterioridad enseña que la formación de sales provee a los químicos farmacéuticos y formuladores la oportunidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y mecánicas del compuesto y permite desarrollar formas de dosificación con buena biodisponibilidad, estabilidad, manufacturabilidad y cumplimiento del paciente (Pág. 163. Si bien D2 no discute el efecto de la separación de los isómeros, es ampliamente conocido por la persona versada en la materia la importancia de la separación e identificación de las propiedades de los diversos isómeros de un mismo fármaco para lo cual se han desarrollado tecnologías químicas destinadas a la producción de isómeros puros debido a la importancia de la estereoespecificidad en farmacología”.
- 3.2.7 “En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, con la finalidad de modificar las propiedades químicas y mecánicas del fármaco, desarrollaría las sales del compuesto (2S, 3R)-N(2-13-pridinil)metip-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida conocido en D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia”.
- 3.2.8 “En respuesta al requerimiento efectuado por esta Superintendencia el solicitante argumenta que la homología no puede conducir automáticamente a una conclusión de falta de nivel inventivo, y la patentabilidad para un compuesto químico no depende solamente en su similitud estructural o falta de ella. Agrega el solicitante que no hay ninguna enseñanza o preferencia de por qué una

persona del oficio medianamente versada en la materia ha llegado a cualquier racemato particular mencionado en la descripción de las referencias citadas. No hay ninguna dirección para cualquier opción que llevaría a una persona versada en la materia a cualquier configuración estereoquímica particular que no sea una mezcla racémica. D1 no contiene ninguna enseñanza de preferencia como entre los racematos, como entre los esteroisómeros específicos, o como entre las formas de sal específicas”.

- 3.2.9 “Indica el solicitante que el examinador no establece ninguna falta de inventiva respecto a la elección de una forma de sal de clorhidrato. No hay enseñanza, sugerencia o motivación dentro de D1 respecto al isómero particular. Además, con respecto a las formas de sal específicas. Finalmente, con respecto a la síntesis del monoclóridato de la reivindicación 5, como se observa a partir del ejemplo 5, tal cual como fue presentado, la dificultad para sintetizar una sal de monoclóridato (2S, 3R)-N(2-((3-pridinipmetil)-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida no puede ser ignorada”.
- 3.2.10 “Con relación a los anteriores argumentos, esta Superintendencia encuentra que contrario a lo expuesto por el solicitante el documento D1 sí contiene enseñanzas suficientes que en conjunto con el estado de la técnica indica a la persona versada en la materia la importancia de la separación y selección del isómero con mejores propiedades a partir de una mezcla racémica. Como se indicó en el análisis de nivel inventivo, el documento D1 divulga el compuesto N(2-((3- pridinibmetil)-azabiclo[2.2.2]oct-3-ipbenzofuran-2-carboxamida el cual puede presentar los isómeros R,R; R,S; S,R; y S,S (Pág. 34, Párr. 6). Del mismo modo la anterioridad indica que este compuesto puede formar diversas sales a partir de los ácidos como el clorhídrico, fosfórico, maleico o toluenosulfónico (Párrafo [0031]). Igualmente, el documento D2 indica la importancia farmacéutica de la formación de sales debido al efecto que estas tienen en las propiedades farmacotécnicas del agente activo lo que puede incidir en su biodisponibilidad, estabilidad, manufacturabilidad y en el cumplimiento del paciente (Pág. 162). Por otra parte, se reitera al solicitante que la presente reclamación carece de información que permita evidenciar un efecto técnico ventajoso o sorprendente de las sales reclamadas, los estudios de actividad biológica y especificidad presentados se refieren al compuesto A que es la forma base del compuesto (2S,3R)- N(2-((3-pridinipmetil)-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida. Por lo tanto, las sales reclamadas en la reivindicación 1, al igual que las sales

clorhidrato y monoclóridato de las actuales reivindicaciones 4 y 5 carecen de altura inventiva, ya que se derivan de manera evidente del estado de la técnica y no poseen ningún efecto técnico sorprendente probado”.

- 3.2.11 “Por otra parte, si bien D1 no divulga de manera específica la importancia de la purificación del isómero con mejores propiedades farmacológicas, hace parte del conocimiento común de la persona versada en la materia que se han desarrollado tecnologías químicas destinadas a la producción de isómeros puros debido a la importancia de la estereoespecificidad en farmacología. Existen cuatro razones médicas principales para que se requiera el aislamiento de isómeros: 1) uno de los isómeros causa efectos adversos; 2) uno de los isómeros tiene un efecto antagonista al otro isómero activo; 3) solo uno de los isómeros exhibe el efecto deseado, por lo que es requerido el desarrollo de este único isómero para ser administrado a los pacientes y; 4) Uno de los isómeros tiene más propiedades ventajosas, farmacocinéticas o farmacodinámicas o ambas, que el otro'. En consecuencia, para la persona versada en la materia es evidente que el aislamiento de los isómeros de una mezcla racémica permite la identificación y administración del fármaco con las propiedades más ventajosas”.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **37550** del 24 de junio de 2013.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para “**(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL NOVEDOSAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS**” a favor de **TARGACEPT, INC.**

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la

materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

En primer lugar, amablemente indicamos que al llevar a cabo la lectura de los documentos D1 y D2 no hay absolutamente ninguna manera de llegar a la invención actualmente reivindicada.

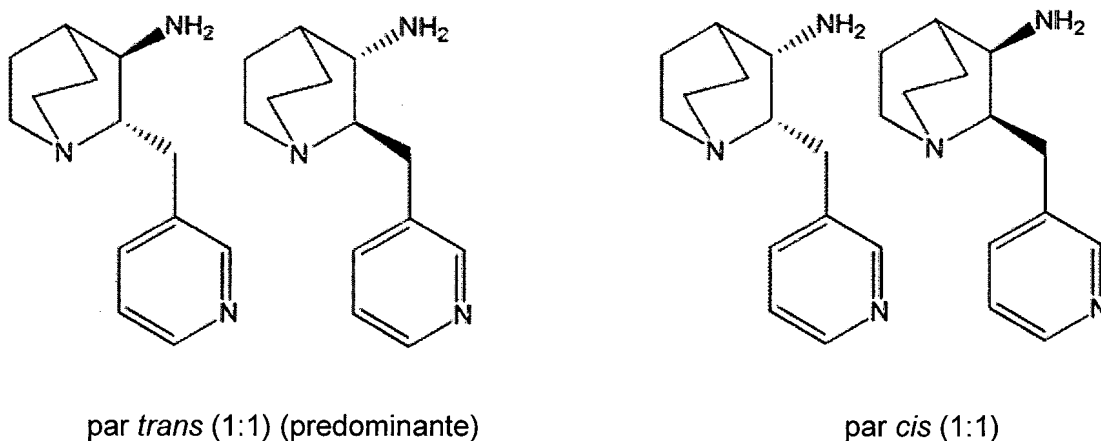
Aunque es cierto que en el presente caso el documento D1 da a conocer un gran número de racematos y composiciones que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, vale la pena resaltar que D1 no proporciona ninguna sugerencia o motivación para modificar los racematos que se dan a conocer en el mismo para obtener el isómero individual actualmente reivindicado, especialmente en cualquier forma de sal particular.

Por el contrario, D1 da a conocer el compuesto racémico N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida como un miembro de un género, sin ninguna enseñanza preferencial.

El ácido N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida es un ligando de alta afinidad por el subtipo $\alpha 7$ del receptor nicotínico neuronal (NNR). El compuesto racémico N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida contiene dos átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Por lo tanto, el compuesto racémico N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida se produce en cuatro formas estereoisoméricas, es decir,

(S,S), (S,R), (R,R) , y (R,S). La forma (S,R), es decir, (2S,3R), es el compuesto actualmente reivindicado.

Como se discute en la presente memoria descriptiva, la descripción US'855 proporciona un procedimiento sintético para formar una mezcla racémica. Por lo tanto, cada uno de los racematos de la especificación '855 existe como una mezcla de cuatro (4) estereoisómeros debido a la presencia de dos centros quirales. La relación estereoquímica entre los cuatro (4) isómeros son tales que dos tienen la configuración *cis* relativa y dos tienen la configuración *trans* relativa. Para fines ilustrativos, la solicitante proporciona el siguiente esquema de la amina racémica intermedia como la sintetizada por la ruta indicada en la descripción '855 en la col. 36, línea 58 - col. 38, línea 2:



El par de isómeros *trans* predomina sobre el par *cis*, con la síntesis resultante en una mezcla que contiene todos los cuatro estereoisómeros.

Anteriormente, se creía que las formas estereoisómeras predominantes producidas en la síntesis reportada, **que incluye D1**, se caracterizan por la configuración relativa *cis* en las posiciones 2 y 3 del anillo de octano 1-azabicyclo [2.2.2] (quinuclidina). En otras palabras, hubo un entendimiento de que el diastereoisómero *cis* (la forma (2R,3R) y el par (2S,3S) de enantiómeros) fueron las formas predominantes que dieron como resultado cuando se prepararon por los métodos reportados. Esta determinación, de la síntesis predominantemente *cis*, se basa en: (i) la comparación del acoplamiento de ¹H constante de la posición 2 y 3 del núcleo de hidrógeno del anillo de quinuclidina y del diastereomérico aislado (*cis* y *trans*) intermedio a las constantes de acoplamiento reportado en la literatura, y en (ii) el resultado estereoquímico esperado de la química sintética que se utiliza para producir la mezcla de compuestos, por analogía a la

literatura, con referencia a Warawa et al, *J. Med... Chem.* **18 (6)**: 587-593 (1975) y Viti et al, *Letrahedron Lett.* **35 (32)**: 5939-5942 (1994), ambos de los cuales se incorporan por referencia. Por lo tanto, había una expectativa de que se formó la configuración *cis*. Como tal, la prueba biológica con el racemato producido resulta en que fue presumiblemente atribuible a la configuración *cis* predominante.

Ahora se ha descubierto, a través del análisis de difracción de rayos x de formas de sales cristalinas y análogos, que el diastereoisómero predominante producido en la síntesis original era, de hecho, el diastereómero *trans*.

Además, se ha descubierto que los dos enantiómeros con la estereoquímica relativa *trans*, es decir, la forma (2S,3R) y el par (2R,3S), difieren sustancialmente entre sí en su capacidad para interactuar con el NNR subtipo $\alpha 7$. La configuración (2S,3R) tiene una mayor actividad, es decir, el compuesto reivindicado tiene propiedades farmacológicas que la distinguen de: i) cada uno de los otros tres estereoisómeros, tomados individualmente, ii) la mezcla de todos los cuatro estereoisómeros, es decir, el racemato, y iii) otros ligandos NNR $\alpha 7$ reportados en la literatura. El compuesto (2S, 3R)-N(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida (Compuesto A) es una altamente selectivo, agonista completo en el receptor NNR $\alpha 7$ con un valor de EC_{50} notablemente baja (para la activación) y una buena separación entre la IC_{50} y EC_{50} (para la inhibición residual), proporcionando agonismo funcional en un amplio intervalo de concentraciones terapéuticamente útiles.

Como se ha demostrado por el uso repetido de un paréntesis que contiene todos los cuatro isómeros, D1 da a conocer mezclas racémicas. D1 también contiene ejemplos de carbamatos racémicos, carboxamidas, ureas, y cinamamidas. Entre estos diversos andamios, D1 no proporciona ninguna orientación en cuanto a cualquier configuración estereoquímica particular, que no sea una mezcla racémica. D1, ciertamente, da a conocer un gran número de racematos y composiciones que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central. Sin embargo, D1 no proporciona ninguna sugerencia o motivación para modificar los racematos que se dan a conocer en el mismo para obtener un solo isómero. Más bien, la descripción de D1 es neutral con respecto a la quiralidad.

Además de la neutralidad con respecto a la configuración estereoespecífica, D1 es neutral en otro aspecto: la opción de llevar a cabo el andamio carboxamida en los carbamatos, ureas y cinamamidas. De esta manera, no hay enseñanza o sugerencia

dentro de D1 de alcanzar los compuestos de carboxamida sobre los otros dentro del género. Cada una de las clases de compuestos en D1 es completamente compatible, pero como entre las diversas clases de compuestos, no existe una preferencia u otra parcialidad revelado por las carboxamidas. La enseñanza de D1 es neutral y no guía a una persona del oficio normalmente versada en la materia hacia cualquier andamio particular, abarcado por la fórmula Markush descrita en la misma. Aunque D1 permite adecuadamente y describe el alcance completo de la Markush revelada, D1 no proporciona ninguna guía para la persona versada en la materia a cualquier relación estructura-actividad.

D1 es neutral. Esto quiere decir que el documento D1 no contiene ninguna enseñanza de preferencia como entre los andamios del compuesto racémico o, incluso en la elección de las carboxamidas, como entre estereoisómeros específicos. Al leer el documento D1 en el sentido que pueda tener cualquier orientación preferencial, sería un uso inadecuado de la retrospectiva sobre la base de la presente memoria. Para llegar a la invención reivindicada, hay que hacer varias opciones de modificación de D1. Por lo tanto, la descripción de D1 no proporciona una guía para tal modificación. Adicionalmente, la referencia D2 no repara estos defectos.

No hay ninguna enseñanza específica que se encuentre dentro de D2. Más bien, al leer la referencia en contexto, proporciona el efecto contrario. Cuando se lee D2 en su conjunto, hace hincapié en la naturaleza impredecible de la química medicinal. Junto con la neutralidad y la falta de sentido de la referencia primaria, D2 soporta una inferencia, que una gran cantidad de experimentación y en efecto se necesitaría suerte para comprender y apreciar las diferencias entre las formas de sal. No hay nada en D2 que permita a un experto en la técnica conducir a cualquier dirección dentro de la Markush descrita por D1 - dentro de la Markush o más aún, de entre la amplia variedad de formas de sal.

Más bien, sólo con el uso de la retrospectiva inadecuada el Examinador podría argumentar que las presentes reivindicaciones son evidentes.

Como se ha señalado, D1 no contiene enseñanzas de preferencia - como entre racematos, como entre estereoisómeros específicos, o como entre formas de sales específicas. Para leer el documento D1 y que este tenga cualquier orientación preferencial sería un uso inadecuado de la retrospectiva sobre la base de la presente memoria.

Como se señaló anteriormente, no hay ninguna enseñanza, sugerencia, o motivación dentro de D1 con respecto al isómero particular. Además, con respecto a formas de sal específicas, la especificación D1 no proporciona ninguna orientación o dirección en cuanto a formas de sal preferidas, y mucho menos el hidrocloreto o, aún más, el monohidrocloreto.

Como se señaló en la presente memoria descriptiva, el desarrollo comercial de un candidato a fármaco implica consideraciones, entre las que se incluye la posibilidad de una forma óptima de sal. La estabilidad química, estabilidad en estado sólido, y la "vida útil" son algunos de los factores que se consideran. Además, el rendimiento sintético y pureza de producto son otras consideraciones. En este sentido, no hay ninguna expectativa de éxito con respecto a cualquier forma de sal particular del isómero de la presente invención, y mucho menos el clorhidrato o monohidrocloreto.

El diagnóstico de sal para la base libre de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida reveló que, mientras que muchas sales de ácidos farmacéuticamente aceptables podrían ser formadas, sólo unas pocas de estas sales tenían propiedades aceptables para la fabricación comercial. Por lo tanto, la capacidad de predecir las características ejemplificadas por una sal comercialmente viable, no existe. Los ácidos que proporcionan sales que eran cristalinas, es decir, las sales que demuestran cierto grado de cristalinidad, dependen del método por el cual se preparan, incluyendo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido galactárico (múico), el ácido D-mandélico, ácido D-tartárico, ácido metanosulfónico, R- y ácidos S-10-canforsulfónico, ácido maleico, ácido cetoglutarico y ácido hipúrico. De estas sales, el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido maleico y sales de ácido p-toluenosulfónico, cada uno presenta las propiedades deseables adicionales, incluyendo altos puntos de fusión, buena solubilidad en agua, y baja higroscopicidad. Estas características en estas sales fueron inesperadas lo cual es un indicio del nivel inventivo de la presente invención.

Respetuosamente señalamos que con respecto a D1, parece que el Examinador se ha basado en la formación de una sal hidrocloreto a partir de otro de los racematos ejemplificados en la descripción de D1. Esta ejemplificación no crea ninguna expectativa de éxito para el potencial de una sal clorhidrato en forma de un candidato a fármaco comercial para el único isómero actualmente reivindicado. En este caso, la identificación de una forma de sal no higroscópica resultó bastante difícil. Como se detalla en el pliego

reivindicatorio tal como fue presentado, sólo las sales específicas parecen proporcionar las características físicas deseadas para el progreso comercial. Además de la baja higroscopicidad, también se desea un alto punto de fusión y buena solubilidad en agua. Como se ha señalado en el mismo, por las varias formas de sal que demuestran características inaceptables, la capacidad para predecir las características ejemplificadas por una sal comercialmente viable no existe.

Además, con respecto a la síntesis de la sal de monohidrocloruro, como se observa a partir del Ejemplo 5, tal como fue presentado, la capacidad de sintetizar una sal monohidrocloruro de ácido (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2] oct-3-il) benzofuran-2-carboxamida no debe ser ignorada. Como se ha señalado, la síntesis de un monoclóhidrato resultó relativamente difícil debido a múltiples sitios básicos. Además, no hay capacidad para predecir cualquier beneficio, y para el caso el beneficio demostrado, del monoclóhidrato, sobre la base libre, o una sal de otra estequiometría.

En consecuencia de lo anterior, la presente invención es inventiva en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

5.2 Concesión de Solicitudes equivalentes

5.2.1 Concesión de una solicitud foránea:

Aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta. Por lo tanto, informamos a su Despacho que la presente invención ha sido otorgada por la Oficina de Patentes de Australia, Rusia, Ucrania, Perú, Malasia, Nueva Zelanda, Singapur, Sudáfrica, Europa y Estados Unidos de América.

De modo que, vale la pena resaltar que la materia de invención correspondiente a la invención denegada por la Superintendencia de Industria y Comercio ha recibido el privilegio de patente en 10 Oficinas de Patentes del mundo.

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

a) copia de la solicitud extranjera;

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

(...)

*La oficina nacional competente podrá **reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención**” (Negrilla fuera del texto).*

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante respetuosamente solicita que se revoque la resolución impugnada y en su lugar se otorgue la patente solicitada para todas las reivindicaciones constitutivas del último pliego reivindicatorio.

Conclusión

El documento D1, el documento D2, o su combinación no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la variante de una proteína de neuriturina humana de la presente solicitud.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **37550** del 24 de junio de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, FORMAS DE SAL NOVEDOSAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS”** a favor de **TARGACEPT, INC.**

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

TARGACEPT, INC.

200 East First Street, Suite 300,
Winston-Salem,
North Carolina 27101-4165,
Estado Unidos de América

VIII. ANEXOS

- Copia de la Patente Concedida en Europa.
- Copia de la patente parental concedida en Estados Unidos de América
- Copia de la patente divisional concedida en Estados Unidos de América

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-15769-0841-003-0
SGD\SGD\ID-248956\WPC15769
No. M-2013-248956\SGD



(11)

EP 2 182 949 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
02.01.2013 Bulletin 2013/01

(21) Application number: 08782584.0

(22) Date of filing: 01.08.2008

(51) Int Cl.:
C07D 453/02 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(86) International application number:
PCT/US2008/071872

(87) International publication number:
WO 2009/018505 (05.02.2009 Gazette 2009/06)

(54) (2S,3R)-N-(2-((3-PYRIDINYL)METHYL)-1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT-3-YL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDE, NOVEL SALT FORMS, AND METHODS OF USE THEREOF
(2S,3R)-N-(2-((3-PYRIDINYL)METHYL)-1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT-3-YL)BENZOFURAN-2-CARBONSÄUREAMID, NEUE SALZFORMEN UND ANWENDUNGSVERFAHREN DAFÜR
(2S,3R)-N-(2-((3-PYRIDINYL)MÉTHYL)-1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT-3-YL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDE, NOUVELLES FORMES DE SELS ET PROCÉDÉS D'UTILISATION DE CEUX-CI

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
AL BA MK RS

(30) Priority: 02.08.2007 US 953610 P
02.08.2007 US 953613 P
02.08.2007 US 953614 P
12.09.2007 US 971654 P

(43) Date of publication of application:
12.05.2010 Bulletin 2010/19

(60) Divisional application:
11194142.3 / 2 431 037
11194161.3 / 2 465 501

(73) Proprietor: Targacept Inc.
Winston-Salem, NC 27101 (US)

(72) Inventors:
• BENCHERIF, Merouane
Winston-Salem, North Carolina 27106 (US)
• BENSON, Lisa
Kernersville, North Carolina 27284 (US)

- DULL, Gary Maurice
Lewisville, North Carolina 27023 (US)
- FEDOROV, Nikolai
Winston-salem, North Carolina 27106 (US)
- GATTO, Gregory J.
Winston-salem, North Carolina 27103 (US)
- GENUS, John
Winston-salem, North Carolina 27127 (US)
- JORDAN, Kristen G.
Clemmons, North Carolina 27012 (US)
- MATHEW, Jacob
Winston-salem, North Carolina 27101 (US)
- MAZUROV, Anatoly A.
Greensboro, North Carolina 27410 (US)
- MIAO, Lan
Advance, North Carolina 27006 (US)
- MUNOZ, Julio A.
Walnut Cove, North Carolina 27052 (US)
- PFEIFFER, Inigo
Kernersville, North Carolina 27284 (US)
- PFEIFFER, Sonda
Kernersville, North Carolina 27284 (US)
- PHILLIPS, Teresa Y.
Greensboro, North Carolina 27406 (US)

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

(74) Representative: Crowhurst, Charlotte Waveney Potter Clarkson LLP The Belgrave Centre Talbot Street Nottingham NG1 5GG (GB)	<u>Remarks:</u> The file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification
(56) References cited: WO-A-2004/076449 US-B2- 6 953 855	

of schizophrenia. Thus, (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide would be expected to provide an additional benefit against the positive, as well as the cognitive, symptoms associated with schizophrenia.

[0182] The specific pharmacological responses observed may vary according to and depending on the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with practice of the present invention.

Claims

1. A (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof.
2. (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof.
3. Use of a compound as claimed in claim 1 or 2 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization.
4. The use of a (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain or neovascularization in a human patient, wherein the dose of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof is from 1 to 500 mg/24hr/patient.
5. A compound as claimed in claim 1 or 2 for use in the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain, or neovascularization.
6. A (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof for use in the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain or neovascularization in a human patient, wherein the dose of a (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof is from 1 to 500 mg/24hr/patient.
7. A use according to claim 4 or a compound for use according to claim 6, wherein the dose is from 1 to 300 mg/24hr/human patient.
8. The use of a (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain or neovascularization wherein the dose of a (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof is between 10 µg/kg and less than 100 µg/kg of patient weight.
9. A (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof for use in the treatment or prevention of a central nervous system disorder, inflammation, pain or neovascularization wherein the dose of a (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride or a hydrate or solvate thereof or (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide mono-hydrochloride or a hydrate or solvate thereof is between 10 µg/kg and less than 100 µg/kg of patient weight.

10. The use of claim 3, 4, 7 or 8 or a compound for use according to claim 5, 6, 7 or 9, wherein the central nervous system disorder is **characterized by** an alteration in normal neurotransmitter release.
- 5 11. The use of claim 3, 4, 7, 8 or 10 or a compound for use according to claim 5, 6, 7, 9 or 10, wherein the central nervous system disorder is selected from mild cognitive impairment, age-associated memory impairment, pre-senile dementia, early onset Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, Alzheimer's disease, Lewy Body dementia, micro-infarct dementia, AIDS-related dementia, HIV-dementia, multiple cerebral infarcts, Parkinsonism, Parkinson's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, mania, attention deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, depression, 10 dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.
12. The use of any one of claims 3, 4, 7, 8, 10 and 11 or a compound for use according to any one of claims 5, 6, 7, 9, 10 and 11, wherein the central nervous system disorder is selected from Alzheimer's disease, mania, attention 15 deficit disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, dyslexia, schizophrenia, cognitive dysfunction in schizophrenia, depression, obsessive-compulsive disorders, or Tourette's syndrome.
13. A pharmaceutical composition comprising a compound of claims 1 or 2, or a compound for use according to any one of claims 5, 6, 7, 9, 10, 11 and 12 and one or more pharmaceutically acceptable carriers. 20

Patentansprüche

- 25 1. Ein (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbon-säureamidhydrochlorid oder ein Hydrat oder Solvat davon.
2. (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäure-amidmonohydrochlorid oder ein Hydrat oder Solvat davon.
- 30 3. Verwendung einer Verbindung wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention einer Störung des zentralen Nervensystems, von Entzündung, Schmerz oder Neovaskularisierung.
- 35 4. Die Verwendung eines (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäureamidhydrochlorids oder eines Hydrats oder Solvats davon oder von (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäure-amidmonohydrochlorid oder eines Hydrats oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Prävention einer Störung des zentralen Nervensystems, von Entzündung, Schmerz oder Neovaskularisierung bei einem humanen Patienten, wobei die Dosis von (2S,3R) 40 N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbon-säureamidhydrochlorid oder eines Hydrats oder Solvats davon oder von (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäureamidmonohydrochlorid oder eines Hydrats oder Solvats davon von 1 bis 500 mg/24 h/Patient beträgt.
- 45 5. Eine Verbindung wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention einer Störung des zentralen Nervensystems, von Entzündung, Schmerz oder Neovaskularisierung.
- 50 6. Ein (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbon-säureamidhydrochlorid oder ein Hydrat oder Solvat davon oder (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäureamidmonohydrochlorid oder ein Hydrat oder Solvat davon zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention einer Störung des zentralen Nervensystems, von Entzündung, Schmerz oder Neovaskularisierung bei einem humanen Patienten, wobei die Dosis eines (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäureamidhydrochlorids oder eines Hydrats oder Solvats davon oder von (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäureamidmonohydrochlorid oder eines Hydrats oder Solvats davon von 1 bis 500 mg/24 h/Patient beträgt.
- 55 7. Eine Verwendung nach Anspruch 4 oder eine Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Dosis von 1 bis 300 mg/24 h/humaner Patient beträgt.
8. Die Verwendung eines (2S,3R)N-(2-((3-Pyridinyl)methyl-1-azabicyklo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carbonsäurea-



US008119659B2

20

(12) **United States Patent**
Dull et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,119,659 B2**
(45) **Date of Patent:** **Feb. 21, 2012**

(54) **(2S,3R)-N-(2-((3-PYRIDINYL)METHYL)-1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT-3-YL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDE, NOVEL SALT FORMS, AND METHODS OF USE THEREOF**

(75) Inventors: **Gary Maurice Dull**, Lewisville, NC (US); **John Genus**, Winston-Salem, NC (US); **Jacob Mathew**, Winston-Salem, NC (US)

(73) Assignee: **Targacept, Inc.**, Winston-Salem, NC (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **13/116,163**

(22) Filed: **May 26, 2011**

(65) **Prior Publication Data**

US 2011/0263859 A1 Oct. 27, 2011

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 12/184,312, filed on Aug. 1, 2008, now Pat. No. 7,981,906.

(60) Provisional application No. 60/971,654, filed on Sep. 12, 2007, provisional application No. 60/953,610, filed on Aug. 2, 2007, provisional application No. 60/953,613, filed on Aug. 2, 2007, provisional application No. 60/953,614, filed on Aug. 2, 2007.

(51) **Int. Cl.**

A61K 31/439 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/305; 546/133; 540/1; 540/582; 540/593; 514/304**

(58) **Field of Classification Search** **514/304, 514/305; 546/133; 540/1, 582, 593**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,203,990 A 5/1980 Yen
4,922,901 A 5/1990 Brooks et al.
4,970,315 A 11/1990 Schmidhalter
5,212,188 A 5/1993 Caldwell et al.
5,217,975 A 6/1993 Wadsworth et al.
5,219,849 A 6/1993 Lotti et al.
5,276,043 A 1/1994 Lippiello et al.
5,346,906 A 9/1994 Baker et al.
5,510,355 A 4/1996 Bencherif et al.
5,583,140 A 12/1996 Bencherif et al.
5,597,919 A 1/1997 Dull et al.
5,604,231 A 2/1997 Smith et al.
5,616,707 A 4/1997 Crooks et al.
5,616,716 A 4/1997 Dull et al.
5,663,356 A 9/1997 Ruecroft et al.
5,712,270 A 1/1998 Sabb
5,811,442 A 9/1998 Bencherif et al.
5,824,692 A 10/1998 Lippiello et al.

5,852,041 A 12/1998 Cosford et al.
5,853,696 A 12/1998 Elmaleh et al.
5,859,004 A 1/1999 Olesen
5,861,423 A 1/1999 Caldwell et al.
5,952,339 A 9/1999 Bencherif et al.
5,969,144 A 10/1999 London et al.
6,432,975 B1 8/2002 Schmitt et al.
6,734,215 B2 5/2004 Shytle et al.
6,953,855 B2 10/2005 Mazurov et al.
7,115,629 B2 10/2006 Gallemi et al.
7,425,561 B2 9/2008 Mazurov et al.
2005/0255040 A1 11/2005 Mazurov et al.
2008/0138287 A1 6/2008 Mazurov et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

IN 173570 6/1994
WO WO 91/12254 A1 8/1991
WO WO 94/08992 A1 4/1994
WO WO 95/03306 A1 2/1995
WO WO 96/12711 A1 5/1996
WO WO 96/31475 A2 10/1996
WO WO 96/40682 A1 12/1996
WO WO 97/01556 A1 1/1997
WO WO 97/11072 A1 3/1997
WO WO 97/30998 A1 8/1997
WO WO 98/25619 A1 6/1998
WO WO 98/54181 A1 12/1998
WO WO 99/03859 A1 1/1999
WO WO 99/51602 A1 10/1999
WO WO 99/62505 A2 12/1999
WO WO 00/34276 A1 6/2000
WO WO 01/36417 A1 5/2001
WO WO 01/85727 A1 11/2001
WO WO 02/15662 A2 2/2002
WO WO 02/16356 A2 2/2002
WO WO 02/16357 A2 2/2002
WO WO 02/16358 A2 2/2002
WO WO 02/17358 A2 2/2002
WO WO 02/051841 A1 7/2002
WO WO 2004/076449 A 9/2004

OTHER PUBLICATIONS

Americ, S., et al., "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 5(1): 79-100 (1996).

Americ, S., et al., "Preclinical Pharmacology of ABT-418: A Prototypical Cholinergic Channel Activator for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease," *CNS Drug Rev.*, 1(1): 1-26 (1995).

(Continued)

Primary Examiner — Jeffrey S. Lundgren

Assistant Examiner — Ibrahim D Bori

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Amy H. Fix

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, novel salt forms thereof, methods for its preparation, novel intermediates, and methods for treating a wide variety of conditions and disorders, including those associated with dysfunction of the central and autonomic nervous systems.

4 Claims, 19 Drawing Sheets

electrophysiological techniques with rat $\alpha 7$ NNRs stably expressed in GH4C1 (mammalian) cells. In these experiments, Compound A produced a remarkably different functional profile in comparison to the other individual isomers and to the racemic mixture of all four isomers. As can be seen in FIGS. 1A and 1B, Compound A is much more potent and efficacious at eliciting functional response (E_{max} =93% relative to acetylcholine (ACh); EC_{50} =14 nM) than any of the other isomers or the mixture of four isomers. Indeed, Compound A (the 2S,3R isomer) is the only isomer of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide that is able to provide potent agonism throughout the concentration range of 1-50 nM, with 10 nM being associated with in vivo activity as herein described, as shown in FIG. 1B.

The functional activity of Compound A was also electrophysiologically evaluated in *Xenopus oocytes* transiently expressing human $\alpha 7$ NNRs. In this system, Compound A has an EC_{50} value of 33 nM and an E_{max} of 100% of ACh response. There were decreases in subsequent control responses to ACh following the application of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide at concentrations greater than 100 nM (IC_{50} =200 nM). In contrast to previously described $\alpha 7$ full agonists (see Astles et al., *Current Drug Targets CNS Neurological Disorders* 1(4): 337-348 (2002), incorporated by reference with regard to such reporting), the separation between EC_{50} and IC_{50} values for (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide indicates that concentrations which produce the half-maximal functional response of $\alpha 7$ lead to minimal, rather than full, residual inhibition. There was no detectable activation when (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide was applied to oocytes expressing the human $\alpha 4\beta 2$ sub-type and no significant decreases in subsequent control responses to ACh, indicating that (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide is neither an agonist nor antagonist at $\alpha 4\beta 2$.

The compounds exhibited little or no agonist activity in functional models bearing muscle-type receptors ($\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ subtype in human TE671/RD clonal cells), or ganglion-type receptors ($\alpha 3\beta 4$ subtype in the Shooter subclone of rat pheochromocytoma PC12 cells and in human SHSY-5Y clonal cells), generating $\leq 10\%$ (human muscle), $\leq 20\%$ (rat ganglion) and $\leq 10\%$ (human ganglion) of nicotine's response at these subtypes. These data indicate selectivity for CNS subtypes over PNS subtypes.

Due to the close sequence and structural homology between $\alpha 7$ and 5-hydroxytryptamine (5HT₃) receptors, and cross-reactivity to these 2 receptors observed with other nicotinic ligands, the affinity of Compound A to 5HT₃ receptors was investigated. Compound A (10 μ M) displayed 59% inhibition of radioligand binding at the mouse 5HT₃ receptor and 25% inhibition at the human receptor. Investigation of functional activation at the human 5HT₃ receptor suggests minimal to no activation (i.e., a maximal response of 15% activation was obtained at 100 μ M).

Muscarinic receptors are another area of concern due to interactions that have been observed with other nicotinic ligands. Compound A displayed minimal to no interaction when examined in competitive binding inhibition assays for M1, M2, nonselective central and nonselective peripheral muscarinic receptors.

The data show that Compound A is selective for $\alpha 7$ NNR ligands. Compound A does not bind well at those subtypes of the nicotinic receptor that are characteristic of the peripheral

nervous system or at muscarinic or 5HT₃ serotonergic receptors. Thus, Compound A possesses therapeutic potential in treating central nervous system disorders without producing side effects associated with interaction with the peripheral nervous system.

Summary of In Vivo Biological Activity

Compound A, (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, displays significant efficacy in two behavioral models of cognition. Compound A demonstrated potent activity in the object recognition paradigm in rats, following both i.p. (intraperitoneal, FIG. 3) and p.o. (oral, FIG. 4) administration, and also demonstrated activity across a wide dose range following oral administration (FIG. 4). Administered intraperitoneally at the same low doses (0.3 and 1 mg/kg) Compound A tends to reverse MK-801 induced deficits in the OR task (FIG. 5), and administered orally at 0.3 mg/kg Compound A's cognitive effects last for at least 18 hours (FIG. 6). In the radial arm maze (RAM) (FIG. 7) paradigm examining working memory, Compound A significantly increased the number of correct choices prior to error. These results show potential for (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide in treating cognitive deficits and dysfunctions associated with schizophrenia, including those of working memory.

For a compound to be useful for treating the cognitive dysfunction in schizophrenia, it must not diminish the effects of classical or atypical antipsychotics against the positive symptoms of schizophrenia. Thus, it is compelling that, in addition to its cognitive enhancing properties, Compound A also displays effectiveness in reversing apomorphine-induced locomotor activity (APO LOCO) (FIG. 8) and prepulse inhibition (PPI) (FIG. 9) models of positive symptoms of schizophrenia. Thus, (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide would be expected to provide an additional benefit against the positive, as well as the cognitive, symptoms associated with schizophrenia.

The specific pharmacological responses observed may vary according to and depending on the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with practice of the present invention.

Although specific embodiments of the present invention are herein illustrated and described in detail, the invention is not limited thereto. The above detailed descriptions are provided as exemplary of the present invention and should not be construed as constituting any limitation of the invention. Modifications will be obvious to those skilled in the art, and all modifications that do not depart from the spirit of the invention are intended to be included with the scope of the appended claims.

The invention claimed is:

1. A method of manufacturing stereoisomerically enriched (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof comprising sequential dynamic resolution and stereoselective reductive amination of 2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-one.
2. A method of manufacturing stereoisomerically enriched (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically

22

43

acceptable salt thereof comprising a reaction using stereoisomerically enriched (2S,3R)-2-((3-pyridinyl)methyl)-3-amino-1-azabicyclo [2.2.2]octane.

3. Stereoisomerically enriched (2S,3R)-2-((3-pyridinyl)methyl)-3-amino-1-azabicyclo[2.2.2]octane.

44

4. Stereoisomerically enriched (2S)-2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one di-p-toluoyl-D-tartrate.

* * * * *



US007981906B2

23

(12) **United States Patent**
Dull et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,981,906 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jul. 19, 2011**

(54) **(2S,3R)-N-(2-((3-PYRIDINYL)METHYL)-1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT-3-YL-BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDE, NOVEL SALT FORMS, AND METHODS OF USE THEREOF**

6,734,215 B2 5/2004 Shytle et al.
6,953,855 B2 10/2005 Mazurov et al.
7,115,629 B2 10/2006 Gallemi et al.
7,425,561 B2 9/2008 Mazurov et al.
2005/0255040 A1 11/2005 Mazurov et al.
2008/0138287 A1 6/2008 Mazurov et al.

(75) **Inventors:** **Gary Maurice Dull**, Lewisville, NC (US); **Anatoly A. Mazurov**, Greensboro, NC (US); **Teresa Y. Phillips**, Greensboro, NC (US)

(73) **Assignee:** **Targacept, Inc.**, Winston-Salem, NC (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 180 days.

(21) **Appl. No.:** **12/184,312**

(22) **Filed:** **Aug. 1, 2008**

(65) **Prior Publication Data**

US 2009/0048290 A1 Feb. 19, 2009

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/971,654, filed on Sep. 12, 2007, provisional application No. 60/953,610, filed on Aug. 2, 2007, provisional application No. 60/953,613, filed on Aug. 2, 2007, provisional application No. 60/953,614, filed on Aug. 2, 2007.

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/439 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/305; 546/133**

(58) **Field of Classification Search** None
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,203,990 A 5/1980 Yen et al.
4,922,901 A 5/1990 Brooks et al.
4,970,315 A 11/1990 Schmidhalter
5,212,188 A 5/1993 Caldwell et al.
5,217,975 A 6/1993 Wadsworth et al.
5,219,849 A 6/1993 Lotti et al.
5,276,043 A 1/1994 Lippiello et al.
5,346,906 A 9/1994 Baker et al.
5,510,355 A 4/1996 Bencherif et al.
5,583,140 A 12/1996 Bencherif et al.
5,597,919 A 1/1997 Dull et al.
5,604,231 A 2/1997 Smith et al.
5,616,707 A 4/1997 Crooks et al.
5,616,716 A 4/1997 Dull et al.
5,663,356 A 9/1997 Ruecroft et al.
5,712,270 A 1/1998 Sabb
5,811,442 A 9/1998 Bencherif et al.
5,824,692 A 10/1998 Lippiello et al.
5,852,041 A 12/1998 Cosford et al.
5,853,696 A 12/1998 Elmaleh et al.
5,859,004 A 1/1999 Olesen
5,861,423 A 1/1999 Caldwell et al.
5,952,339 A 9/1999 Bencherif et al.
5,969,144 A 10/1999 London et al.
6,432,975 B1 8/2002 Schmitt et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

IN 173570 6/1994
WO WO 91/12254 A1 8/1991
WO WO 94/08992 A1 4/1994
WO WO 95/03306 A1 2/1995
WO WO 96/12711 A1 5/1996
WO WO 96/31475 A2 10/1996
WO WO 96/40682 A1 12/1996
WO WO 97/01556 A1 1/1997
WO WO 97/11072 A1 3/1997
WO WO 97/30998 A1 8/1997
WO WO 98/25619 A1 6/1998
WO WO 98/54181 A1 12/1998
WO WO 99/03859 A1 1/1999
WO WO 99/51602 A1 10/1999
WO WO 99/62505 A2 12/1999
WO WO 00/34276 A1 6/2000
WO WO 01/36417 A1 5/2001
WO WO 01/85727 A1 11/2001
WO WO 02/15662 A2 2/2002
WO WO 02/16356 A2 2/2002
WO WO 02/16357 A2 2/2002
WO WO 02/16358 A2 2/2002
WO WO 02/17358 A2 2/2002
WO WO 02/051841 A1 7/2002
WO WO 2004/076449 A 9/2004

OTHER PUBLICATIONS

Vippagunta et al., "Crystalline Solids", Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 48, pp. 3-26 (2001).
Gavezzotti, "Are Crystal Structures Predictable?", Accounts of Chemical Research, vol. 27, pp. 309-314 (1994).
Arneric, S., et al., "Preclinical Pharmacology of ABT-418: A Prototypical Cholinergic Channel Activator for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease," *CNS Drug Rev.*, 1(1): 1-26 (1995).
Arneric, S., et al., "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease," *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 5(1): 79-100 (1996).
Astles, P.C., et al., "Recent progress in the development of subtype selective nicotinic acetylcholine receptor ligands," *Current Drug Targets—CNS & Neurological Disorders*, 1(4): 337-348 (2002).
Bannon, A.W., et al., "Broad-Spectrum, Non-Opioid Analgesic Activity by Selective Modulation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," *Science*, 279: 77-80 (1998).

(Continued)

Primary Examiner — Ardin Marschel
Assistant Examiner — Bong-Sook Back
(74) **Attorney, Agent, or Firm** — Amy H. Fix

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, novel salt forms thereof, methods for its preparation, novel intermediates, and methods for treating a wide variety of conditions and disorders, including those associated with dysfunction of the central and autonomic nervous systems.

5 Claims, 19 Drawing Sheets

ments, Compound A produced a remarkably different functional profile in comparison to the other individual isomers and to the racemic mixture of all four isomers. As can be seen in FIGS. 1A and 1B, Compound A is much more potent and efficacious at eliciting functional response (E_{max} =93% relative to acetylcholine (ACh); EC_{50} =14 nM) than any of the other isomers or the mixture of four isomers. Indeed, Compound A (the 2S,3R isomer) is the only isomer of N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide that is able to provide potent agonism throughout the concentration range of 1-50 nM, with 10 nM being associated with in vivo activity as herein described, as shown in FIG. 1B.

The functional activity of Compound A was also electrophysiologically evaluated in *Xenopus* oocytes transiently expressing human $\alpha 7$ NNRs. In this system, Compound A has an EC_{50} value of 33 nM and an E_{max} of 100% of ACh response. There were decreases in subsequent control responses to ACh following the application of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide at concentrations greater than 100 nM (IC_{50} =200 nM). In contrast to previously described $\alpha 7$ full agonists (see Astles et al., *Current Drug Targets CNS Neurological Disorders* 1(4): 337-348 (2002), incorporated by reference with regard to such reporting), the separation between EC_{50} and IC_{50} values for (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide indicates that concentrations which produce the half-maximal functional response of $\alpha 7$ lead to minimal, rather than full, residual inhibition. There was no detectable activation when (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide was applied to oocytes expressing the human $\alpha 4\beta 2$ sub-type and no significant decreases in subsequent control responses to ACh, indicating that (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide is neither an agonist nor antagonist at $\alpha 4\beta 2$.

The compounds exhibited little or no agonist activity in functional models bearing muscle-type receptors ($\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ subtype in human TE671/RD clonal cells), or ganglion-type receptors ($\alpha 3\beta 4$ subtype in the Shooter subclone of rat pheochromocytoma PC12 cells and in human SHSY-5Y clonal cells), generating $\leq 10\%$ (human muscle), $\leq 20\%$ (rat ganglion) and $\leq 10\%$ (human ganglion) of nicotine's response at these subtypes. These data indicate selectivity for CNS subtypes over PNS subtypes.

Due to the close sequence and structural homology between $\alpha 7$ and 5-hydroxytryptamine ($5HT_3$) receptors, and cross-reactivity to these 2 receptors observed with other nicotinic ligands, the affinity of Compound A to $5HT_3$ receptors was investigated. Compound A (10 μM) displayed 59% inhibition of radioligand binding at the mouse $5HT_3$ receptor and 25% inhibition at the human receptor. Investigation of functional activation at the human $5HT_3$ receptor suggests minimal to no activation (i.e., a maximal response of 15% activation was obtained at 100 μM).

Muscarinic receptors are another area of concern due to interactions that have been observed with other nicotinic ligands. Compound A displayed minimal to no interaction when examined in competitive binding inhibition assays for M1, M2, nonselective central and nonselective peripheral muscarinic receptors.

The data show that Compound A is selective for $\alpha 7$ NNR ligands. Compound A does not bind well at those subtypes of the nicotinic receptor that are characteristic of the peripheral nervous system or at muscarinic or $5HT_3$ serotonergic receptors. Thus, Compound A possesses therapeutic potential in

treating central nervous system disorders without producing side effects associated with interaction with the peripheral nervous system.

Summary of In Vivo Biological Activity

Compound A, (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, displays significant efficacy in two behavioral models of cognition. Compound A demonstrated potent activity in the object recognition paradigm in rats, following both i.p. (intraperitoneal, FIG. 3) and p.o. (oral, FIG. 4) administration, and also demonstrated activity across a wide dose range following oral administration (FIG. 4). Administered intraperitoneally at the same low doses (0.3 and 1 mg/kg) Compound A tends to reverse MK-801 induced deficits in the OR task (FIG. 5), and administered orally at 0.3 mg/kg Compound A's cognitive effects last for at least 18 hours (FIG. 6). In the radial arm maze (RAM) (FIG. 7) paradigm examining working memory, Compound A significantly increased the number of correct choices prior to error. These results show potential for (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide in treating cognitive deficits and dysfunctions associated with schizophrenia, including those of working memory.

For a compound to be useful for treating the cognitive dysfunction in schizophrenia, it must not diminish the effects of classical or atypical antipsychotics against the positive symptoms of schizophrenia. Thus, it is compelling that, in addition to its cognitive enhancing properties, Compound A also displays effectiveness in reversing apomorphine-induced locomotor activity (APO LOCO) (FIG. 8) and prepulse inhibition (PPI) (FIG. 9) models of positive symptoms of schizophrenia. Thus, (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide would be expected to provide an additional benefit against the positive, as well as the cognitive, symptoms associated with schizophrenia.

The specific pharmacological responses observed may vary according to and depending on the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with practice of the present invention.

Although specific embodiments of the present invention are herein illustrated and described in detail, the invention is not limited thereto. The above detailed descriptions are provided as exemplary of the present invention and should not be construed as constituting any limitation of the invention. Modifications will be obvious to those skilled in the art, and all modifications that do not depart from the spirit of the invention are intended to be included with the scope of the appended claims.

The invention claimed is:

1. An acid salt of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, substantially free of (2S,3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, (2R,3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, and (2R,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide, wherein the acid is selected from hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, maleic acid, toluenesulfonic acid, galactaric (mucic) acid, D-mandelic acid, D-tartaric acid, methanesulfonic acid, R- and S-10-camphorsulfonic acids, ketoglutaric acid, or hippuric acid.

25

43

2. The acid salt of claim 1 wherein the stoichiometry of (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide to the acid is 2:1, 1:1, or 1:2.

3. The acid salt of claim 2 wherein the stoichiometry is 1:1.

4. (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride thereof, substantially free of (2S,3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride, (2R,3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride, and (2R,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide hydrochloride.

44

5. (2S,3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride or a hydrate or solvate thereof, substantially free of (2S,3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride, (2R, 3S)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride, and (2R, 3R)-N-(2-((3-pyridinyl)methyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)benzofuran-2-carboxamide monohydrochloride.

* * * * *